



Sarkome

Martin Trepel



Disclosures

1. **Anstellungsverhältnis:** Universitätsklinikum Augsburg
2. **Beratungstätigkeit (letzte 2 J):** Janssen, Roche
3. **Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds:** keine mit Bezug
4. **Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz:** keine mit Bezug
5. **Vortragstätigkeit (letzte 2 J):** Klinikum Stuttgart, Klinikum Esslingen, Klinikum Ludwigsburg, ConEvent, Roche, Janssen, Med Update, COCS, VHS, i-Med
6. **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen:** Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Jose-Carreras-Leukämienstiftung, Wissenschaftsstiftung HH, Eppendorfer Krebs- und Leukämiehilfe, Wilhelm Sander-Stiftung, Förderkreis Tumorzentrum Augsburg
7. **Kongressreisen (letzte 2 J):** Janssen
8. **Immaterielle Interessenkonflikte:** keine

Erstbeschreibung des frühesten nachgewiesenen Malignoms



- Centrosaurus apertus
- Skelett 77-75 Mio Jahre alt
- Nachweis Knochentumor
- ***Histologie: Osteosarkom***

Ekhtiari S et al., Lancet Oncol. 2020; 21:1021-1022

Konsequenzen für Ihre Pharmazeutische Praxis

- keine

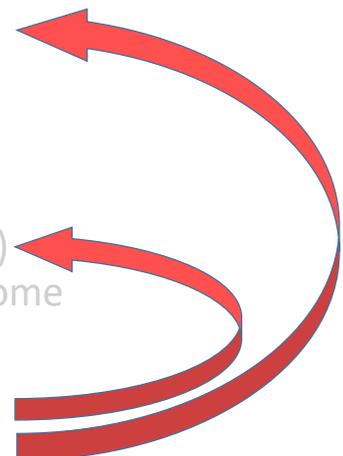
Sarkome

- **Weichteilsarkome**
- zahlreiche Subentitäten!
- **Knochensarkome**
- Osteosarkome (mit Untergruppen)
- Chondrosarkome (mit Untergruppen)
- andere im Knochen wachsende Sarkome
- **Ewing-Sarkom / PNET**



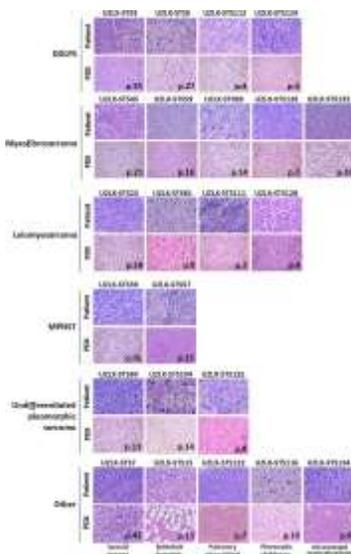
Sarkome

- **Weichteilsarkome**
- zahlreiche Subentitäten
- **Knochensarkome**
- Osteosarkome (mit Untergruppen)
- Chondrosarkome (mit Untergruppen)
- andere im Knochen wachsende Sarkome
- **Ewing-Sarkom / PNET**



Weichteilsarkome: Lokalisation

- Extremitäten: 50-60%
- Retro- und intraperitoneal: 20%
- Rumpfwand: 10%
- Hals und Kopf: 10%



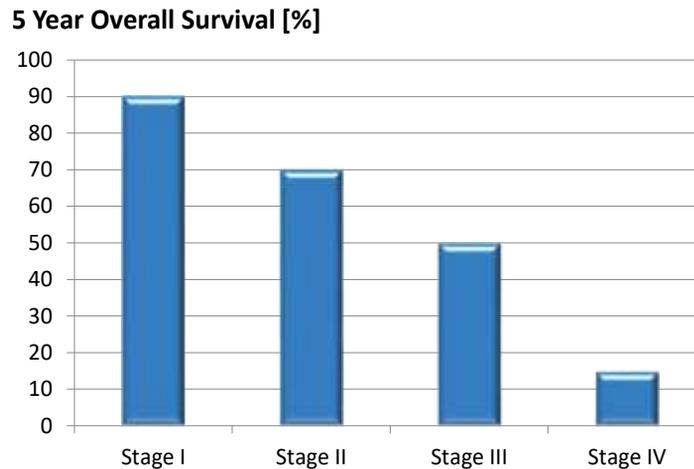
Cornillie et al., Mol. Cancer Ther. 2019

Weichteilsarkom ≠ Weichteilsarkom!

