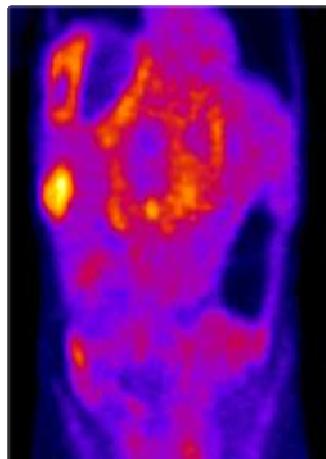




Sarcoma
Center North



Christian-Albrechts-Universität zu Kiel



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



AIO

IAWS
INTERDISZIPLINÄRE
ARBEITSGEMEINSCHAFT
WEICHTEILSARKOME

Mesenchymale Tumoren (Sarkome) Medikamentöse Therapie

Jörg Thomas Hartmann

Klinik und Poliklinik Innere II
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Krebszentrum Nord

XI. NIO - state of the art
Hämatologie und Onkologie, Hannover
20.Januar 2012

Weichteilsarkome

Epidemiologie

- Deutschland: ca. 2.200 Neuerkrankungen pro Jahr
 - ~1% aller Tumoren im Erwachsenenalter
 - ~8% aller Tumoren im Kindesalter
- Nicht berücksichtigt: GIST
 - ca. 1.250 NE pro Jahr
 - Häufigster Subtyp
- Weichteilsarkome kommen in jedem Alter und jeder Lokalisation vor
- Biologisch heterogen

Histologie und Lokalisation (non-GIST)

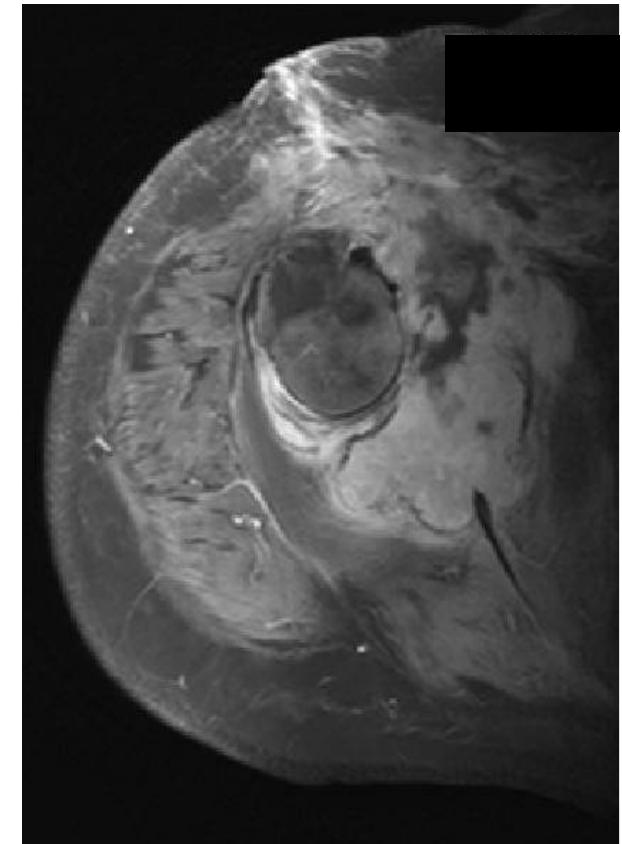
- Histologie (%)

Leiomyosarkom	20
Liposarkom	17
Synovialsarkom	14
NOS	11
Fibrosarkom	6 (21)
MFH	2 (36)
> 50 histologische Subgruppen	

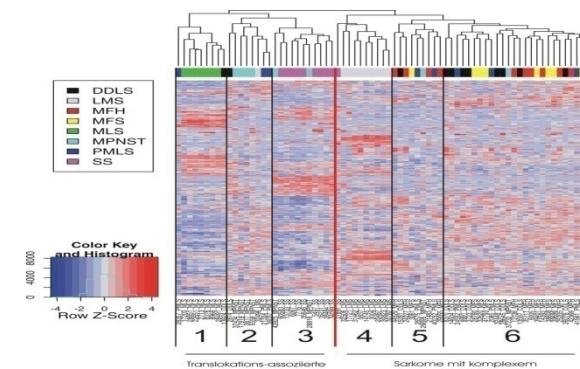
Daugaard, Eur J Cancer 2003

- Verteilung:

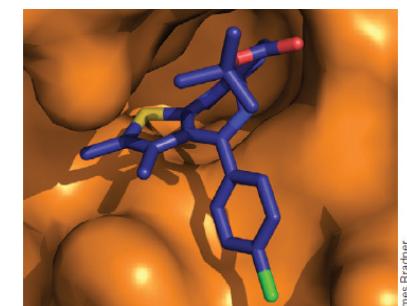
Extremitäten	60%
Rumpf	40%



Molekularpathologie Genetische Subgruppen



1. Sarkome mit wiederkehrenden chromosomalen Aberrationen (Translokation-assoziierte Sarkome)
2. Sarkome mit spezifischen onkogenen Mutationen
3. Sarkome mit komplexen Karyotypen (Nicht-translokation-assoziierte Sarkome)



