



SARCOMES DES TISSUS MOUS

Pr D.YEKROU

COM 5

16-11-2021



الجمعية الجزائرية للتكوين والبحث في طب الأورام
Société Algérienne de Formation
et de Recherche en Oncologie

Les STM

Tumeurs primitives développées aux dépens du tissu conjonctif commun extra squelettique des

tissus fibreux
Os
méninges
nerfs périphériques
muscles lisses et striés
viscères
T lymphoïde
vaisseaux

Definition

-Tumeurs primitives **développées** aux dépens du tissu conjonctif commun extra squelettique et de ses variétés spécialisées

T adipeux ; fibreux; vaisseaux; nerfs périphériques , muscles lisses et striés
(**exclu**: viscères; T lymphoïde .méninges)

- UBIQUITAIRE

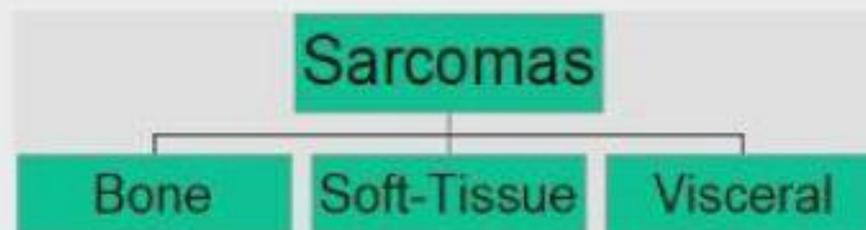
-PEC EN RCP (Centre de Reference)

-en Algerie: 500NC/année

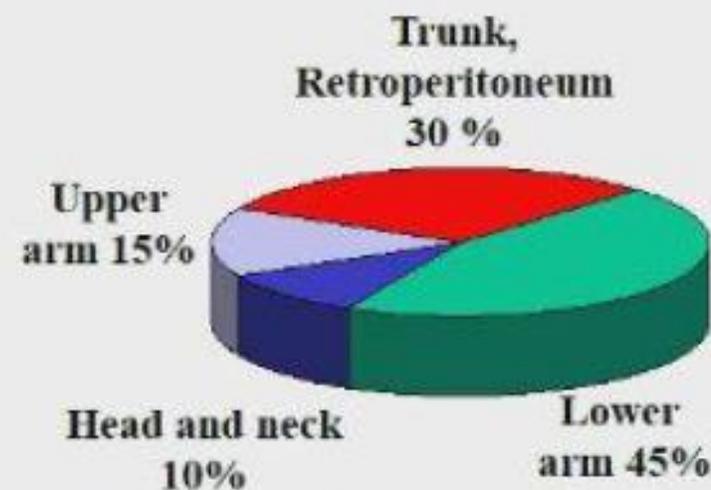
H : 1.4 100.000

F: 1.3 100.000

Sarcomas: rare and heterogeneous family



- 2 % of adult cancers
- 4000 new cases/yr in France
- 2/100 deep mass of soft part
- Median size at diagnosis: 8 cm
- All age, median age: 55 yrs
- Sex ratio: 1:1



- Tumeur rare → multidisciplinaire

**Tumeur des T. mous sous aponévrotique (profonde)
et/ou > 5 cm → suspecte de sarcome**



Sarcomes des tissus mous - constat

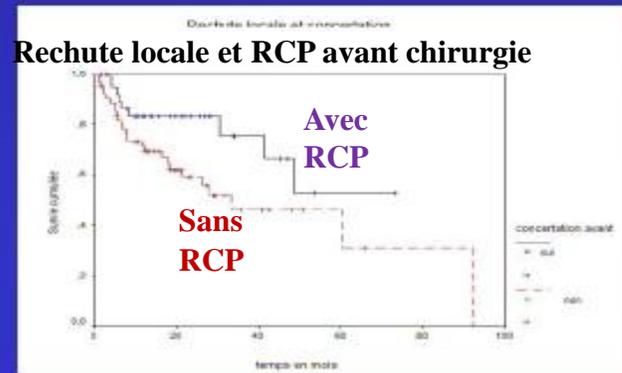
Masse > 5 cm et profonde
dans les tissus mous

Dans les centres experts

- Suspicion sarcome
- Imagerie ad-hoc ☐ centre expert
- RCP
- Biopsie initiale ☐ diag de sarcome
- Traitement d'induction
- **Chirurgie planifiée**
- Traitements adjuvants adaptés

En dehors des centres experts

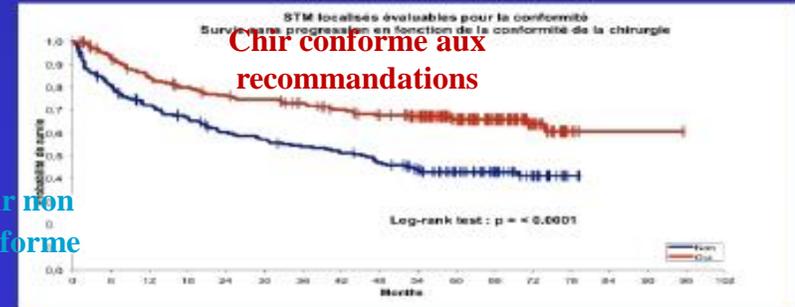
- Suspicion kyste / tumeur bénigne
- Absence **imagerie**, **RCP**, **biopsie**
- Chirurgie inadaptée ☐ diag de sarcome
- ☐ Centre expert ☐ RCP
- **Chirurgie de sauvetage**
- Traitement adjuvant au cas par cas



Ray-Coquard et al. 2004
(prise en charge 2002)

La perte de
chance se
situe en
amont de la
RCP

Rechute et conformité de la chirurgie



Chir non
conforme

Derbel et al. 2013
(prise en charge 2005-06)

STS can arise everywhere in the body (connective tissue)



Preoperative biopsy is mandatory!



PNET



NHL lymphoma



GIST

ESMO
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES
Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and follow-up¹

Following appropriate imaging assessment, the standard of care for retroperitoneal sarcomas is wide resection, possibly by using 14–16G needles

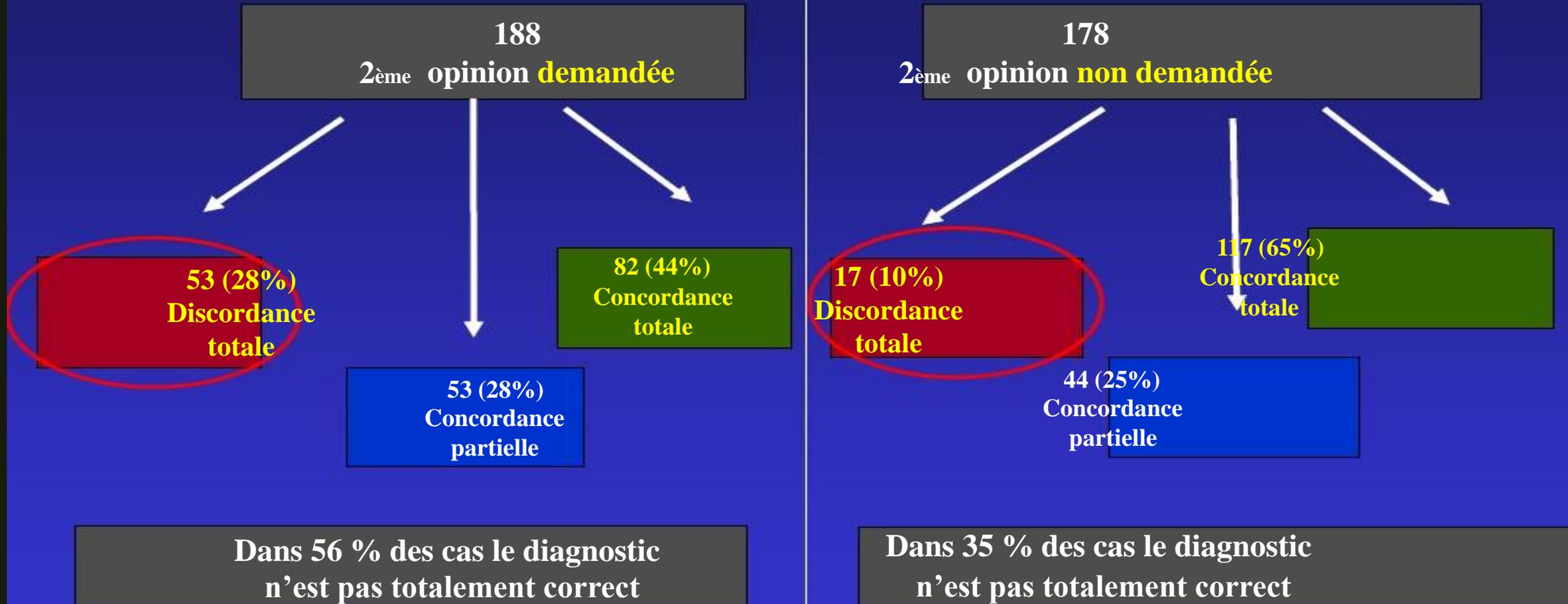
|| Votre écran est partagé par le biais de l'application gustaveroussy.ubicast.tv.

Arrêter le partage

Masquer

Relecture histologique - Constat

Taux de concordance par sous-groupe de patients



Lurkin A et al, BMC Cancer 2010

Tableau 1: Classification histologique des tumeurs des tissus mous (WHO 2013*)

1. Tumeurs adipeuses	Bénignes: lipome, myolipome... Malignes: Liposarcome bien différencié, myxoïde, pléomorphe, dédifférencié
2. Tumeurs fibroblastiques/ myofibroblastiques	Bénignes: hamartome, fasciite, fibrome, fibromatose, tumeur desmoïde, fibroblastome... Malignes: Sarcome myofibroblastique de bas grade, dermatofibrosarcome, sarcome fibroblastique myxoinflammatoire, fibrosarcome, myxofibrosarcome, sarcome fibromyxoïde de bas grade, sarcome épithélioïde sclérosant
3. Tumeurs fibrohistiocytaires	Bénignes uniquement: tumeur ténosynoviale, tumeur fibrohistiocytaire plexiforme...
4. Tumeurs musculaires lisses	Bénignes: léiomyome Malignes: Léiomyosarcome
5. Tumeurs péricytaires	Bénignes uniquement: tumeur glomique, myopéricytome, angiomyolipome...
6. Tumeurs musculaires striées	Bénigne: rhabdomyome Malignes: Rhabdomyosarcome embryonnaire, Rhabdomyosarcome alvéolaire, Rhabdomyosarcome pléomorphe, Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes/sclérosant
7. Tumeurs vasculaires	Bénignes: hémangiome, lymphangiome... Intermédiaire: hémangioendothéliome... Malignes: sarcome de Kaposi, angiosarcome
8. Tumeurs cartilagineuses et osseuses	Bénignes: chondrome des tissus mous Malignes: ostéosarcome extrasquelettique
9. Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST)	
10. Tumeurs nerveuses	Bénignes: Schwannome, neurofibrome... Malignes: Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST), tumeur maligne à cellules granuleuses
11. Tumeurs de différenciation incertaine	Bénignes: fibromyxome acral, myxome, angiomyxome agressif, PECome, tumeur mixte, fibroxanthome atypique, tumeur pléomorphe angiectasique hyalinisante ... Malignes: « carcinome » myoépithélial ou tumeur mixte maligne, sarcome synovial, sarcome épithélioïde, sarcome alvéolaire des parties molles, sarcome à cellules claires, tumeur desmoplasique à cellules rondes, tumeur rhabdoïde extrarénale, chondrosarcome myxoïde extrasquelettique

Grading histologique

→ Facteur pronostique le plus important pour évaluer le risque de métastases et de décès par la maladie

✓ **Type histologique** insuffisant pour prévoir l'évolution et guider le traitement

✓ **Grade histologique** : évalue le degré de malignité, la probabilité de survenue de métastases et guide le traitement

OMS (2013)

- **NCI** (nord américain)
- **FNCLCC** (Français) **+++** (reproductible ↑, moins de grade intermédiaire et meilleur prédictif de OS et MFS)

Table 1. FNCLCC Grading System: Definition of Parameters*

Tumor differentiation (see Table 2)	
Score 1:	Sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue (eg, well-differentiated liposarcoma)
Score 2:	Sarcomas for which histologic typing is certain (eg, myxoid liposarcoma)
Score 3:	Embryonal and undifferentiated sarcomas, sarcomas of doubtful type, synovial sarcomas, osteosarcomas, PNET
Mitotic count	
Score 1:	0–9 mitoses per 10 HPF†
Score 2:	10–19 mitoses per 10 HPF
Score 3:	≥20 mitoses per 10 HPF
Tumor necrosis	
Score 0:	No necrosis
Score 1:	<50% tumor necrosis
Score 2:	≥50% tumor necrosis
Histologic grade	
Grade 1:	Total score 2, 3
Grade 2:	Total score 4, 5
Grade 3:	Total score 6, 7, 8

* Modified from Trojani et al¹⁸ with permission from John Wiley and Sons, Inc. FNCLCC indicates Fédération Nationale des Centres de Lutte le Cancer; PNET, primitive neuroectodermal tumor.