- >70, wahrscheinlich nicht nur **morphologisch** sondern auch **molekular** und **biologisch distinkte Entitäten**
- **therapeutische Konsequenz!**

→ → **Referenzpathologie!**

Überlebensraten bei Weichteilsarkomen



Modif. from Clark MA, et al. N Engl J Med. 2005

1. Gebot der Weichteilsarkomtherapie bis ins oligometastatische Stadium

MERKE:

- immer OP (oder Äquivalent) erwägen, wenn technisch R0 möglich!

Nach der Operation bei Weichteilsarkomen: Adjuvante Therapie?

Weichteilsarkome adjuvant: gibt es einen „standard of care“?

- nicht pauschal
- verbesserte lokale/systemische Tumorkontrolle
- verlängertes metastasenfreies u. wahrscheinlich Gesamt-ÜL
- Patientenselektion, z.B.:
 1. *Grading*
 2. *Histologie*
 3. *Lokalisation einschließlich Tiefe*
 4. *Alter*
 5. *Geschlecht*

Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen: wie?

- Meistens mit **Doxorubicin und Ifosfamid**
- **3 Zyklen**
- Im Einzelfall **Entitäten-spezifisches** Protokoll erwägen (s.u.)

Metastasierte Weichteilsarkome

Therapie metastasierter Weichteilsarkome: Prinzipielles

- immer OP erwägen, wenn R0-Resektion möglich
(5 Jahres-Überleben 20-30%)
- Chemotherapie: **Monotherapie vs. Kombination** je nach Belastbarkeit und Remissionsdruck (wenig Einfluss auf OS)

Medikamentöse Therapie *heute:* Zytostatika

- | | |
|-----------------------------|-------------------|
| ▪ Doxorubicin +/- Ifosfamid | ▪ Temozolomid |
| ▪ Trofosphamid | ▪ Irinotecan |
| ▪ Paclitaxel | ▪ Topotecan |
| ▪ Docetaxel | ▪ Eribulin |
| ▪ Gemcitabine | ▪ Actinomycin D |
| ▪ DTIC | ▪ Cyclophosphamid |
| ▪ Trabectedin | ▪ ... |

Medikamentöse Therapie *heute:* *targeted agents*

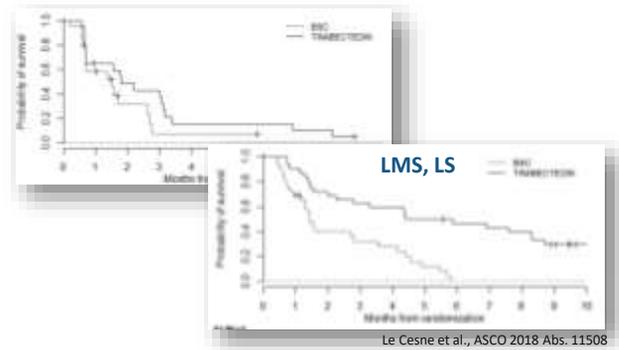
- Bevacizumab
- Pazopanib
- Imatinib
- Sunitinib
- Sorafenib
- Erlotinib
- Nilotinib
- Axitinib
- Dasatinib
- Crizotinib
- Cediranib
- Regorafenib
- Repretinib
- Avapritinib
- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Ipilimumab
- ...

Der KLASSIKER: Doxorubicin / Ifosfamid

- Immer noch **am häufigsten** eingesetzt
- in der **adjuvanten** Therapie „Standard“ bei non-GIST-WTS
- in **metastasierter Situation** immer öfter durch **andere Protokolle** ersetzt / ergänzt
- Komponenten auch **einzeln** einsetzbar und wirksam
- Cave **Doxorubicin-Dosis** bei Monotherapie!
- Cave **Ifosfamid-Dosis** in Mono- und Kombinationstherapie!