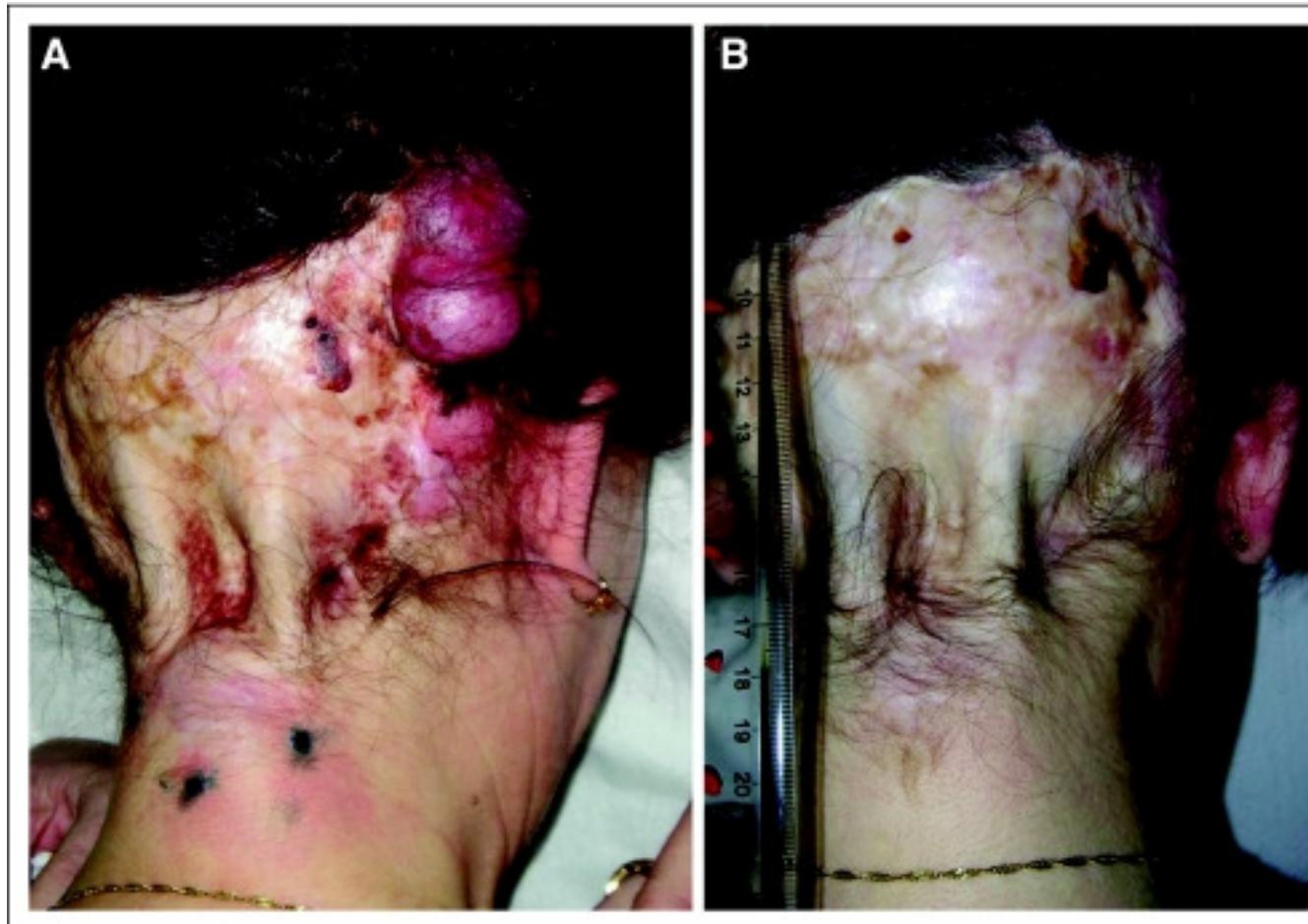
MYC stick: JQ1 binds a pocket of BRD4.

Antonescu CR, Histopathology 2006

1. Translokation-assoziierte Sarkome

Sarkomsubtyp	Fusionsprodukt	Diagnostik	Therapie
Alveoläres Rhabdomyosarkom	PAX3-FOXO1A, PAX7-FOXO1A	X	
Alveoläres Weichteilsarkom	TFE3-ASPL	X	X (?)
Klarzellsarkom	EWS-ATF1	X	X (?)
Dermatofibrosarcoma protub.	COL1A1-PDGFB	X	X
Endometriale Stromatumoren	JAZF1-JJAZ1	X	
Desmoplastischer Rundzelltumor	EWS-WT1	X	
Ewingsarkome / PNET	EWS-FLI1; -ERG; -ETV1; -E1AF; -FEB	X	
Extraskelettales myxoides Chondrosarkom	EWS-NR4A3, RBP56-NR4A3, TCF12-NR4A3	X	
Myxoides/rundzelliges Liposarkom	FUS-CHOP, EWS-CHOP	X	X
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor	TPM3/ALK, TPM4/ALK, CLTC/ALK, RANBP2/ALK	X	X
Tenosynovial giant cell tumor Pigmented villonodular Synovitis	COL6173 – CSF1	X	X
Synovialsarkom	SS18-SSX1, SS18-SSX2, SS18-SSX4	X	X

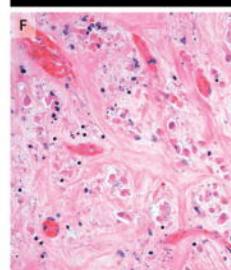
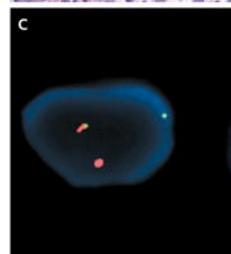
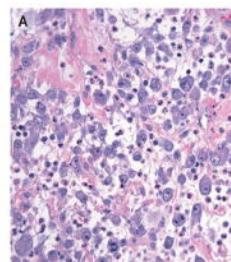
Klinisches Beispiel – DFSP



Rutkowski et al. JCO 2010

Crizotinib (Xalkori) in ALK (anaplastic lymphoma kinase) – rearranged inflammatory myofibroblastic tumor

50% rearrangement of ALK
TPM3/ALK, TPM4/ALK, CLTC/ALK,
RANBP2/ALK fusion protein
(2p23)



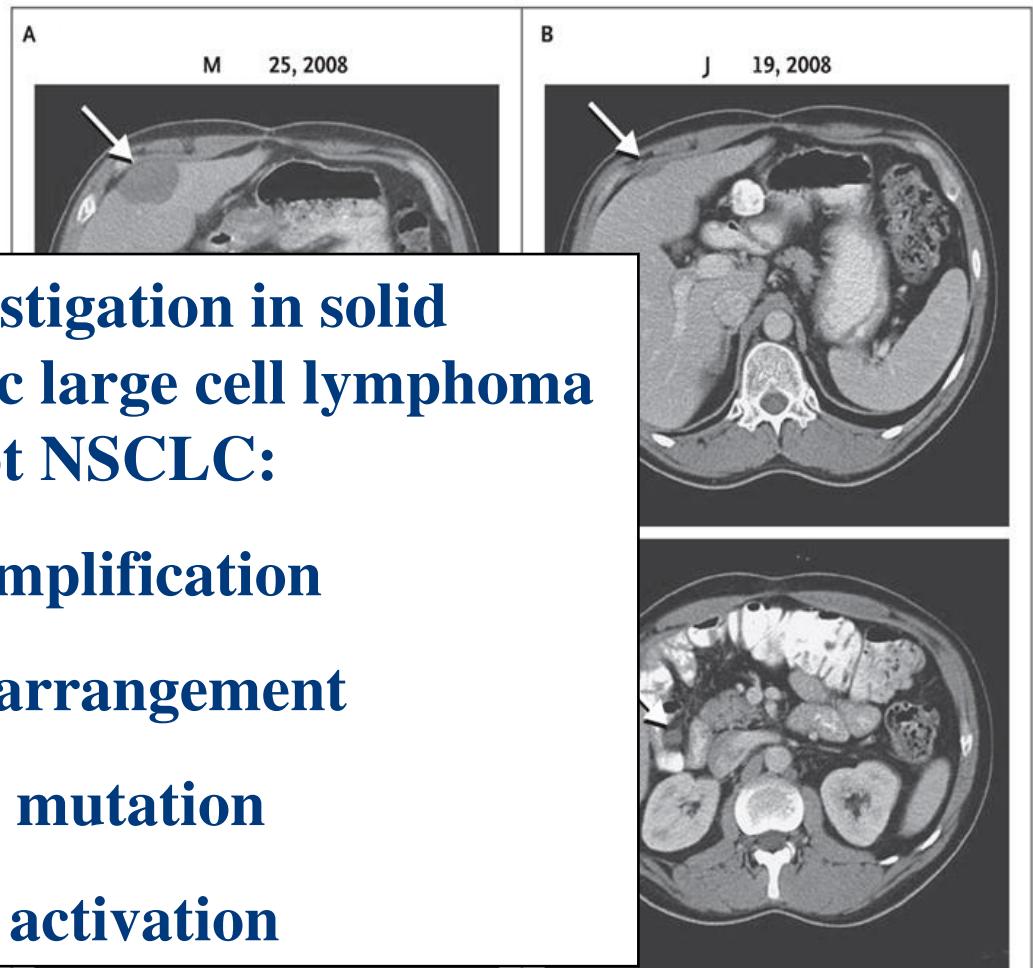
Intern. investigation in solid tumors/anaplastic large cell lymphoma except NSCLC:

ALK amplification

ALK rearrangement

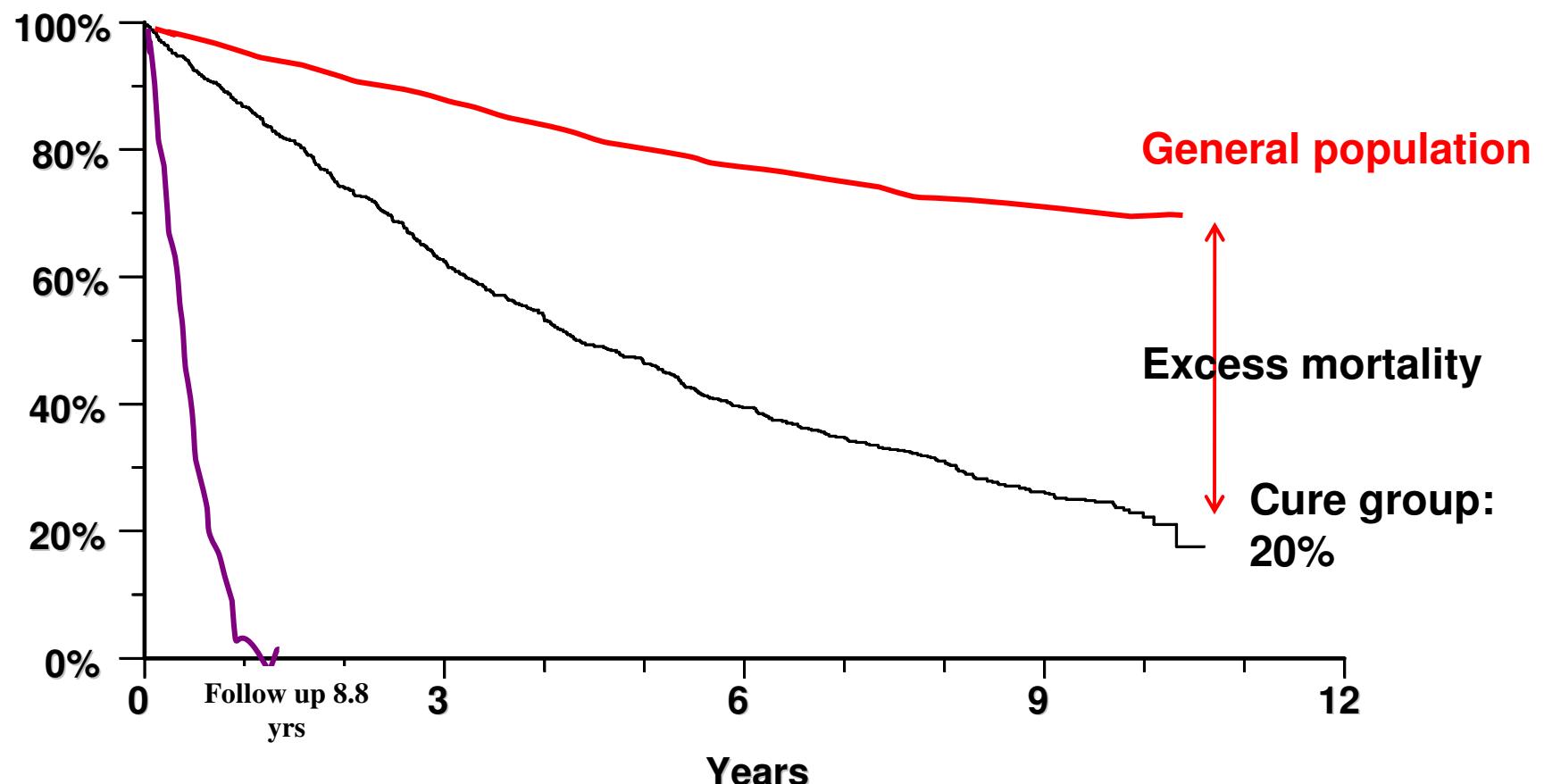
ALK mutation

MET activation



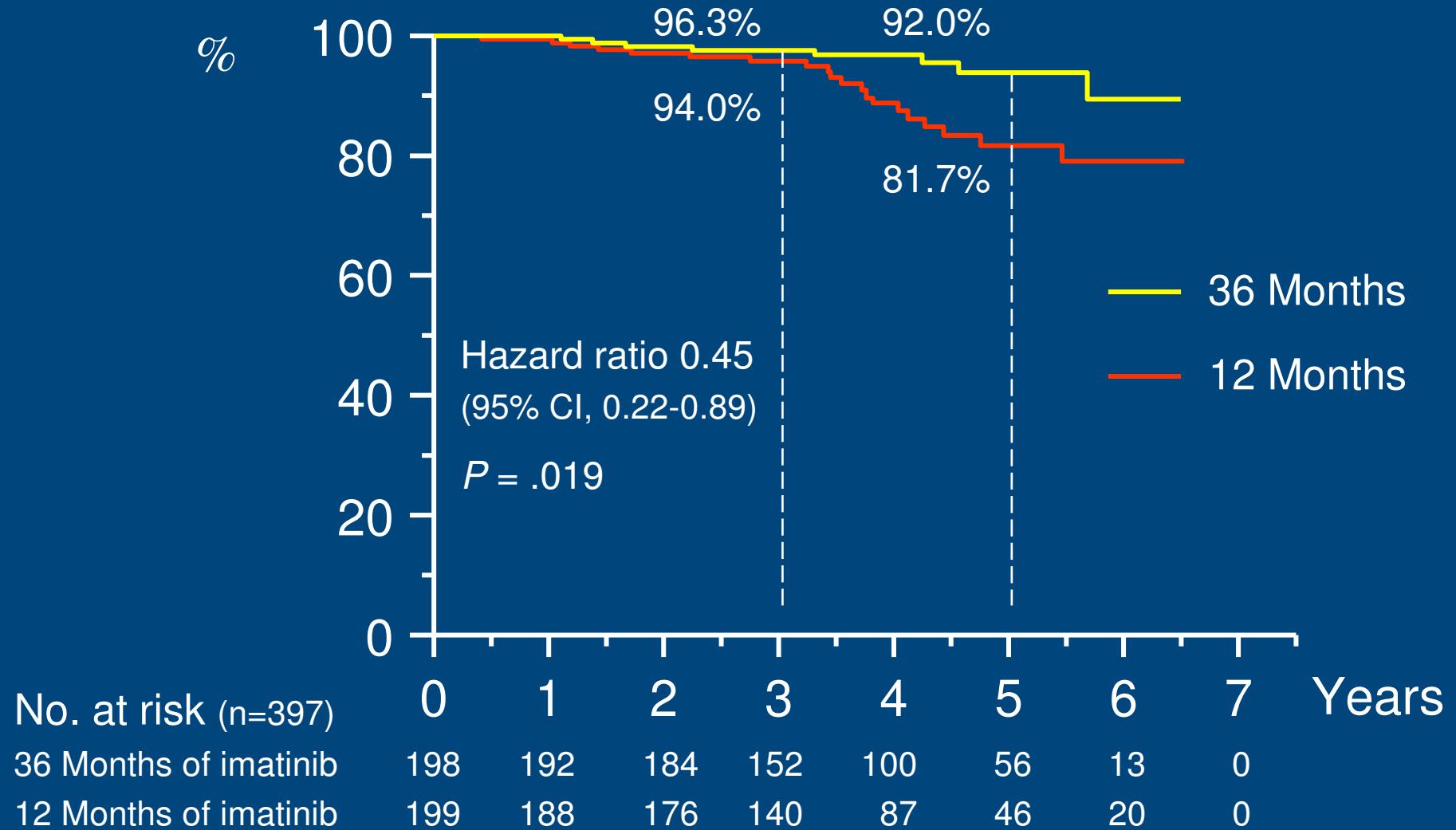
Butrynski et al. NEJM 2010

Cure modeling in metastatic GIST



Blanke et al, ESMO 2011

SSGXVIII/AIO-004: IMA 1yr vs. 3yr Survival



PRESENTED AT: ASCO Annual '11 Meeting

3. Nicht-translokationsassoziierte Sarkome

- 2/3 aller Sarkome ohne konsistente genetische Signatur
- Typischerweise zahlreiche chromosomale Aberrationen
 - inakt. p53-Mutationen
 - CDKN2A-Deletionen
 - MDM2-Amplifikationen
 - Telomer-Dysfunktionen
- Histologien:
 - Pleomorphe undifferenzierte Sarkome
 - Leiomyosarkome
 - High-grade Liposarkome
 - Maligne periphere Nervenscheiden-tumor

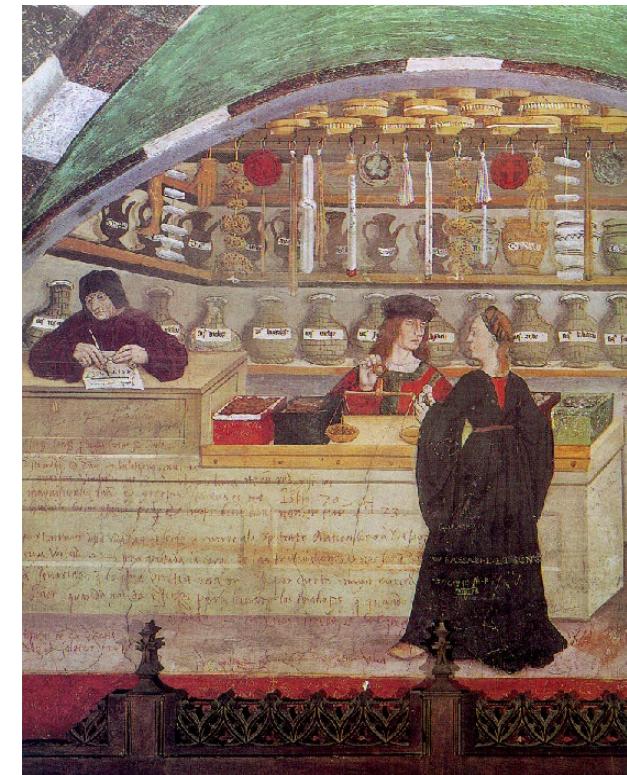
Monoaktivität von Zytostatika

Substanz	Remissionsrate (%)