† A high-power field (HPF) measures 0.1734 mm².

*** Immunohistochimie :**

- De place importante

- Aucun marqueur n'est absolument spécifique

Sarcomes pour lesquels l'immunohistochimie joue un rôle diagnostique déterminant

<i>Types de tumeurs</i>	<i>Anticorps principaux</i>
Liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés	MDM2 CDK4
Rhabdomyosarcomes GIST	Myogénine CD117 CD34
Angiosarcomes	H-caldesmone CD31 CD34 HHV8
Sarcomes synoviaux	Cytokératines EMA CD34 (toujours négatif)
Sarcome épithélioïde	Cytokératines EMA CD34
Sarcome à cellules claires	PS100 HMB 45 Melan-A
Tumeur desmoplastique intra-abdominale à cellules rondes	Cytokératines EMA Desmine

IRM : examen clé , indispensable , Critères de malignité:

-Taille >5cm

-Contours irréguliers

-Parois et septa intra tumoraux irréguliers et epais

-Hétérogénéité sur les séquences avec un hyposignal en T1 et hypersignal
enT2

-Une prise de contraste précoce et prolongée

-Présence de zone nécrotique

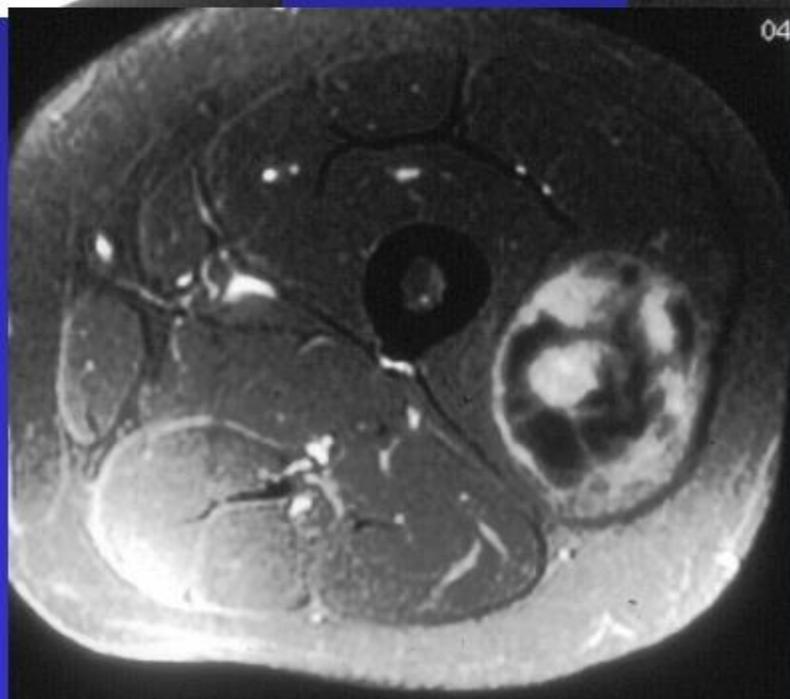
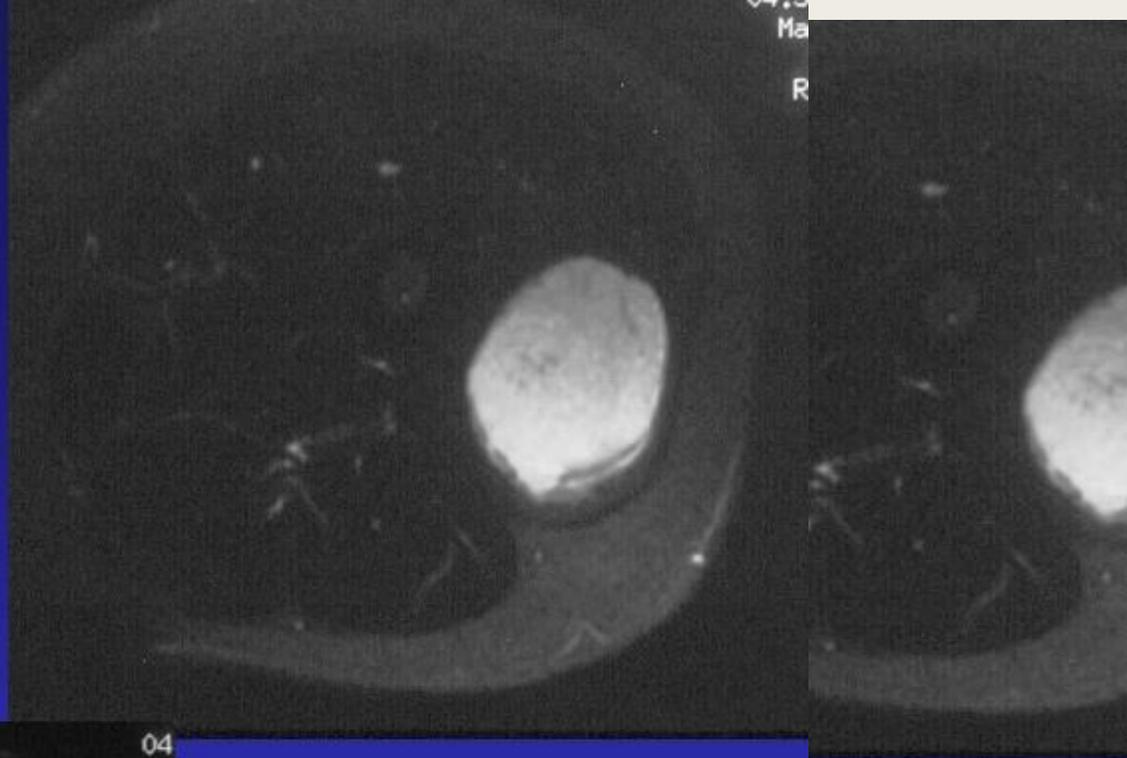
**-NB: Toute masse >5 cm et profonde est suspecte de malignité et impose un
bilan complet avec biopsie avant toute décision thérapeutique**



Lipome



Hématome



Sarcome



arcome



Bilan d'extension

A- locorégionale: dépend de la localisation

Membres: IRM

Thorax :TDM

Pelvis :IRM

Abdomen: TDM ou IRM

Rachis et para rachis: IRM

Massif facial: IRM

B- a distance:

Standard: scanner thoracique

Options: imagerie adaptée pour les autres organes,
en fonction des signes d'appel

Facteurs pronostiques

1-Facteurs de récurrences locales:

- Marges chirurgicales

La qualité des marges d'exérèse chirurgicale constitue le principal facteur prédictif des récurrences

- Grade histologique

Un grade tumoral élevé confère un risque plus élevé de rechute locorégionale

- Localisation

tête et cou et surtout au tronc profond est fortement corrélée au risque locorégional Les localisations rétropéritonéales

2-Facteurs prédictifs pour la survenue de métastases et pour la survie globale:

- Grade histologique

Le grade de malignité est le facteur pronostique le plus important pour la prédiction d'une rechute métastatique et la survie globale.

G1:85%, G2:55%, G3:25%

-Type histologique

-Facteurs clinique:

Taille de la tumeur, Profondeur

-Autres facteurs pronostiques:

Envahissement vasculonerveux et osseux
Marqueurs de prolifération ; PCNA, Ki67, Mib1

Age élevé

Sexe masculin

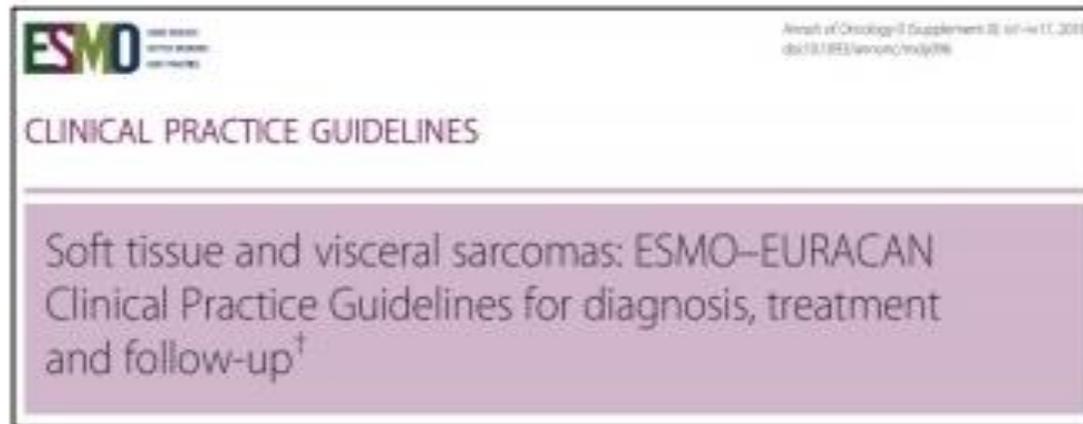
Anomalies génétiques et moléculaires :l'expression anormale de certains protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire comme p53, MDM2, CDK4, les cyclines A, D et E,