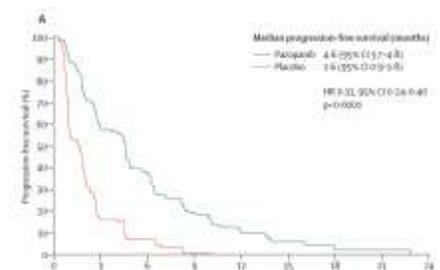
„Neuere“ Substanzen Trabectedin

- Zytostatikum mit spezifischem Wirkmechanismus
- nur mäßige Myelosuppression
- vielfach **Standardtherapie** in 2. Behandlungslinie



„Neuere“ Substanzen Pazopanib

- VEGF-R- und PDGF-R-Kinaseblocker
- indiziert im **Rezidiv nach Chemotherapie**
- klinischer Benefit (PR und SD): ca. 70%
- **alternativer Standard** in 2. Behandlungslinie



Van der Graf et al., Lancet 2012

Weichteilsarkome: Differenzialtherapie mit Entitäten- übergreifend wirksamen Substanzen

- **Synovialsarkom:**
- besonders Ifosfamid-sensitiv
- **Myxoides Liposarkom:**
- besonders Trabectedin- und Anthrazyklin-sensitiv
- **Liposarkome:**
- kaum Pazopanib-sensitiv, besonders Eribulin-sensitiv
- **Leiomyosarkome:**
- wenig Ifosfamid-sensitiv, besonders Trabectedin-sensitiv
- **Spezielle Entitäten:**
- andere Medikamente...

Sarkomentitäten mit definierter Therapie

- | | |
|---|---|
| ▪ Synovialsarkom | ▪ Osteosarkom |
| ▪ Liposarkom | ▪ MPNST |
| ▪ uterine Leiomyosarkome | ▪ Maligner solitärer fibröser Tumor |
| ▪ andere Leiomyosarkome | ▪ Hämangiopericytom |
| ▪ Endometriale Stromasarkome (low-grade) | ▪ Tenosynovialer Riesenzelltumor/ Pigmentierte villonoduläre Synovitis |
| ▪ Gastrointestinale Stromatumoren | ▪ Chordom |
| ▪ Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12) | ▪ Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (ALK positiv) |
| ▪ Desmoide | ▪ Epitheliales Hämangioendotheliom |
| ▪ Angiosarkome | ▪ Klarzelliges Sarkom |
| ▪ Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, NOS, etc) | ▪ Perivascular epithelial tumor (PECom) |
| ▪ Rhabdomyosarkome | ▪ Angiomyolipom und Lymphangioliomyomatose |
| ▪ Alveolarzellsarkom | ▪ Tenosynovialer Riesenzelltumor |
| ▪ Kaposi-Sarkom | |
| ▪ Ewing / PNET / DSRCT | |

Sarkomentitäten mit definierter Therapie

- Synovialsarkom
- Liposarkom
- uterine Leiomyosarkome
- andere Leiomyosarkome
- Endometriale Stromasarkome (low-grade)
- **Gastrointestinale Stromatumoren**
- Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12)
- Desmoide
- Angiosarkome
- Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, NOS, etc)
- Rhabdomyosarkome
- Alveolarzellsarkom
- Ewing / PNET / DSRCT
- Osteosarkom
- MPNST
- Maligner solitärer fibröser Tumor
- Hämangiopericytom
- Tenosynovialer Riesenzelltumor/
Pigmentierte villonoduläre Synovitis
- Chordom
- Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (ALK positiv)
- Epitheliales Hämangioendotheliom
- Klarzelliges Sarkom
- Perivascular epithelial tumor (PECom)
- Angiomyolipom und Lymphangioliomyomatose
- Pigmentiertes villonoduläre Synovitis/Tenosynovialer Riesenzelltumor

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

- **häufigster** mesenchymaler Tumor des GI-Traktes
- meist Mutationen des *c-kit*-Gens (>80%)
- z.T. Mutationen des *PDGFR*-Gens (>10%)
- konstitutionelle **Aktivierung** von *c-kit* bzw. *PDGFR*

Therapie: *lokal begrenzter* GIST

- vollständige chirurgische Exzision!