Adriamycin (konv. o. lipos.)	20 – 27
Ifosfamid	
- Standarddosis	18 – 35
- Hochdosis	35 – 50
Dacarbazin (DTIC)	14 – 17
Trofosfamid, Trabectedin, Bendamustin	
Gemcitabin, Cyclophosphamid, Brostacillin	
Carbo-, Cisplatin, Methotrexat, ABT-510	
Docetaxel, Paclitaxel, Bevacizumab	
Tomudex, Temozolomid	
Irino-, Rubi-, Exa-, Topotecan	
Sora-, Suni-, Pazo-, Cediranib, Ridaforolimus	

modifiziert nach Hartmann, Patel; Drugs 2005
Hartmann, AntiCancer Drugs 2007

Histologischer Subtyp Chemotherapie - Implikationen

- Standard: „kleinzellige“ Sarkome
 - Ewing/PNET/Osteosarkom
 - RMS (embryonal, alveolär)
 - Desmoplastischer, klein-, rundz. Tumor (DSRCT)
- „Adult type“ sarcomas:
 - Neo-/Adjuvante Chemotherapie: ?
 - palliative Chemotherapie



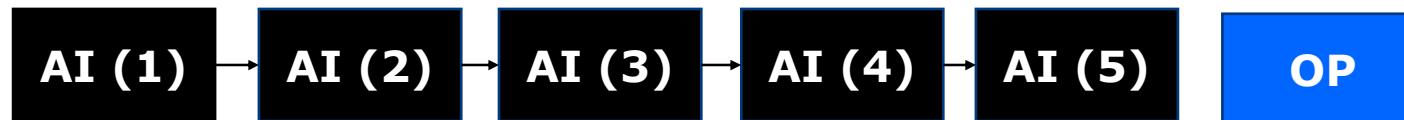
Apotheke, um 1500 n.C.