Chirurgie des STM

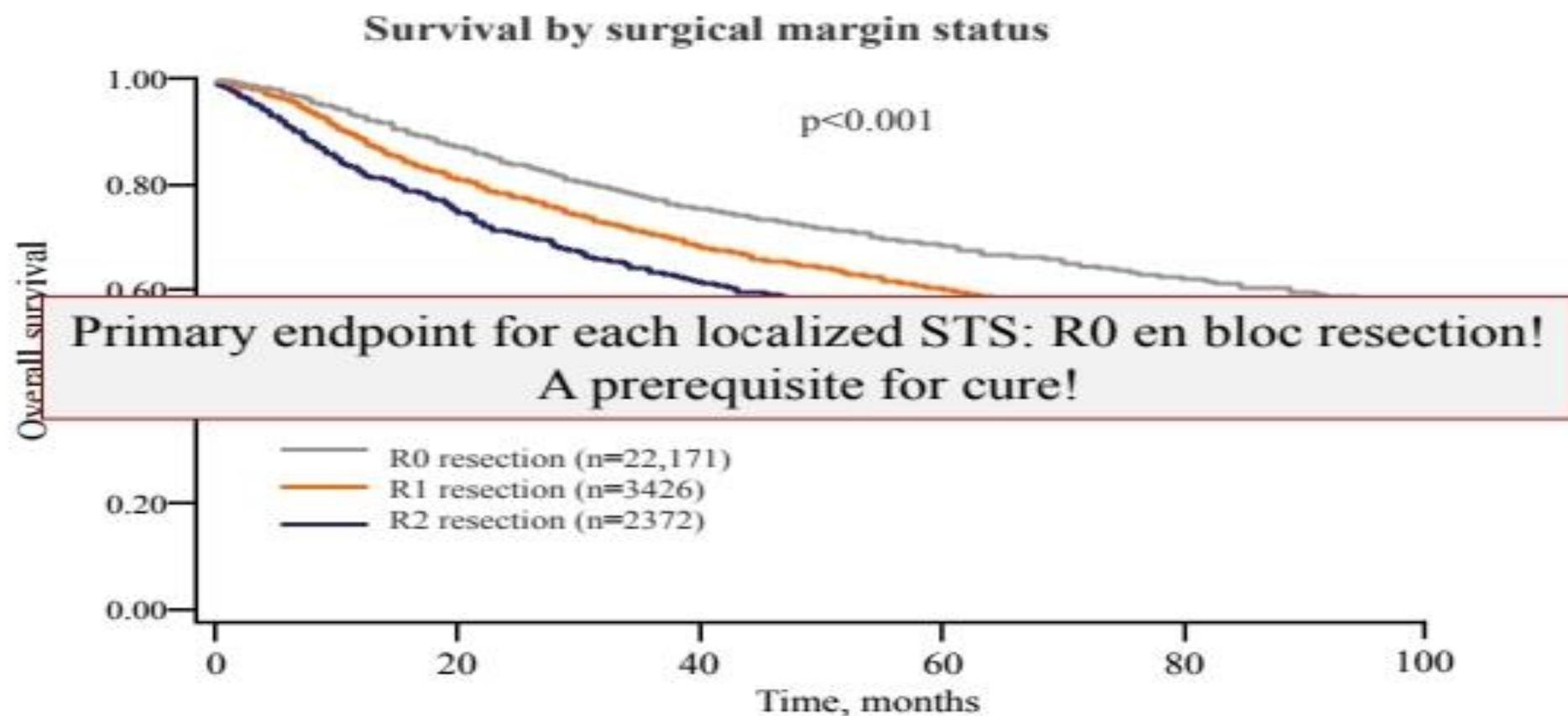


« Operable » STS: Take home messages

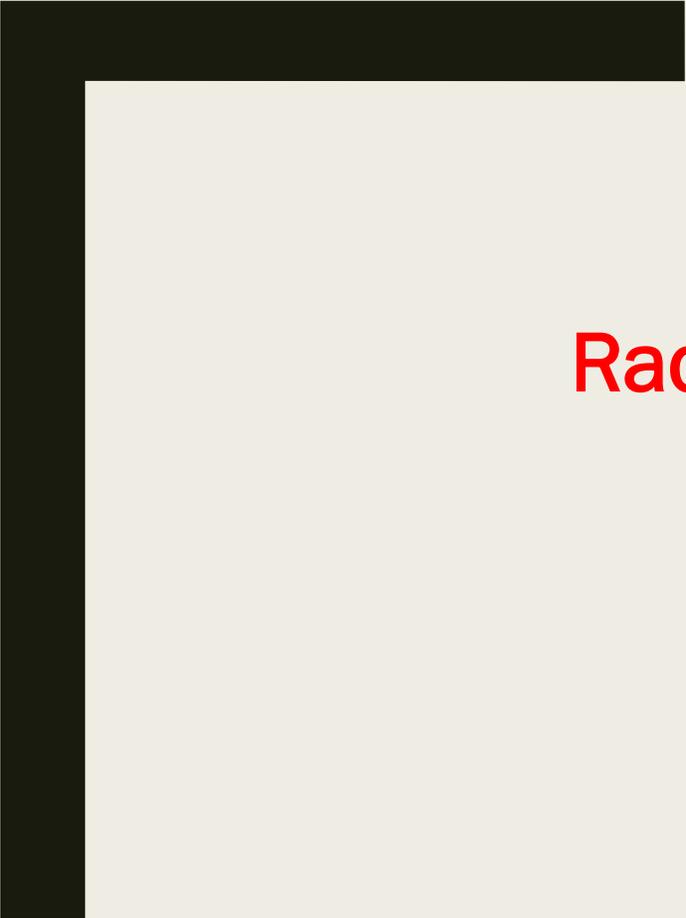


Surgery is the standard treatment of all patients with an adult type, localized STS. It must be carried out by a surgeon specifically trained in the treatment of this disease. The standard surgical procedure is a wide excision with negative margins (R0).

OS in extremity soft tissue sarcoma patients undergoing surgery: an National Cancer DataBase analysis



no radiotherapy (n=14,236)
preoperative radiotherapy (n=3309)
postoperative radiotherapy (n=10,397)

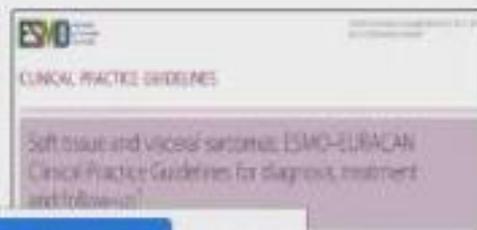


Radiotherapie des STM

STS – Radiotherapy in 2021

Recommandations: adjuvant (or neoadjuvant) RT is the standard for limb and trunk STS

- Wide excision combined with RT as the standard treatment of high-grade (2-3), deep, > 5 cm lesions
- To be discussed in MTB in other situations



Recommandations

1- Sarcomes à haut risque:

-Haut grade, profonds et de taille > 5cm

→RTE est systématique+++

2- Sarcomes à risque intermédiaire:

Haut grade, profonds et de taille < 5cm

Quelque soit le grade, superficiels et de taille > 5cm

Bas grade, profonds, et quelque soit la taille

→RTE est souvent indiquée

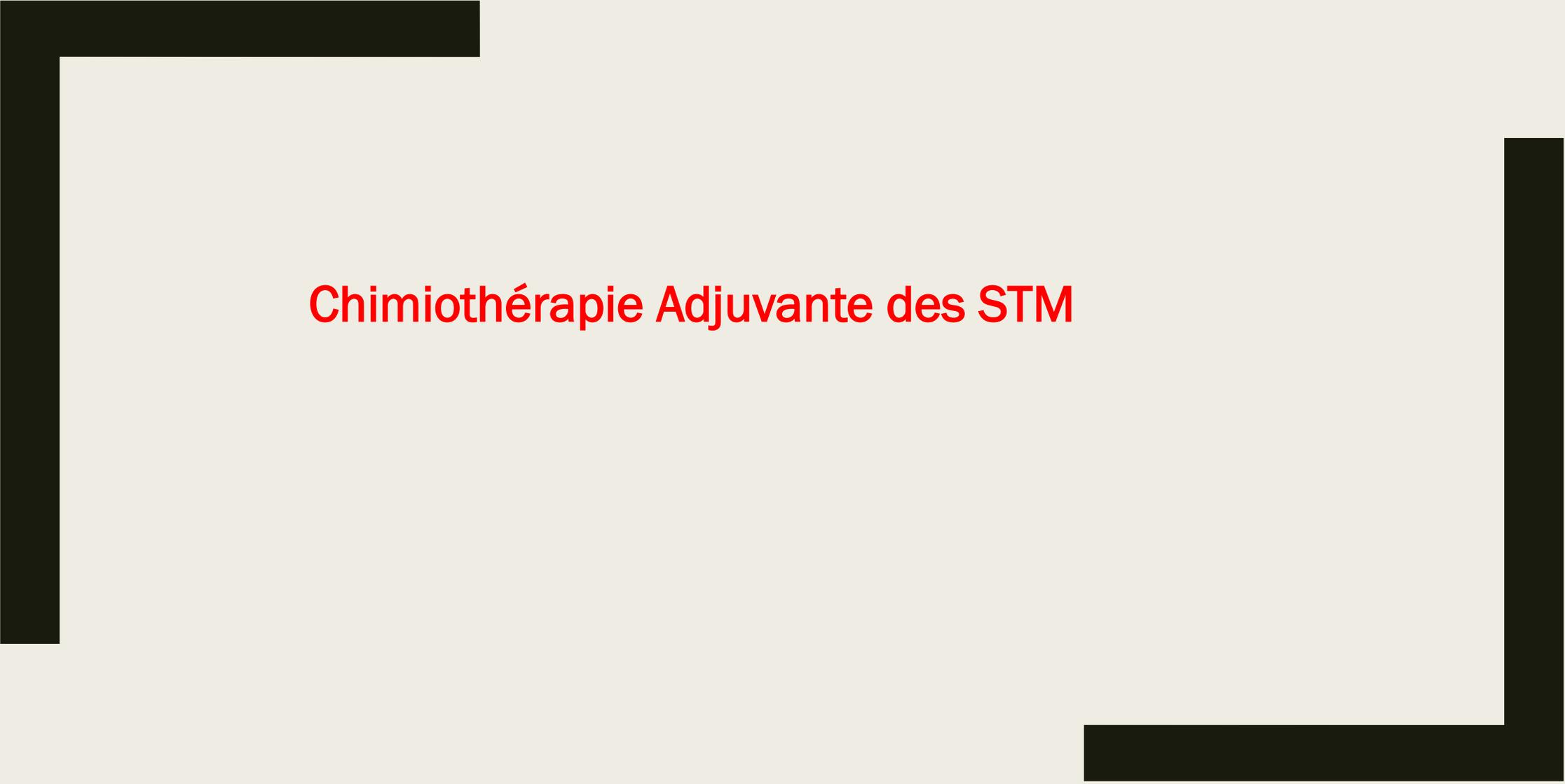
3- Sarcomes à faible risque:

Bas grade, superficiels et de taille < 5cm

→ RTE n'est pas recommandée

NB: En cas d'exérèse R1 ou R2 sans possibilité de reprise chirurgicale dument justifiée

→ RTE est systématique



Chimiothérapie Adjuvante des STM

S
u
r
g
e
r
y

Adjuvant CT



For who ??

OS advantage (0.029)
for high grade extremity.
STS, male 30-60 yrs
5-10 cm

*Tierney et al,
Lancet 1997
On source data
(1973-90)*

Statistical significant
limited benefit in terms of
both RFS and OS

*Pervaiz et al,
Cancer 2008
Published data
(1973-96)*

R1 resection, male
> 40 yrs, high grade
(trend, III vs II)

*Le Cesne et al,
Ann Oncol 2014
Pool analysis*

Activer Windows
Accédez aux paramètr

.....Hypothesis-generating trials

Adjuvant CT in high-grade STS

Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial

By Sergio Frustaci, Franco Gherlizoni, Antonino De Paoli, Marco Bonetti, Alberto Azzarelli, Alessandro Comandone, Patrizia Olmi, Angela Buonadonna, Giovanni Pignotti, Erza Barbieri, Gaetano Apice, Hassan Zmerly, Diego Serrano, and Piero Picci

Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for soft tissue sarcoma: long-term follow-up of a prospective randomized feasibility trial

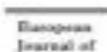
Negar Fekhr^{1,2}, Claudia Ehm¹, Wolfgang J. Kostler¹, Marion Jantsch¹, Farshid Abdolvahab¹, Martin Dominkus¹, Boris Pokrajac¹, Daniela Kauer-Dorner¹, Christoph C. Zielinski^{1,3}, Thomas Brodowicz¹; for the Austrian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group

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



PERGAMON

European Journal of Cancer



European Journal of Cancer

A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma

E. Gerstl¹, A. Azzarelli², J. Bessa³, V.H.C. Braswell⁴, F. van Coevorden^{5,6}, A.N. van Geel⁷, A. Ezzi^{8,9}, A. Santoro¹⁰, J.W. Dosterhuis¹¹, M. van Glabbe¹², A. Kirkpatrick¹³, J. Verweij¹⁴, the E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/Carsilion Sarcoma Group

¹Medical Oncology, University Hospital, Graz, Austria; ²Medical Oncology, University Hospital, Bari, Italy; ³Medical Oncology, University Hospital, Coimbra, Portugal; ⁴Medical Oncology, University Hospital, Glasgow, Scotland; ⁵Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ⁶Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ⁷Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ⁸Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ⁹Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ¹⁰Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ¹¹Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ¹²Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ¹³Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands; ¹⁴Medical Oncology, University Hospital, Groningen, The Netherlands

Received 5 December 2005; accepted 14 December 2005

Short, Full-Dose Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Adult Soft Tissue Sarcomas: A Randomized Clinical Trial From the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group

Alessandro Gronchi, Sergio Frustaci, Mario Mercuri, Javier Martin, Antonio Lopez-Pousa, Paolo Verlicchi, Lidia Mariani, Pimuccin Volignani, Rosalba Miceli, Silvia Stacchiotti, Angelo Paolo Dei Tos, Antonino De Paoli, Alessandra Longhi, Andres Poveda, Vittorio Quaghiola, Alessandro Comandone, Paolo Giovanni Casali, and Piero Picci

Nabeel Pervaiz¹
Nigel Colterjohn, MD^{2,1}
Forough Farrokhyar, MPhil, PhD²
Richard Tozer, MD, PhD³
Alvaro Figueredo, MD³
Michelle Ghert, MD²

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



Pensla J. Mill, Peter Reichardt, Axel Le Cesne, Sylvie Bonvalot, Alberto Azzarelli, Hans-J. Hoekstra, Michael Loth, Frans Van Coevorden, Jaap Verweij, Pancras C.W. Hogendoorn, Morio Ouchi, Sandrine Marraud, Vivien H.C. Braamwell, Peter Hohenberger; for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the MOC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee

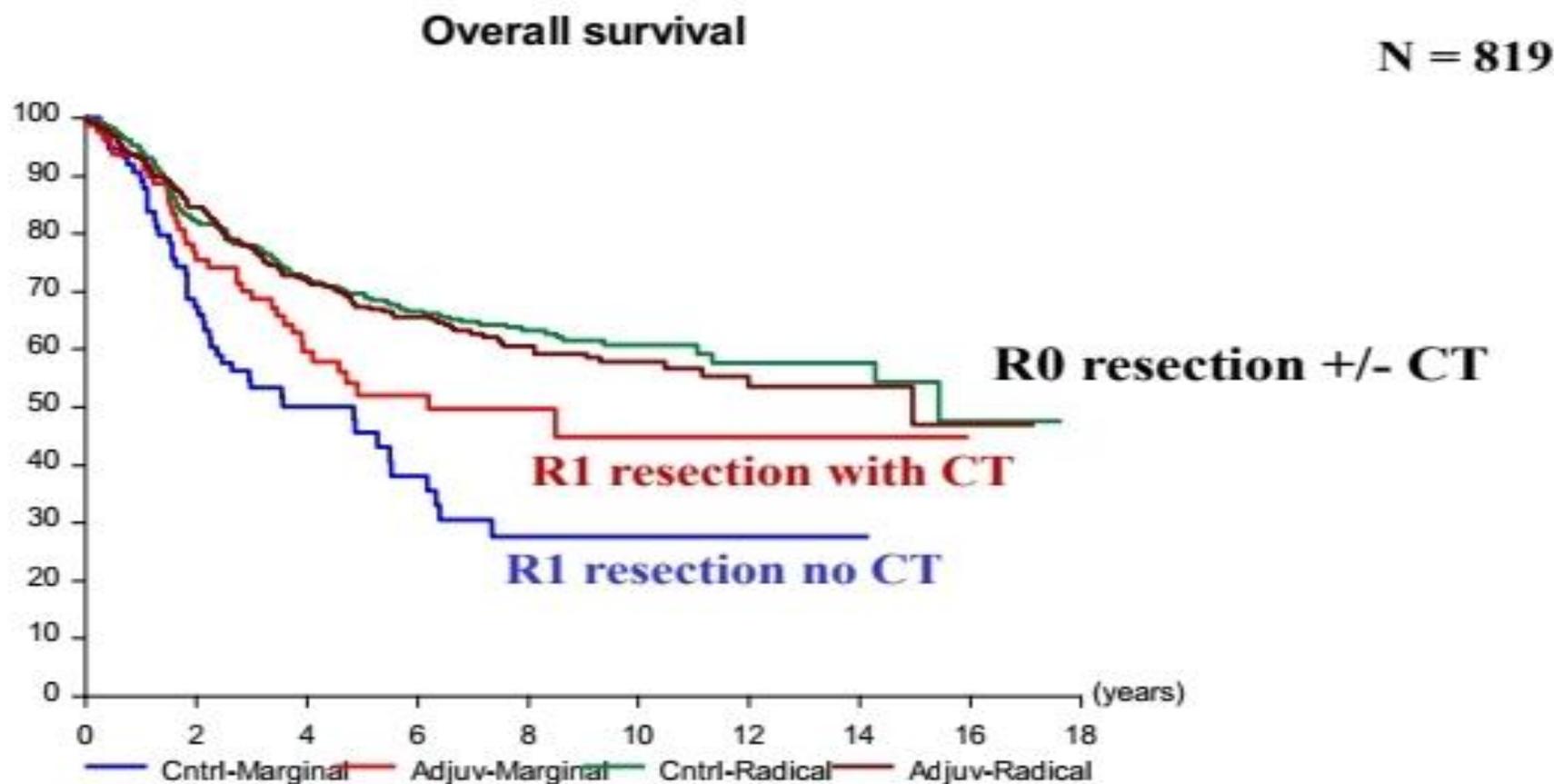
Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials

A. Le Cesne^{1*}, M. Ouali², M. G. Leahy³, A. Santoro⁴, H. J. Hoekstra⁵, P. Hohenberger⁶, F. Van Coevorden⁷, P. Rutkowski⁸, R. Van Hoesele⁹, J. Verweij¹⁰, S. Bonvalot¹, W. P. Steward¹¹, A. Gronchi¹², P. C. W. Hogendoorn¹¹, S. Litiers¹², S. Marraud¹², J. Y. Blay^{1,2} & W. T. A. Van Der Graaf¹²



EORTC adjuvant trials in STS

Predictive factor of resection on OS by treatment



ESMO
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-ESMO/EUR
Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment
and follow-up

Adjuvant chemotherapy should never be intended
to rescue inadequate surgery

STS – Adjuvant CT

ESMO CPGs / GR algorithm (2019)

Adjuvant CT

R1 resection (even after salvage surgery) grade 3
specially in males. Discussion if margins unknown

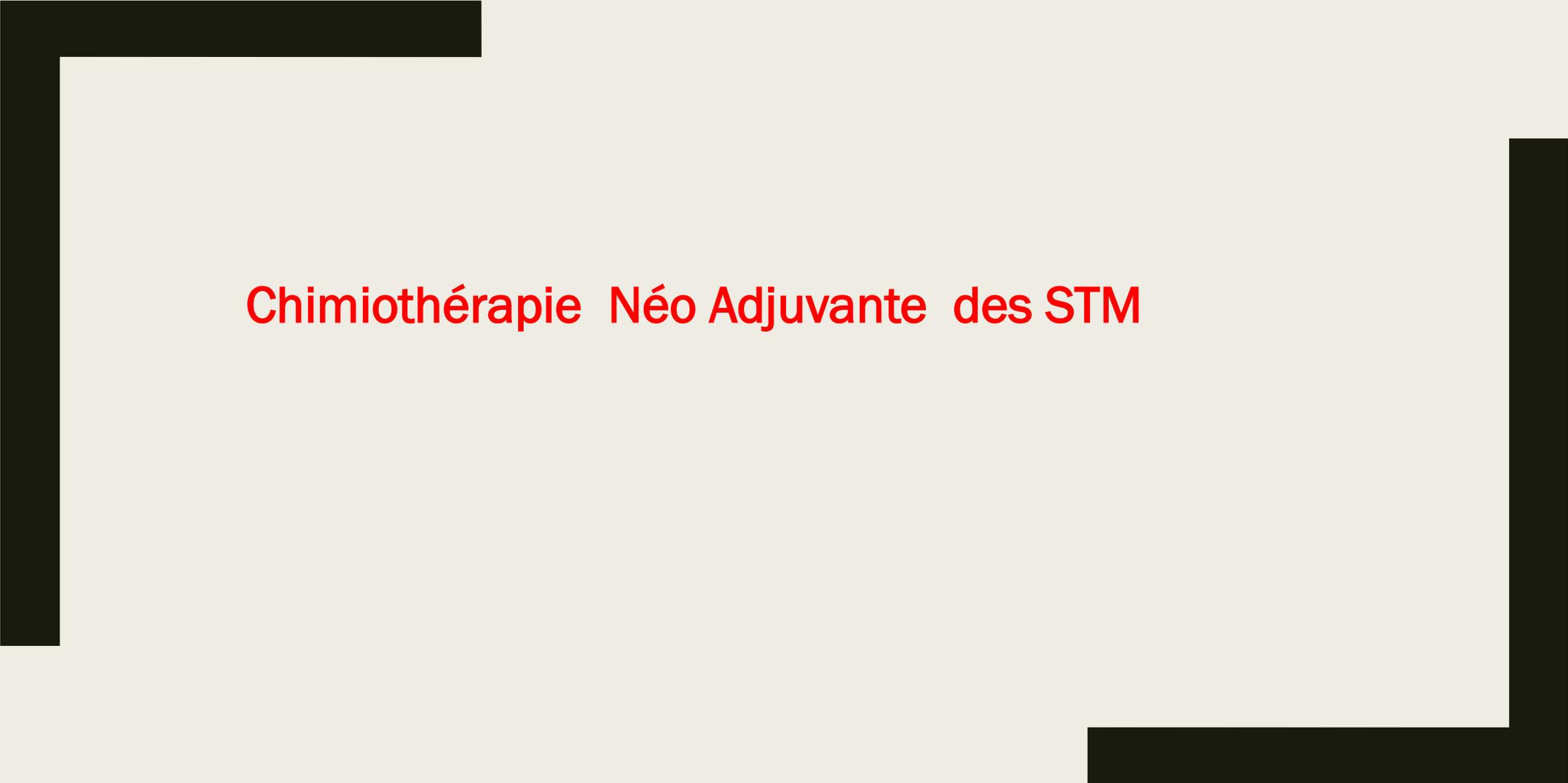
No adjuvant CT

R0 resection, male/female grade 2-3
All grade 2 and grade 1
Superficial STS, all grade, all age
All retroperitoneal sarcomas
All STS > 70 yrs

Induction CT

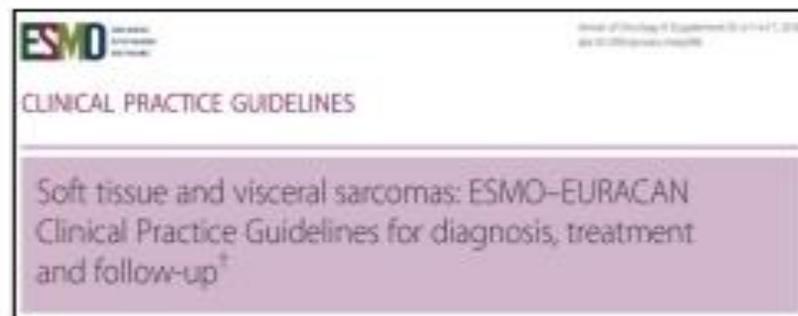
R2, R1 fragmentated resection before salvage surgery

“Adjuvant CT is not standard treatment in adult-type STS. It can be proposed as an option to the high-risk individual patient for a **shared decision-making** with the patient”



Chimiothérapie Néo Adjuvante des STM

STS – Perioperative CT ESMO guidelines 2018



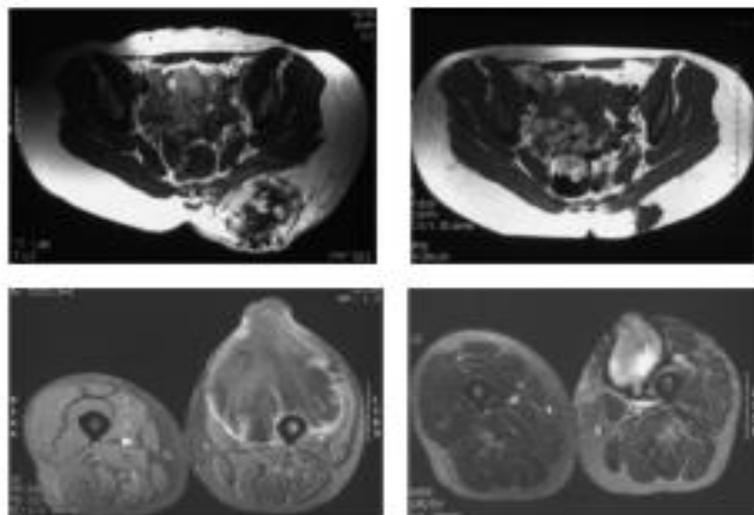
“Induction CT: If the decision is made to use CT as upfront treatment, it may well be used preoperatively. A local benefit may be gained, **facilitating surgery,** in addition to the systemic one....

...neo-adjuvant chemotherapy with anthracyclines plus ifosfamide for at least 3 cycles can be viewed as an option in the high-risk individual patient, for a **shared decision-making”**

Induction CT in STS (anthracyclins + ifosfamide) Quality of resection

Dumont et al, ASCO 2018

N = 161



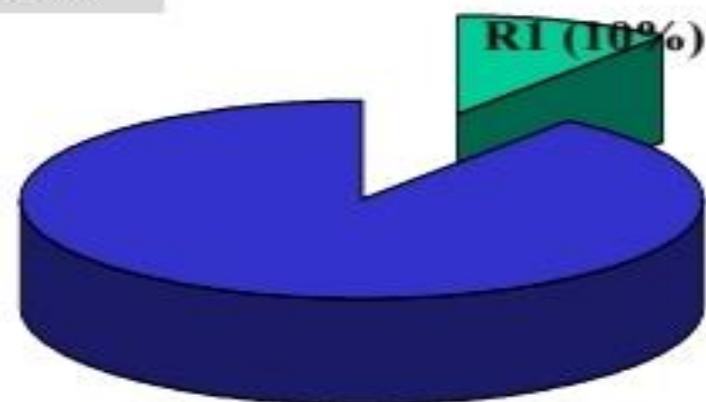
**Rate of
R0
85%**

Locally advanced «operable» STS (median size: 10 cm)

Gronchi et al, LO 2017

N = 121

**Rate of
R0
90%**

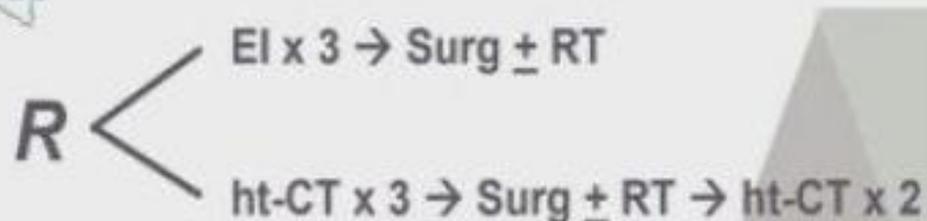


« Operable» STS

High level of R0 resection is achieved if pts are discussed in MTB and operated in specific centers

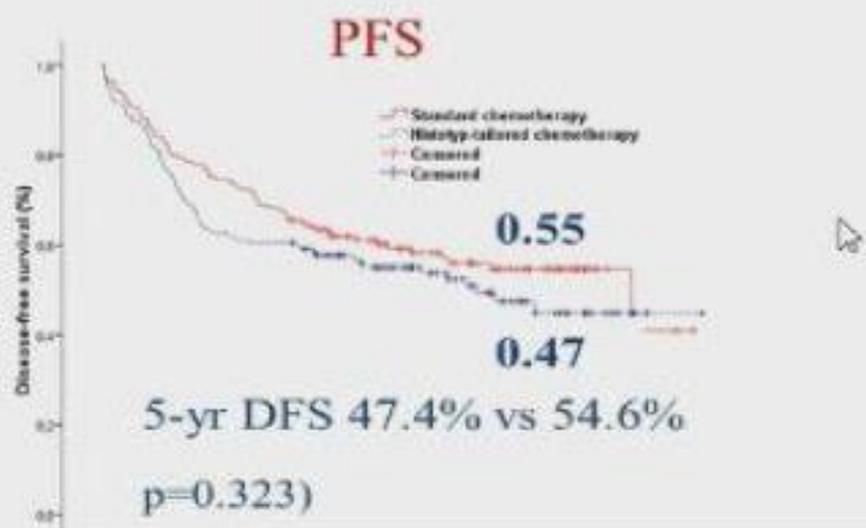


Neoadjuvant CT in operable high-grade STS



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

Grade III, adult type STS
Extremity and trunk wall
Size ≥ 5 cm (metaanalysis)



|| Votre écran est partagé par le biais de l'application gustaveroussy.ubicast.tv. [Arrêter le partage](#) [Masquer](#)

Negative/positive study....