Hartmann, Patel; Curr Opin Oncol 2006

Interdisziplinäre AG Weichteilsarkome

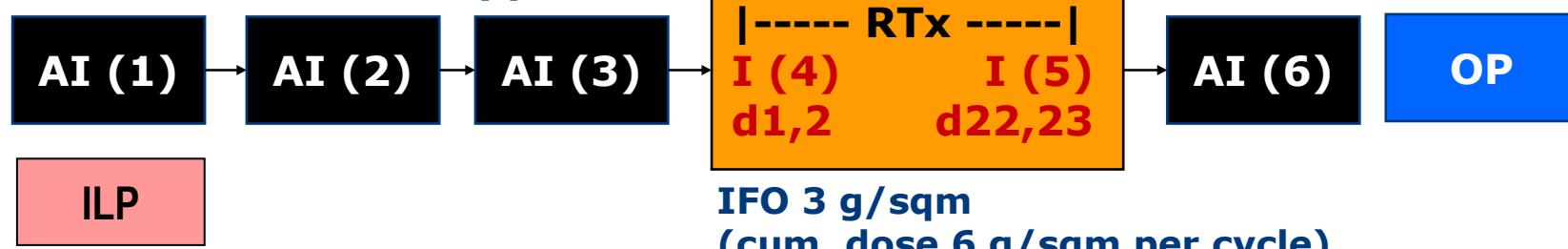
IAWS-Register -2 (adjuvant – 1)

- A investigation to optimize neoadjuvant treatment strategies for adult patients with large sized, high grade non-rhabdomyo(soft tissue)sarcoma (NRSTS) following R0/I-resection



IFO 3 g/sqm, d 1-3, qd 22 (cum. dose 9 g/sqm per cycle)
DOXO 60 mg/sqm, d 1, qd 22

If RTx is indicated/applicable:



- Definition of patient cohort:** Age 0 to 65 years at date of biopsy, histopathologically confirmed, macroscopically resectable NRSTS, Tumor size ≥ 5 cm, Tief (b), Grading (FNCLCC) II/III

Results

	<u>No.</u>	<u>Pts</u>	<u>%</u>
Response (RECIST)			
CR	2	4.8	
PR	12	28.6	
SD	21	50.0	
PD/Stop due to tox.	7	16.7	
 Regression (Salzer-Kuntschik)			
Grad 1	14	33.3	
Grad 2/3	12	28.5	
Grad 4/5/6	16	38.1	
 Status FU (07/2011)			
NED	27	61.4	
AWD	11	25.0	
DOD	4	9.1	
DOC	1	2.3	
LTFU	1	2.3	
 Median follow-up of surviving patients, days			
Range		537	
		145 - 1612	

33%
CR/PR
(+ SD: 83 %)

62%
histopathologisches Ansprechen
(< 10% vitaler Tumor)

Zusammenfassung lokal fortgeschrittenes Weichteilsarkom

- Relative/absolute Mortalitäts-Reduktion durch adjuvante Chemotherapie vergleichbar mit etablierten Indikation bei häufigen Tumoren
- Chemotherapie mit Überlebenszeitgewinn, Hauptsäule Resektion
- Abwägung Nutzen-Risiko
- Selektion von "high risk"-Patienten:
 - Kombination mit Radiotherapie ("Sandwich"-Technik) - IAWS Register
 - Ifosfamid-Dosis entscheidend
- Effizienz perioperativer Chemotherapie: neoadjuvant > adjuvant (Evidenzlevel 3)

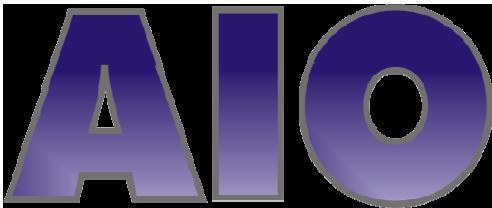
Palliative Therapie

Mono- vs. Kombinationschemotherapie

Autor	Regime	N	ORR	ÜL
Schoenfeld	A/AVC/AdVC	200	A = 27 % (p = 0.03)	NS
Muss	A/AC	104	NS	NS
Omura	A/AD	146	NS	NS
Borden	A/AD	186	AD = 30 % (p = 0.02)	NS
Lerner	A/AD	66	AD: 44 % (LMS)	NS
Santoro	A/AI/CYVADIC	449	NS	NS
Borden	A/AVd	295	NS	NS
Edmonson	A/AI/APM	262	AI = 34 % (p = 0.03)	NS
Antman	AD/MAID	340	MAID: 32 % (p = 0.002)	NS



Indikationen: bei möglicher Resektabilität, Symptomatik (Studie: EORTC 62012 Ende 2012?)



Groupe Sarcome Français

GSF-GETO

Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses

The Geriatric Cancer Patient



Equal benefit
from Equal treatment

**50% aller Krebsfälle > 65 J.
> 50% im fortgeschrittenen
Stadium
> 60% tumorbedingter
Todesfälle in der Altersgruppe**

Geriatrische Onkologie

Randomisierte Phase II- Studie von Trofosfamid versus Adriamycin bei älteren Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem Weichteilsarkom

Medizinische Klinik II
der Christian-Albrechts-Universität

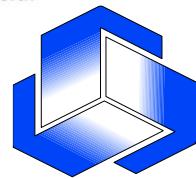
In Kooperation mit dem Sarkomzentrum Nord (SCN) am
Comprehensive Cancer Center Nord sowie
der AG Weichteilsarkome und Knochentumore der AIO der Dt. Krebsgesellschaft

Leiter der klinischen Prüfung:
Professor Dr. med. J. T. Hartmann
Medizinische Klinik II

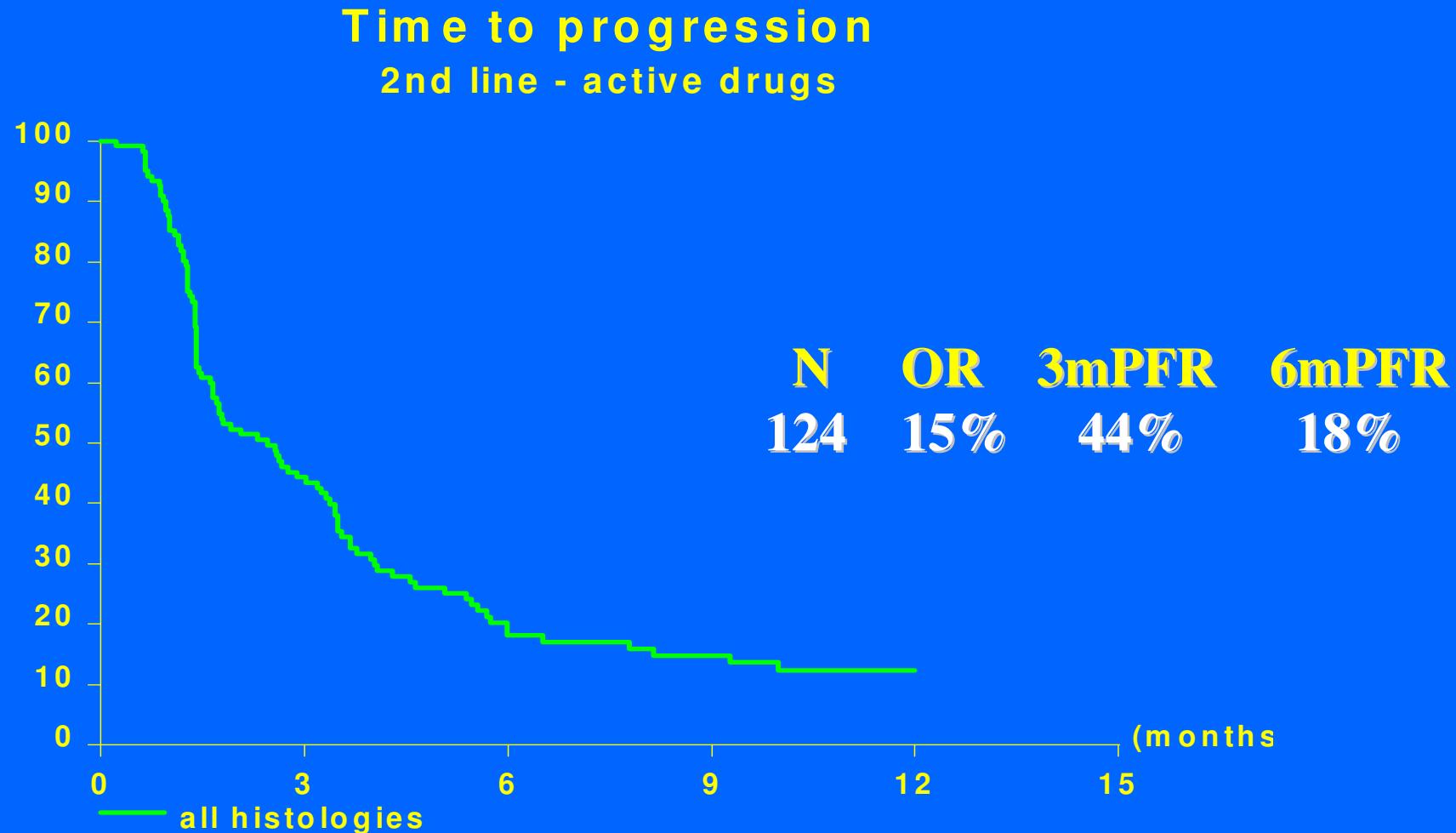
Studiensekretariat:
Sarkomzentrum Nord
Christian-Albrechts-Universität

Tel: 0431 / 597 – 3667
Fax: 0431 / 597 – 5019
email: joerg.hartmann@uk-sh.de

In cooperation with French Sarcoma Group (GSF-GETO)



Baseline Reference für 2nd line Chemotherapie: aktive Substanzen



Optionen – refraktäre, adulte Sarkome

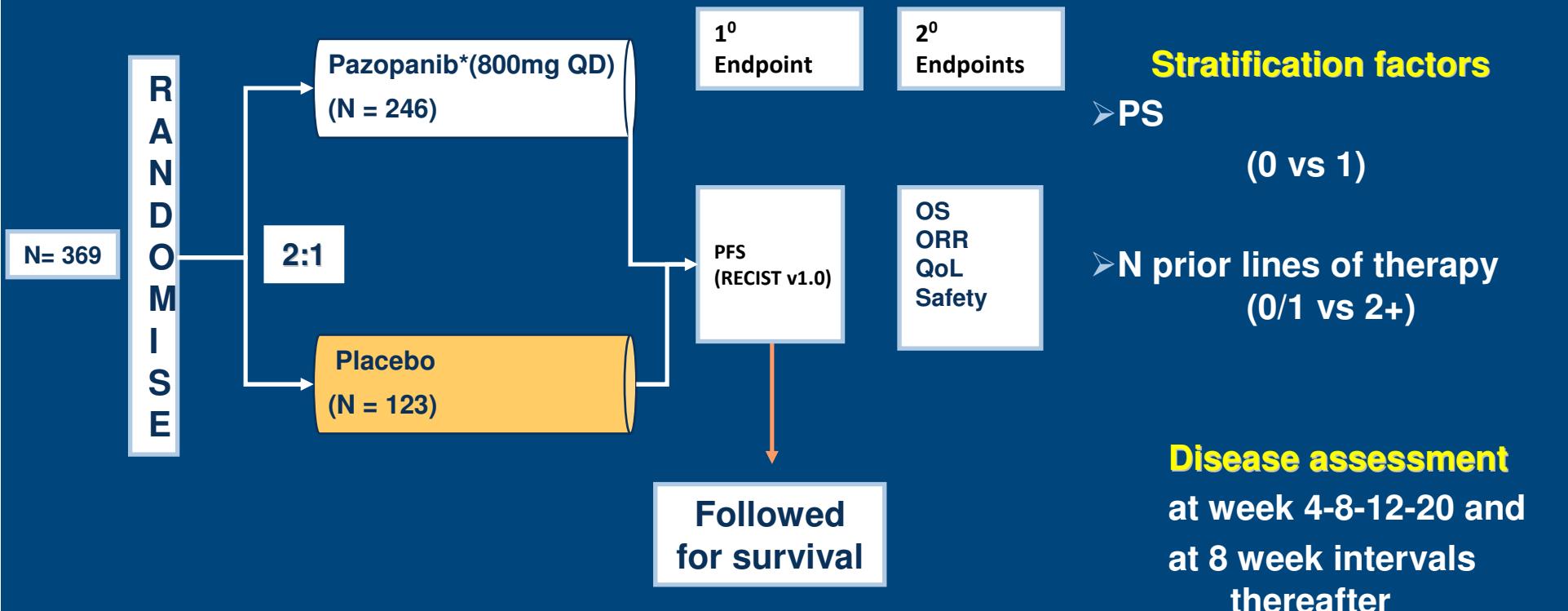
Substanz

- Gem
- Gem/Doc
- Trabectedin
- DTIC
- Bendamustin
- Pemetrexed
- Eribulin
- Antiangiogenese-Inhibitoren (SORA, SUNI, PAZO)
- mTor-Inhibitoren (Ridaforolimus)