Gronchi et al, TLO 2017

Acc
Acc

The slide features two thick black L-shaped bars. One is positioned in the top-left corner, and the other is in the bottom-right corner, framing the central text.

Chimiothérapie des STM métastatiques

Chemotherapy for aSTS

Single vs Multiple Agents

ESMO
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

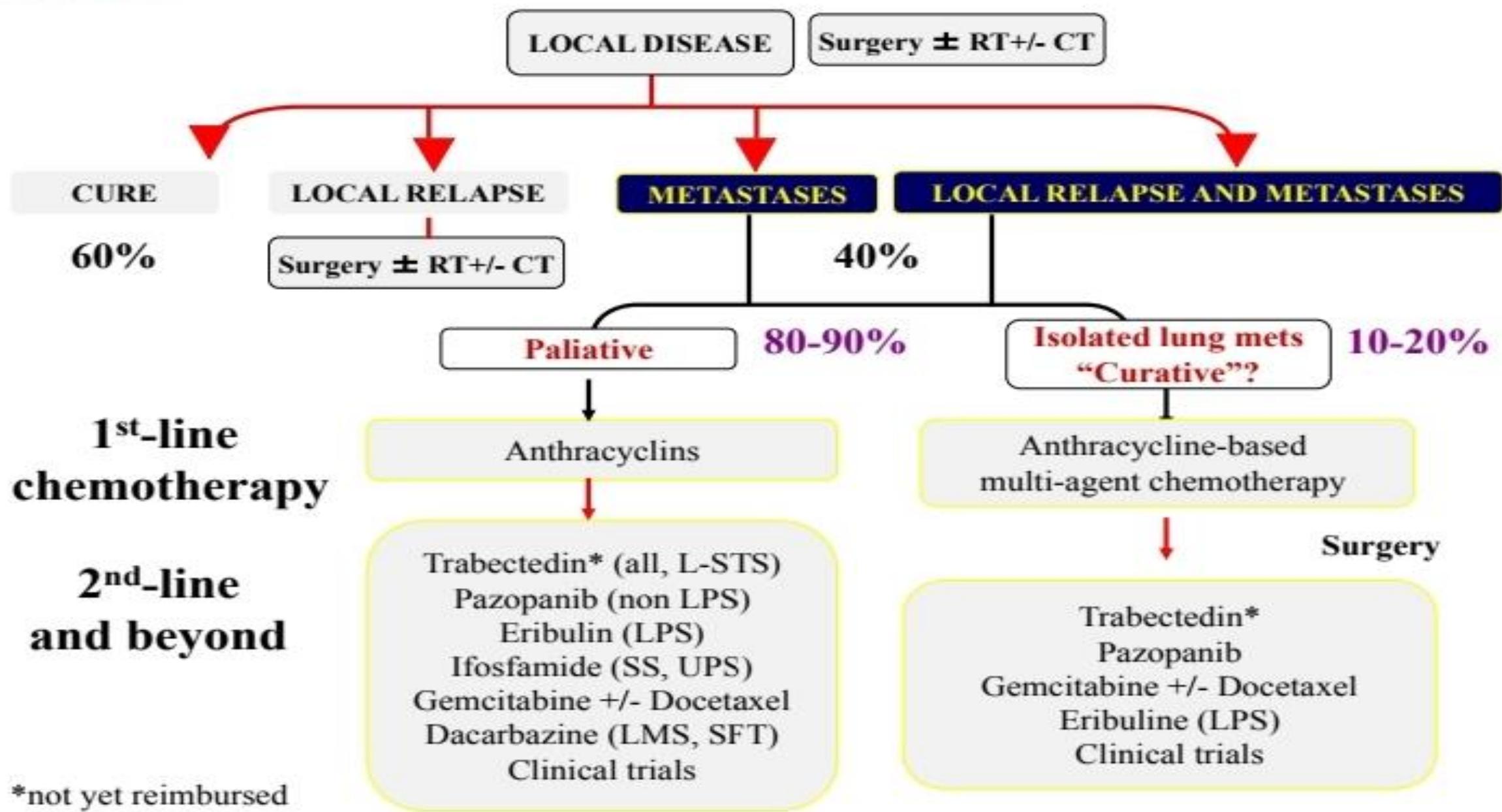
Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN
Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment
and follow-up¹

Multiagent chemotherapy with adequate-dose anthracyclines plus ifosfamide may be the treatment of choice, particularly when a tumor response is felt to be potentially advantageous and performance status is good.

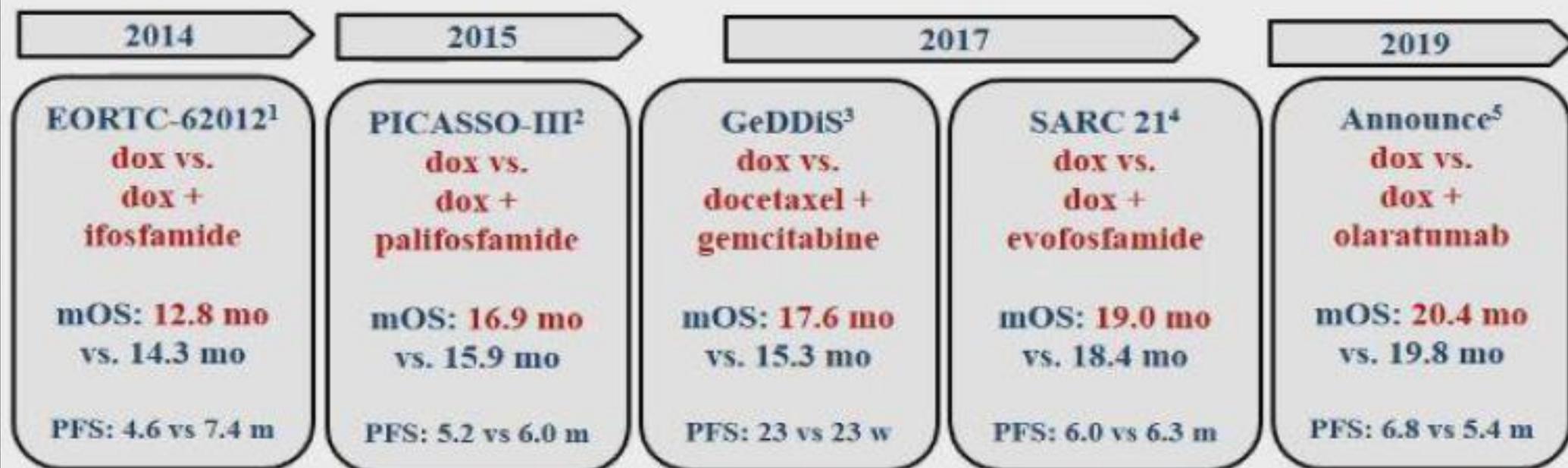
Omura et al. 1983	A/AD	146	NS		NS
Borden et al. 1987	A/AD	186	AD = 30 %	(<i>p</i> = 0.02)	NS
Lerner et al. 1987	A/AD	66	AD = 44 %	(LMS)	NS
Santoro et al. 1995	A/AI/CYVADIC	449	NS		NS
Borden et al. 1990	A/AVd	295	NS		NS
Edmonson et al. 1993	A/AI/APM	262	AI = 34 %	(<i>p</i> = 0.03)	NS
Antman et al. 1993	AD/MAID	340	MAID = 32 %	(<i>p</i> = 0.002)	NS
Judson et al. 2014	A/AI	415	AI = 26 %	(A = 14 %)	NS
Ryan et al. 2016	A/APal	447	APal = 28 %	(A = 19 %)	NS

No survival benefit ⇒ Doxorubicin (75 mg/m²) remained 1st line Gold-Standard

General treatment algorithm in STS



Front-line phase 3 trials in advanced STS



|| Votre écran est partagé par le biais de l'application gustaveroussy.ubicast.tv.

Arrêter le partage

Masquer

1 Judson I et al. *Lancet Oncol* 2014; 2. Ryan et al. *J Clin Oncol* 2016; 3. Seddon et al. *Lancet Oncol* 2017

4. Tap et al. *Lancet Oncol* 2017; 5. Tap et al. *ASCO* 2019

Néoadjuvante :

Indications : Grade 2-3

-tumeur > 5cm

-atteinte des structures vasculaires , nerveuses articulaires ,
osseuses, inflammation et cutanée

-résection R2

il n'existe pas de protocole standard de CT néoadj

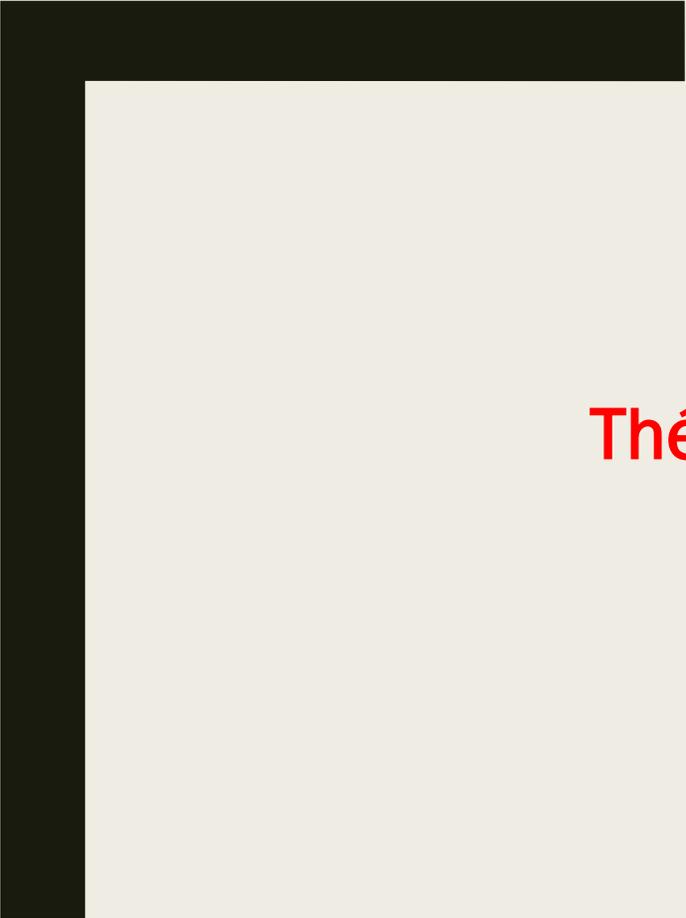
Adjuvant: pas un standard, ID au patient a haut risque G2-3
tumeur > 5cm

Un traitement adjuvant ne remplace jamais une mauvaise chirurgie

Palliative :

Buts : augmenter la survie globale et la survie sans progression , améliorer la qualité
de vie

-La poly CT n'est pas > a la mono CT (adriamycine) en matière de survie



Thérapie Ciblée des STM

Systemic Targeted Treatments in STS in pretreated Patients

Histologic Subtype	Agents
All sarcomas (Europe)	Trabectedin (2007)
All sarcomas (except LPS)	Pazopanib (2012)
All sarcomas (US)	Gemcitabine ± docetaxel
L-sarcoma	Trabectedin in US (2015)
Translocation-related sarcoma	Trabectedin in Japan (2015)
Liposarcoma	Eribulin in US and Europe (2016)
Leiomyosarcoma (Europe)	Gemcitabine (option, ESMO 2018) Gem + DTIC (option, ESMO 2018)
Alveolar soft tissue sarcoma	Antiangiogenic agents (ESMO 2018)
Angiosarcoma	Taxol, gemcitabine (ESMO 2018)
All sarcomas	Ifosfamide HD (ESMO 2018, SS/UPS) DTIC (ESMO 2018, especially LMS)

Doxorubicin +/- olaratumab (anti-PDGFRa) in front-line CT for aSTS

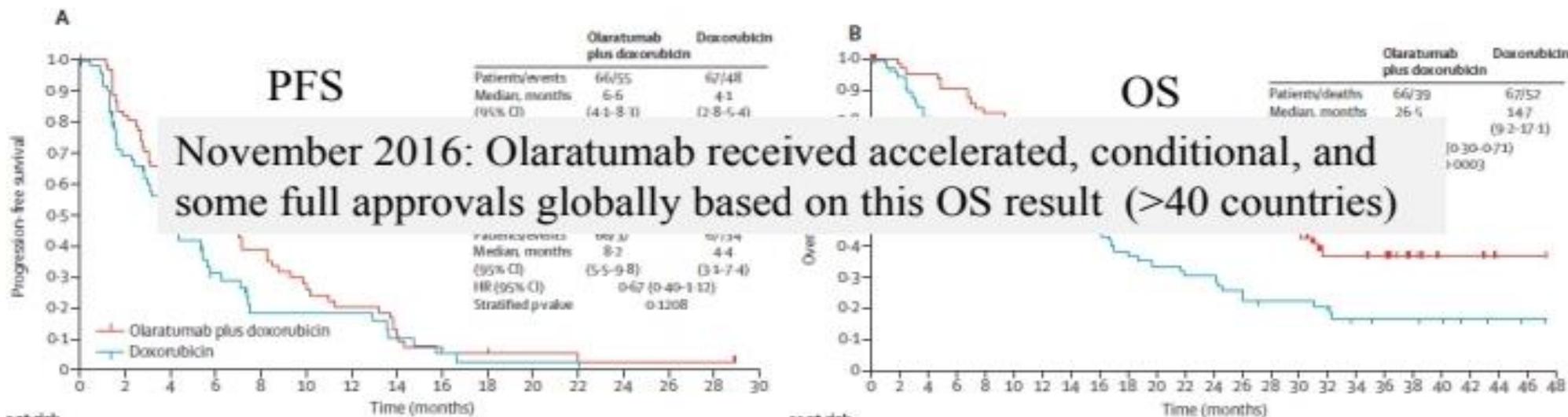
Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial

Lancet 2015, 386, 488-97

William D Tap, Robert Jones, Brian A Van Tine, Barbara Chaskalovic, Anthony D Ellis, Douglas A Blum, Mark Agulnik, Matthew M Goings, Michael Elvingston, Gregory Pavoni, Maria E Hernandez, George D Saha, Amy Qin, Ashwin Shaha, Dawson M Cooke, Robert Balci, Hilda Costi, Jan Cozzari, Gary F Schwartz

W. Tap et al. Lancet oncol 2016

N = 133



CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up²

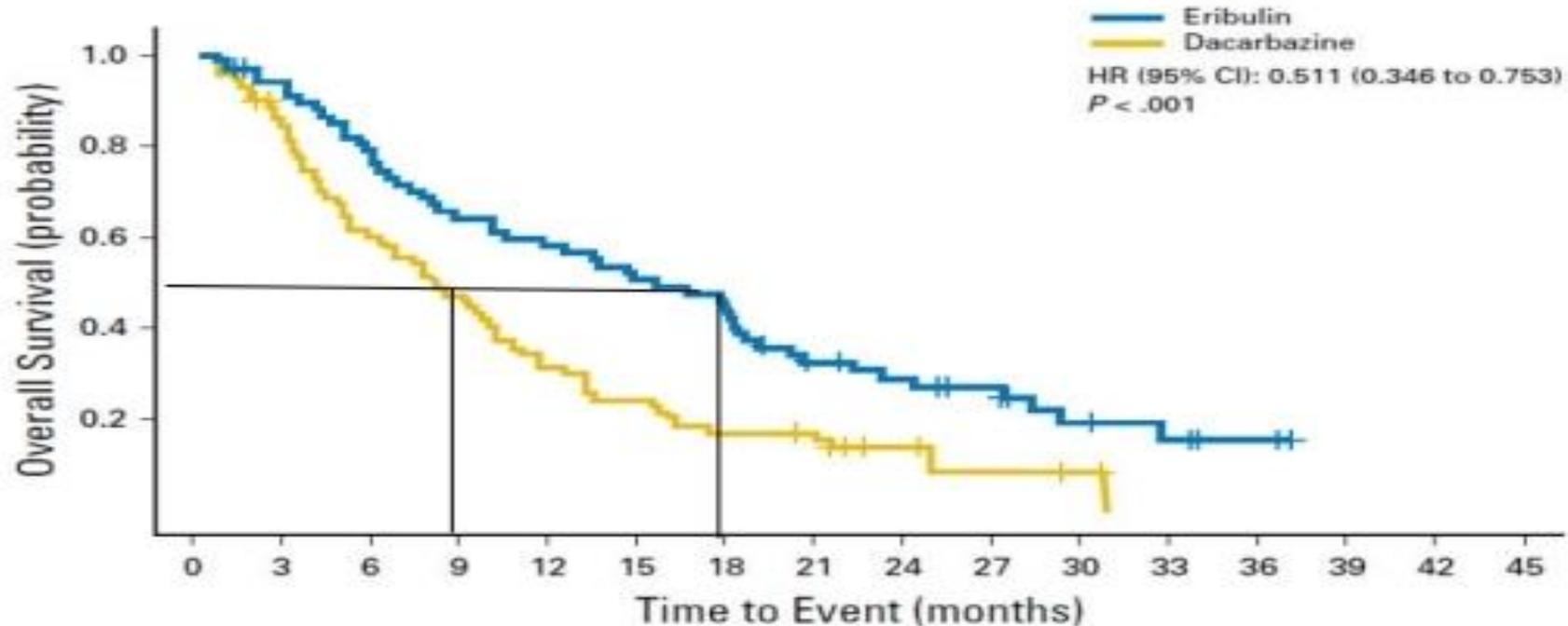
Olaratumab is available in some countries, and the results of a subsequent phase III trial (whose accrual is already completed) are awaited so that the drug can be administered more widely (ESMO guidelines 2018)

Eribuline vs dacarbazine in Liposarcoma

A Phase III study

Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine

George D. Demetri, Patrick Schöffski, Giovanni Grignani, Jane Sirovsky, Robert G. Maki, Brian A. Van Tine, Thierry Abidun, Rafiq J. Inam, David R. O'Rourke, Matthew Guo, and Juan Chabala



No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Eribulin	71	63	51	43	39	34	30	20	15	12	7	4	2	0	0	0	0
Dacarbazine	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0	0	0	0

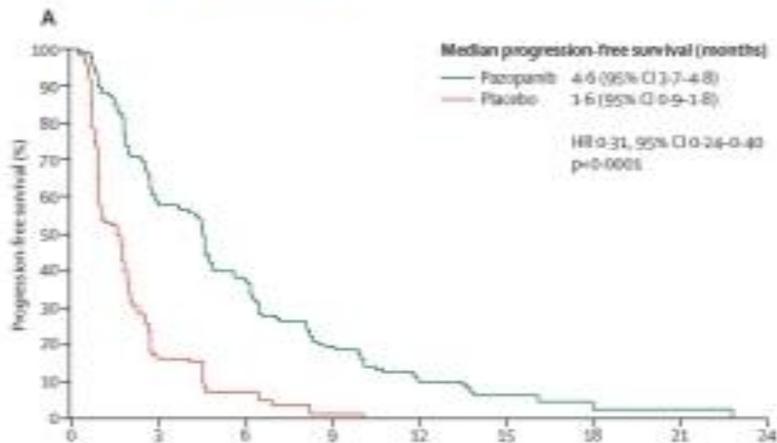
FDA approval in liposarcoma, January 2016