Referenz

- Hartmann InvNewDrug 2005
- Maki JCO 2007
- Demetri JCO 2009
- Hartmann Cancer 2007
- Hartmann JCO (suppl) 2009
- Schöffski LancetOncol 2011
- Maki JCO 2009

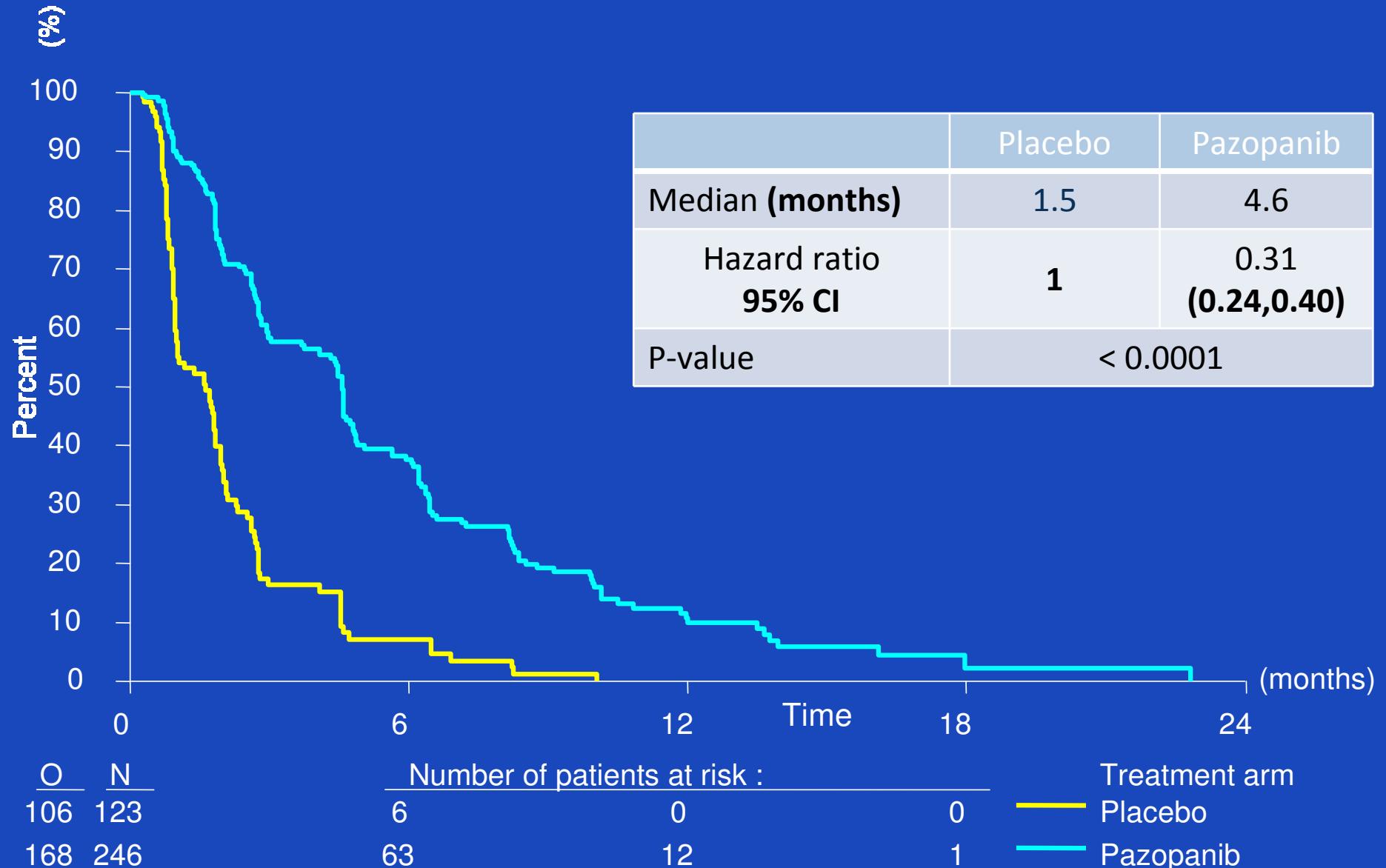
Palette Phase III Study Design



* Until disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal of consent for any reason, or death

PRESENTED AT: ASCO® Annual '11 Meeting

RESULTS: Primary end-point PFS



PFS by Histology

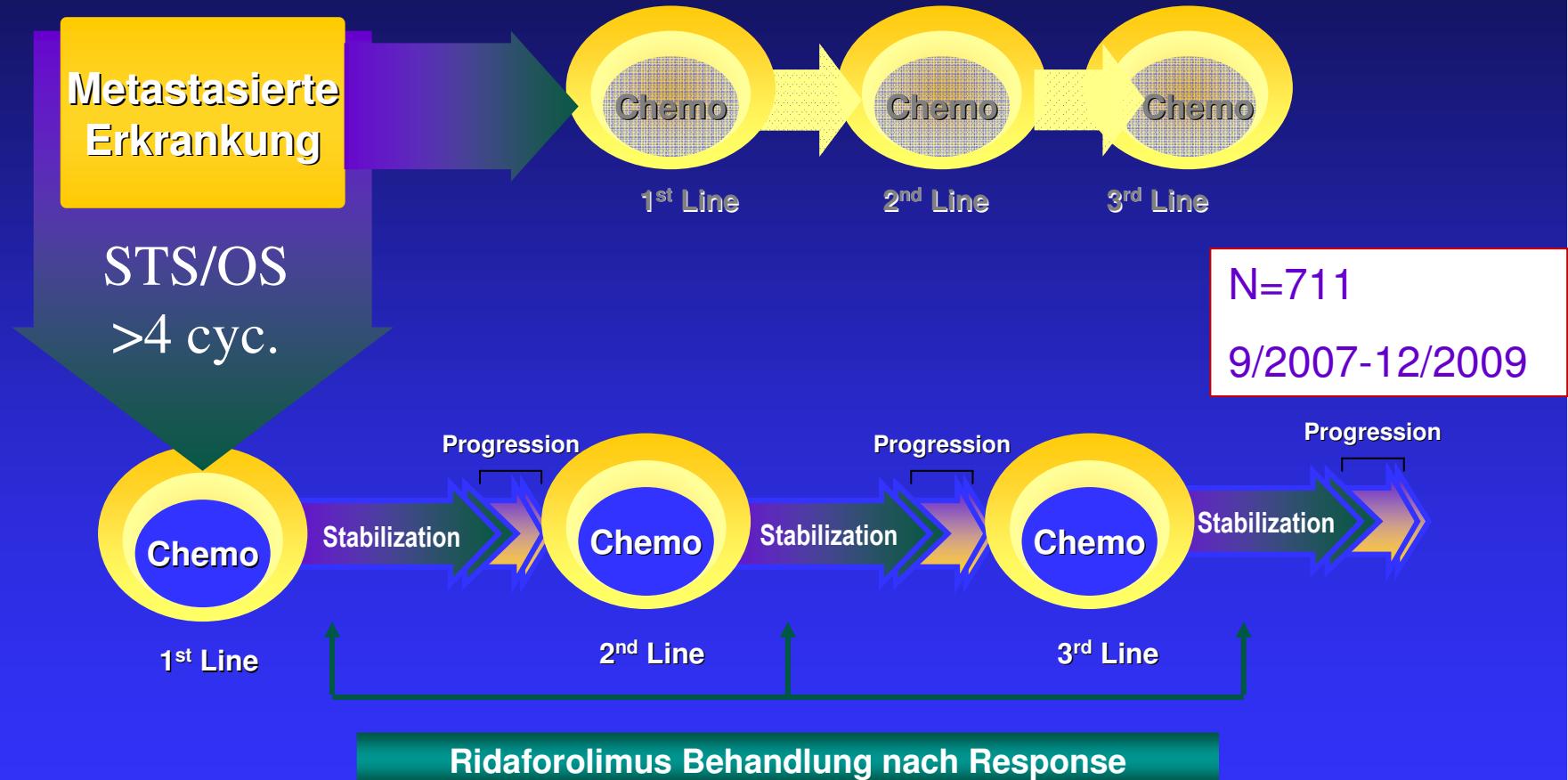
Consistent benefit in PFS across all 3 strata

	n (%)	HR	CI	P-value
Overall	369 (100%)	0.31	0.24-0.40	<0.0001
Leiomyosarcoma	158 (43%)	0.31	0.20-0.47	<0.0001
Synovial	38 (10%)	0.19	0.23-0.60	0.0002
other STS	173 (47%)	0.36	0.25-0.52	<0.0001

mTOR Inhibition Ridaforolimus

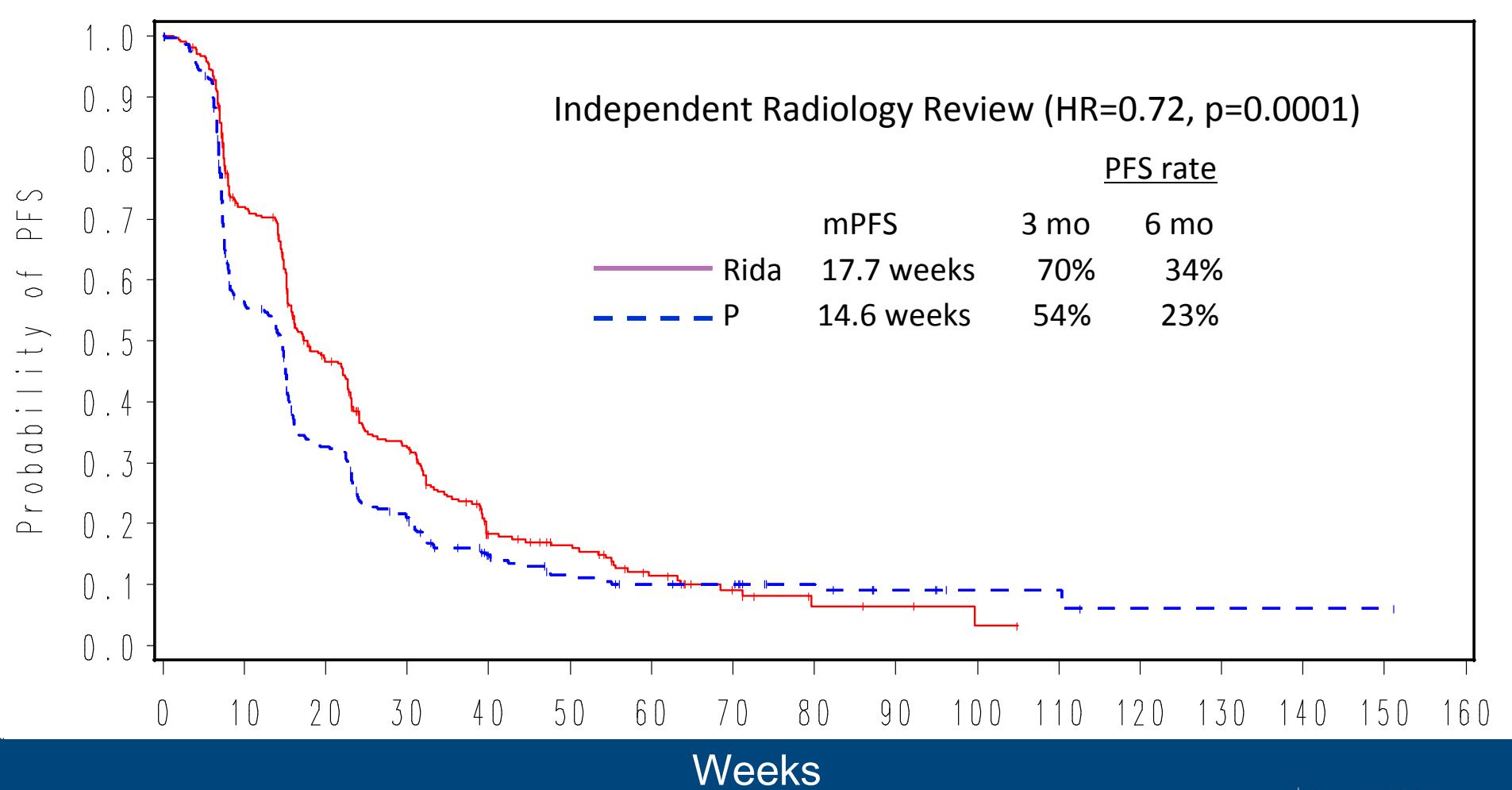
SUCCEED Studie Phase III:

Erhaltungstherapie - neuer Ansatz?



SUCCEED: Sarcoma Multi-Center Clinical Evaluation of the Efficacy of Ridaforolimus

PFS (independent radiology review)



(Data cut-off date 10-25-2010)

PRESENTED AT: ASCO® Annual Meeting 2011

Zusammenfassung Metastasierte Weichteilsarkome

- Combi vs. Mono: Abhängigkeit vom Therapieziel, AZ, Komorbidität (Alter?)
- Identifizierung molekulare Driver bei einzelnen Subtypen – spezifische Therapie (GIST, DFSP)
 - Bedeutende Verbesserung der Mortalität
- Zunehmende Diversifizierung in der Therapie metastasierter Patienten:
 - Uterine LMS, Synovialsarkome, Angiosarkom, myxoid-rundzellige Liposarkome