Grand diff en SG

Demetri G, et al. JCO 2017

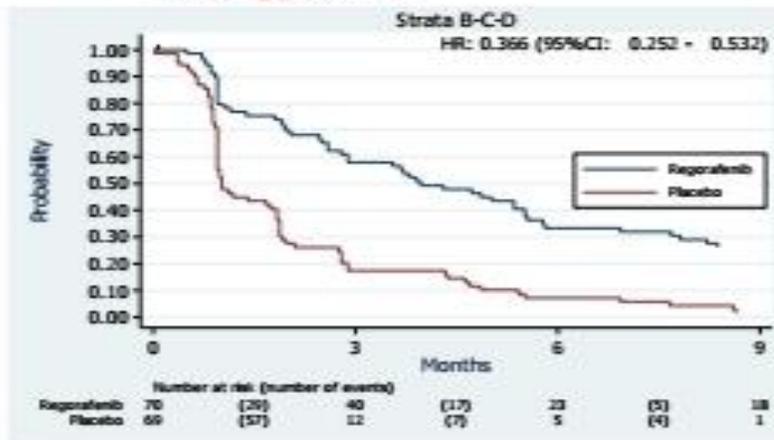
Anti-VEGFR in STS – Randomized trials

Pazopanib (N=369) Approved



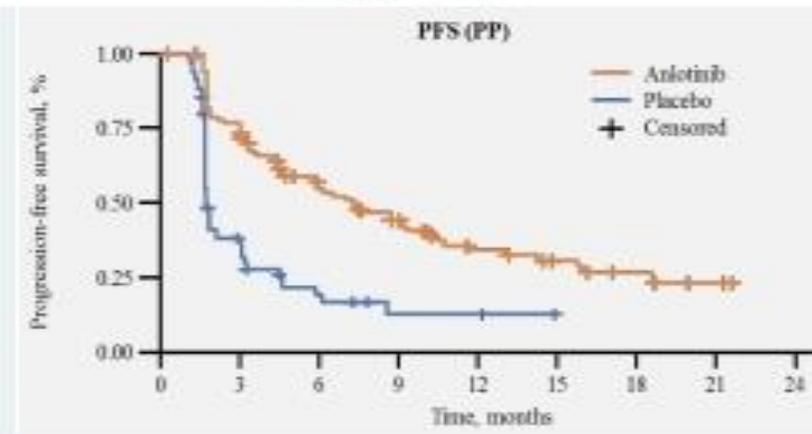
Van Der Graaf et al, LO 2012

Regorafenib (N=139) Not approved

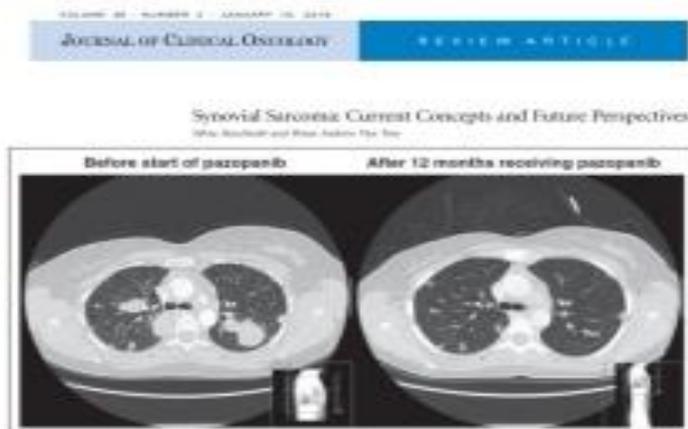


O. Mir et al, LO 2016

Anlotinib (N=233) Not approved

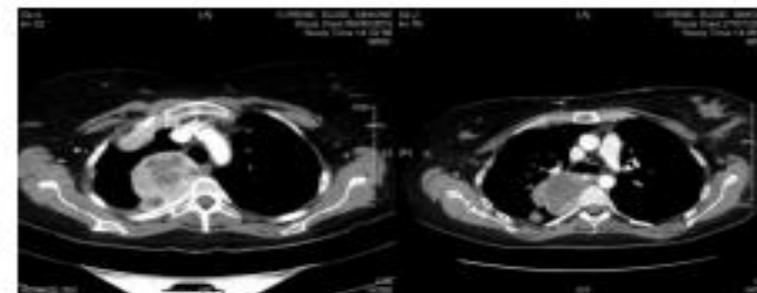


Y. Chi et al, ASCO 2018



Stacchiotti S, et al. JCO 2018

Anti-VEGFR agents
specially active in SS

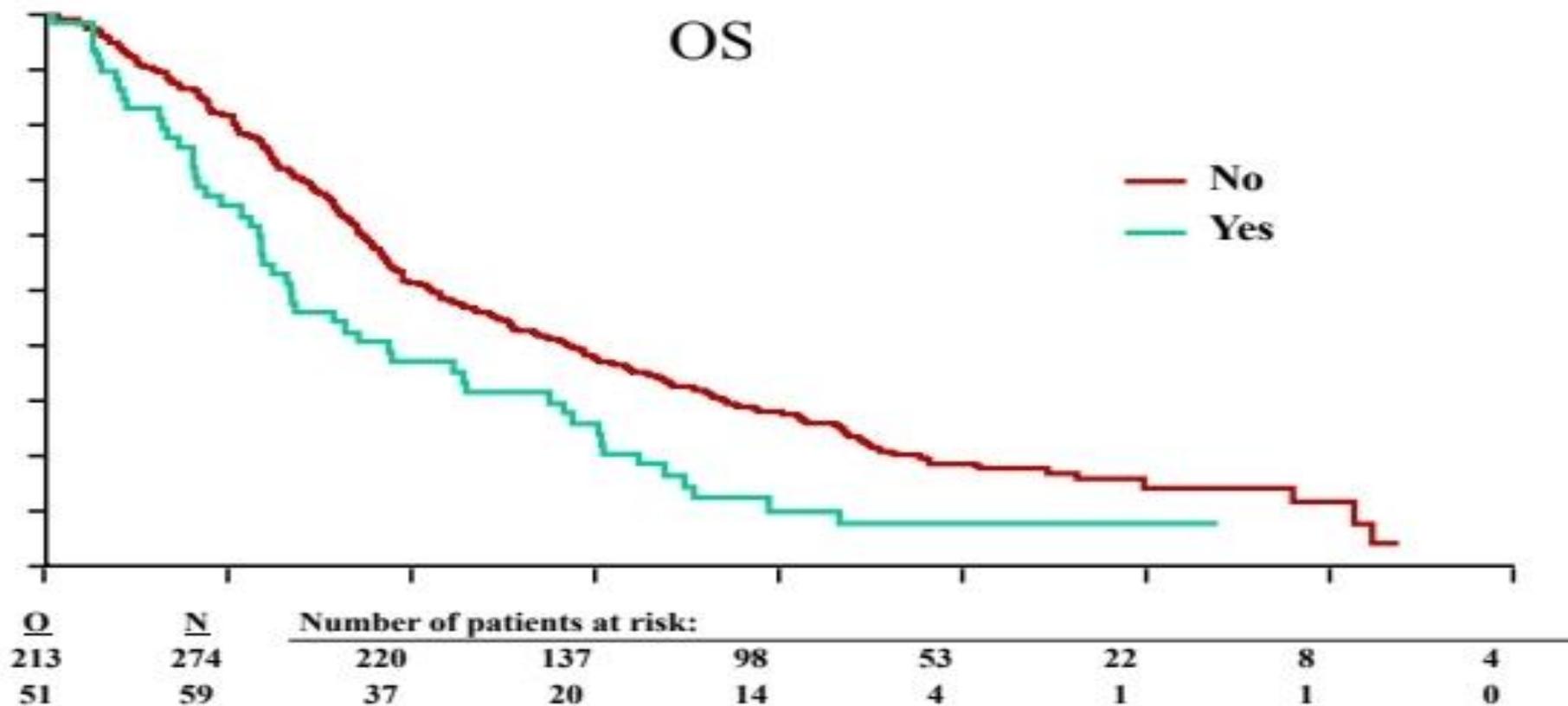


Expertise in referral centers...

In next guidelines?

Meme resultat surtt en cas synovio sarc

Concomitant administration of gastric acid suppression (GAS) therapy and Pazopanib in STS (EORTC trials)

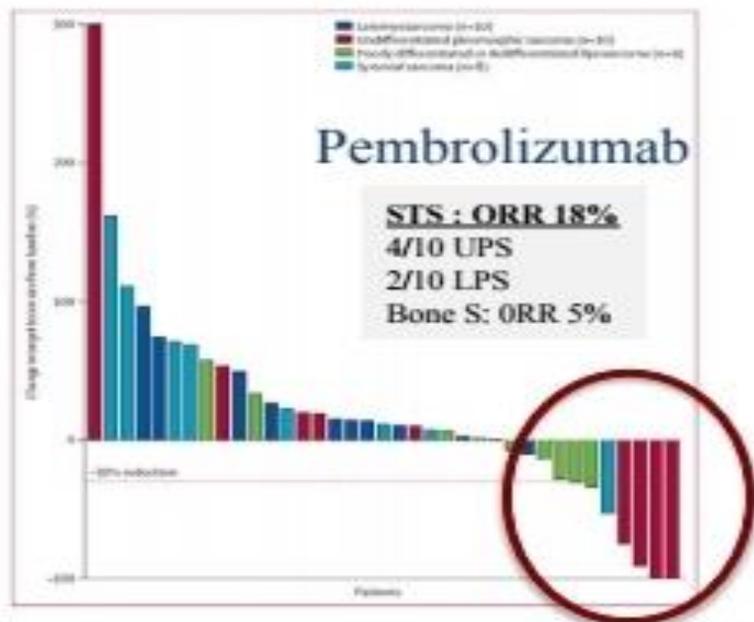


Role of PK/PD analysis, concomitant medication with oral compounds, compliance, elderly patients, co-morbidity.....challenge for next decades



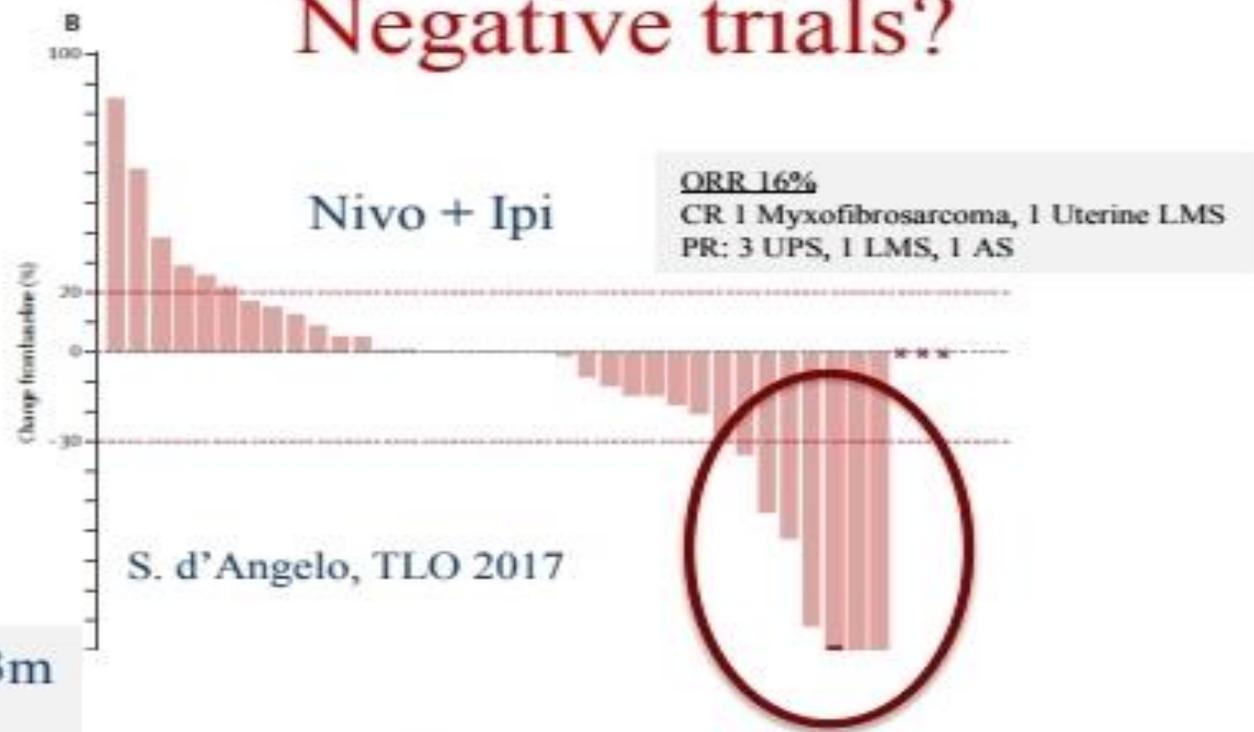
Imminotherapie des STM





Pembrolizumab UPS: RR 23% mPFS 3m
M. A Burgess, ASCO 2019

Negative trials?



S. d'Angelo, TLO 2017

Limits/unsolved questions

- Expression of PD-L1 (<5% in STS)
- Role of TIL cells at baseline?
- High tumor mutational burden (5%)
- Mismatch repair defects
- Heterogeneity of STS



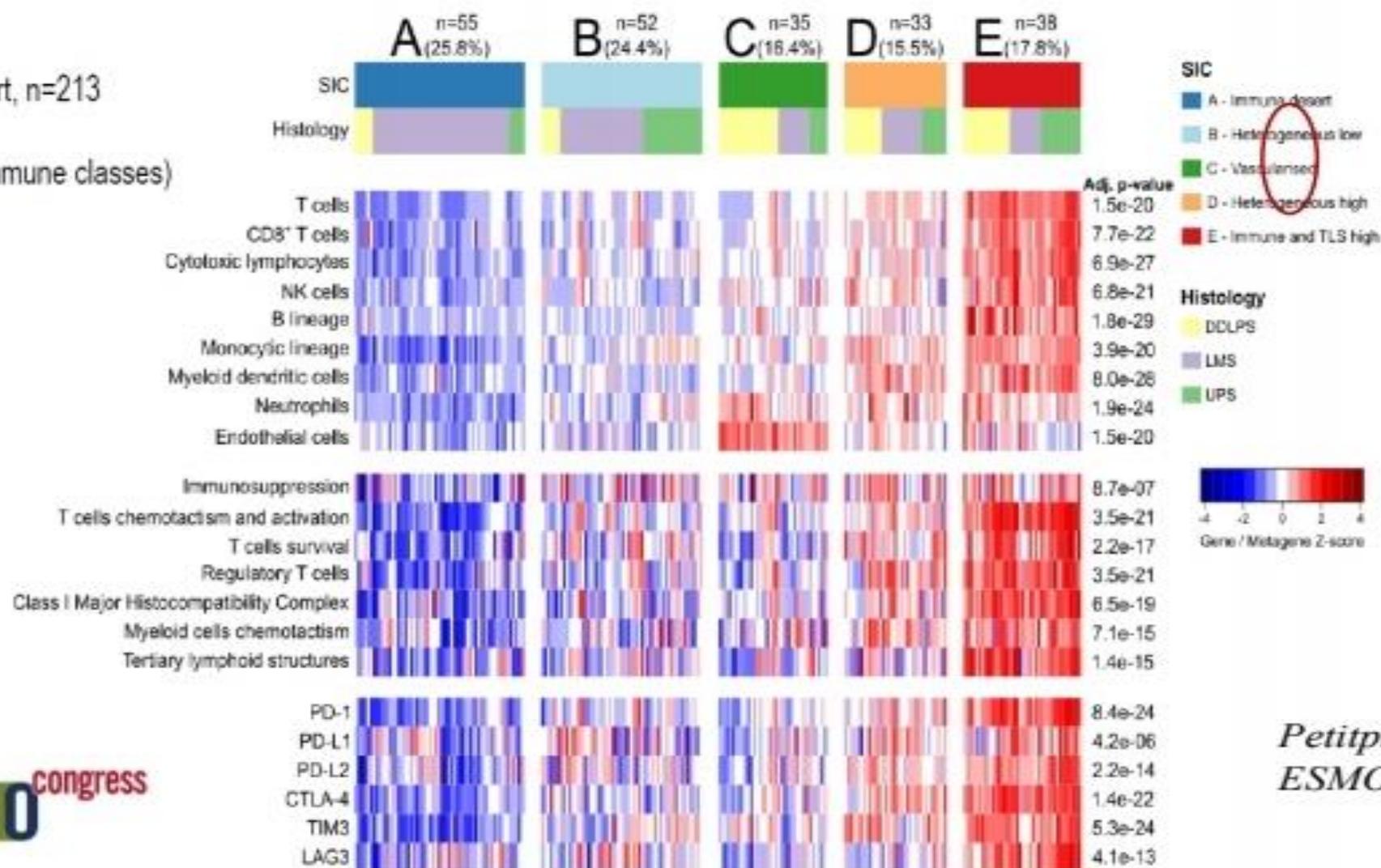
Toulmonde M, TLO 2018

SOFT-TISSUE SARCOMA (STS) CAN BE DIVIDED INTO 5 IMMUNE-BASED CLASSES

Defined from n=608 tumors from 4 publicly available cohorts with transcriptomic data

TCGA SARC cohort, n=213

5 SIC (Sarcoma immune classes)



Surveillance :

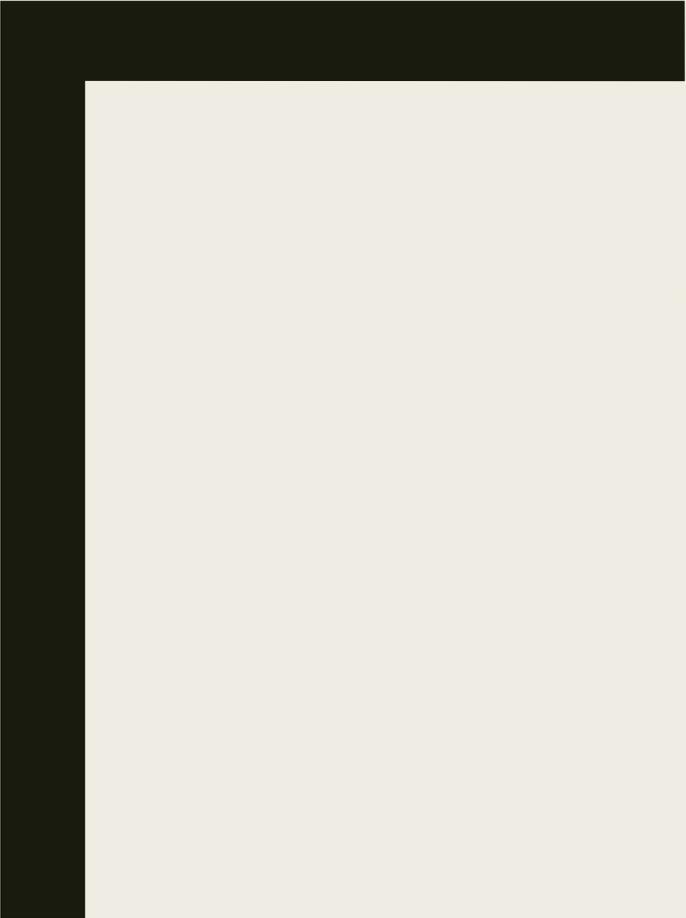
En cas de tumeur de grade 1

Surveillance GRADE 1	Examen clinique	Radiologie ou scanner thoracique	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	12 mois	12 mois	12 mois

En cas de tumeur de grade 2 ou 3

Surveillance GRADE 2 ou 3	Examen clinique	TDM thorax *	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	4 mois	4 mois	4 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	12 mois	12 mois	12 mois

* TDM thoraco-abdominal pour sarcome myxoïde, alvéolaire, à cellules claires, épithélioïdes et synovialosarcome



Cas clinique

L



madame A.K. âgée de 46 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, consulte suite à l'apparition d'une tuméfaction au niveau de l'avant bras gauche,

A l'examen clinique on retrouve une grosse masse de l'avant bras, molle, rénitente, de 20/11 cm de grand axe, indolore.

Question 1 : à quels diagnostics pensez-vous

réponse :

Hématome

Tumeurs bénignes :

Lipome

Fibromatose

kyste

Tumeurs malignes :

Sarcomes des tissus mous

Sarcomes osseux

L

Question 2: Quel est l'examen complémentaire à demander pour étayer le diagnostic?

L

IRM de l'avant bras:

Processus néoplasique de la face antérieure du 1/3 supérieur et moyen de l'avant bras gauche, mesurant 192/110/109mm, réhaussé de façon hétérogène, infiltrant la totalité des muscles de la loge antérieure de l'avant bras, présentant les rapports suivants:

En haut: extension de la face antérieure du coude sans extension intra-articulaire

En arrière: contact intime avec engainement hémicirconférentiel de la diaphyse radiale sans infiltration osseuse, envahissement du nerf cubital et médian,

Latéralement: effraction de l'aponévrose avec infiltration de la graisse sous cutanée

Question 3: Devant cet aspect clinique et radiologique, quelle est votre conduite à tenir pour confirmer le diagnostic?

L

Réponse:

Discuter le dossier en RCP pour Biopsie de la tumeur

La Biopsie avec étude histopathologique a conclu à :

Liposarcome myxoïdes G 3

Une TDM TAP a été demandé et est revenue sans particularité

L

Question 4: Classez cette tumeur

L



T4: Tumeur de plus de 15cm
No, Mo
Stade IIIB

L

Classification UICC 8° ed :
(Taille; grade +/- profondeur)

T (Tumeur):

T1 : tumeur < 5 cm

T2 tumeur \geq 5 cm < 10cm

T3 tumeur \geq 10cm < 15cm

T4 tumeur \geq 15cm

N (Adénopathies régionales):

N0 : absence de ganglion envahi

N1 : envahissement ganglionnaire

M (Métastases a distance):

M0 absence de métastase

M1 métastase à distance

Stage—head and neck and thoracic and abdominal viscera: There is no stage for soft tissue sarcoma of the head and neck and thoracic and abdominal viscera.

Stade IA	T1a	N0	M0	G1,GX
	T1b	N0	M0	G1,GX
Stade IB	T2a	N0	M0	G1,GX
	T2b	N0	M0	G1,GX
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2,G3
	T1b	N0	M0	G2,G3
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	Tout T	N1	M0	tout G
Stade IV	tout T	tout N	M1	tout G

5: Quelle est votre conduite à tenir?, sachant que la patiente refuse l'amputation.

L

Rediscuter le dossier en RCP pour décider de la ligne de conduite

Propositions:

- Radiothérapie suivie de chirurgie + Chimiothérapie
- Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie + RT
- RCC puis chirurgie

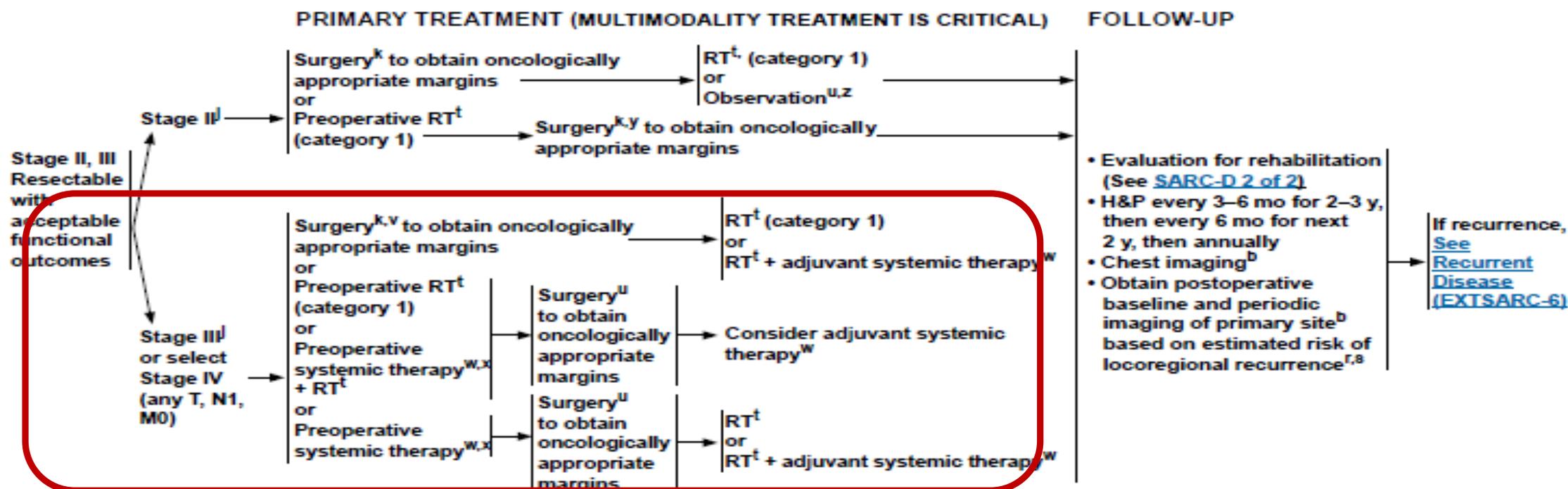
L

Rediscuter le dossier en RCP pour décider de la ligne de conduite

Propositions:

- Radiothérapie suivie de chirurgie + Chimiothérapie
- **Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie + RT**
- RCC puis chirurgie

L



^bSee [Principles of Imaging \(SARC-A\)](#).

^lSee American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging, 8th Edition ([ST-2](#) and [ST-3](#)).

^kSee [Principles of Surgery \(SARC-D\)](#).

^tIn situations where the area is easily followed by physical examination, imaging may not be required.

^uAfter 10 years, the likelihood of developing a recurrence is small and follow-up should be individualized.

^vResults of a randomized study showed a non-significant trend toward reduced late toxicities (fibrosis, edema, and joint stiffness) with preoperative compared to postoperative radiation and a significant association between these toxicities and increasing treatment field size. Because postoperative radiation fields are typically larger than preoperative fields, the panel has expressed a general preference for preoperative radiation, particularly when treatment volumes are large. (Davis AM, et al. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53 and Nielsen OS, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1595-1599.) See [Principles of Radiation Therapy \(SARC-E\)](#).

^uA prospective study demonstrated low rates of local recurrence with surgery alone in carefully selected patients with high-grade tumors <5 cm (Pisters PW, et al. *Ann Surg* 2007;246(4):675-81). Consider omission of RT for tumors <5 cm resected with wide margins; if a repeat resection would be feasible with low morbidity in the case of a recurrence.

^vIn selected cases when margin status is uncertain, consultation with a radiation oncologist is recommended. Re-resection, if feasible, may be necessary to render margins >1.0 cm.

^wSee [Systemic Therapy Agents and Regimens with Activity in Soft Tissue Sarcoma Subtypes \(SARC-F\)](#).

^xPET/CT may be useful in determining response to systemic therapy (Schuetze SM, et al. *Cancer* 2005;103:339-348).

^yRe-imaging using MRI with and without contrast (preferred for extremity imaging) or CT with contrast to assess primary tumor and rule out metastatic disease. See [Principles of Imaging \(SARC-A\)](#).

^zResections with wide negative margins may be considered for observation alone if the risk of radiation is unacceptable.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES^{a,b,c}

Soft Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies

(Regimens Appropriate for General Soft Tissue Sarcoma;^{d,e} see other sections for histology-specific recommendations)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Neoadjuvant/Adjuvant Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)¹⁻⁴. • Ifosfamide, epirubicin, mesna⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • AD (doxorubicin, dacarbazine)^{1,2,6,7} - if ifosfamide is not considered appropriate • Doxorubicin^{1,2,9} • Gemcitabine and docetaxel^{10,11} 	<ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamide^{5,9,10-14} • Trabectedin (for myxoid liposarcoma)¹⁶
First-Line Therapy Advanced/Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> • Anthracycline-based regimens: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin^{1,2,8,9} ▶ Epirubicin¹⁷ ▶ Liposomal doxorubicin¹⁸ • AD (doxorubicin, dacarbazine)^{1,2,6,7} • AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)^{1-4,8} • Ifosfamide, epirubicin, mesna⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine-based regimens: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gemcitabine ▶ Gemcitabine and docetaxel^{10,11} ▶ Gemcitabine and vinorelbine¹³ ▶ Gemcitabine and dacarbazine¹⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib²¹ (patients ineligible for IV systemic therapy) • Larotrectinib^{h,22} (for <i>NTRK</i> gene-fusion sarcomas) • Entrectinib^{i,23} (for <i>NTRK</i> gene-fusion sarcomas) • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)^{1,2,19,20}
Subsequent Lines of Therapy for Advanced/Metastatic Disease	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib^{f,g,21} • Trabectedin^{f,25-27} (category 1 recommendation for liposarcoma and leiomyosarcoma, category 2A for other subtypes) • Eribulin^{f,24} (category 1 recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine¹⁴ • Ifosfamide^{5,9,10-13,15} • Temozolomide^{f,28} • Vinorelbine^{f,29} • Regorafenib^{g,30} 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{31,87} (for myxofibrosarcoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma [UPS], cutaneous angiosarcoma, and undifferentiated sarcomas)

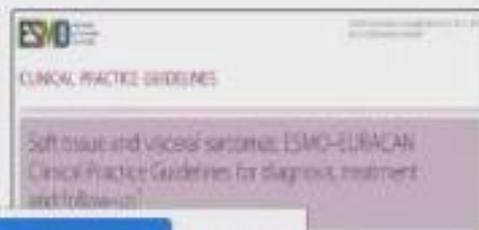
[Footnotes see SARC-F, 5 of 9](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

STS – Radiotherapy in 2021

Recommandations: adjuvant (or neoadjuvant) RT is the standard for limb and trunk STS

- Wide excision combined with RT as the standard treatment of high-grade (2-3), deep, > 5 cm lesions
- To be discussed in MTB in other situations



La patiente a reçu une chimiothérapie néoadjuvante
Protocole AIM: Adriamycine-Ifosfamide-Mesna
Après 03 cures; une IRM de contrôle a objectivé une réponse de 60%,
compatible avec une chirurgie conservatrice du membre.
Elle a donc été opérée, avec des marges de résections saines et suffisantes R0,
suivie de Radiothérapie

L