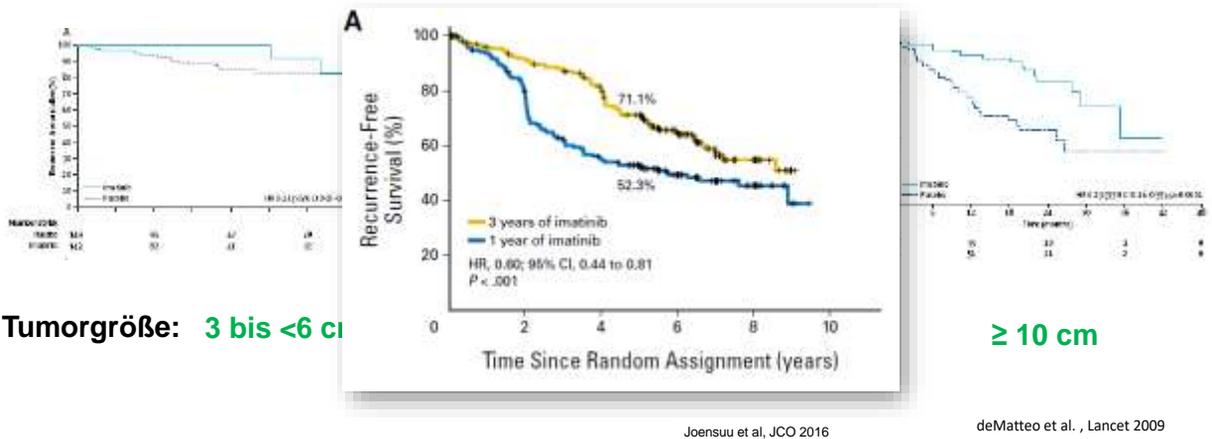
Post-Op Risikostratifizierung bei GIST

| | | Risiko der Krankheitsprogression | | | |
|------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------|-------------|-------------------|
| Mitoserate | Tumorgröße (cm) | Magen | Jejunum oder Ileum | Duodenum | Rektum |
| ≤5/50 HPF ^a | ≤2 | Kein Risiko | Kein Risiko | Kein Risiko | Kein Risiko |
| | >2 ≤5 | Sehr niedrig | Niedrig | Niedrig | Niedrig |
| | >5 ≤10 | Niedrig | Intermediär | | |
| | >10 | Intermediär | Hoch | Hoch | Hoch ^f |
| >5/50 HPF ^a | ≤2 | Kein Risiko | Hoch | NA | Hoch |
| | >2 ≤5 | Intermediär | Hoch | Hoch | Hoch |
| | >5 ≤10 | Hoch | Hoch | | |
| | >10 | Hoch | Hoch | Hoch | Hoch |

GIST: Adjuvante Therapie

- adjuvante Therapie bei Hochrisiko!
- **Zielstruktur und Strategie:**
c-kit (ggf. PDGFR)-Inhibition durch **Imatinib**
- CAVE prädiktive Mutationen, s.u.

ACOSOG Phase III Studie:
PFS mit vs. ohne Imatinib adjuvant



Therapie bei
lokal nicht-resezierbarem
oder
metastasierten GIST

Systemtherapie fortgeschrittener GIST

1. klassische Chemotherapie ist quasi unwirksam bei GIST

Therapie des fortgeschrittenen GIST



Wirksame Medikamente:

- Imatinib
- Sunitinib
- Regorafenib
- Ripretinib
- Avapritinib
- Nilotinib
- Sorafenib
- Dasatinib
- Pazopanib
- Masitinib
- Cediranib
- Ponatinib
- Cabozantinib



Therapie des fortgeschrittenen GIST

Wirksame Medikamente:

- **Imatinib**
- **Sunitinib**
- **Regorafenib**
- **Ripretinib**
- **(Avapritinib)**
- Nilotinib
- Sorafenib
- Dasatinib
- Pazopanib
- Masitinib
- Cediranib
- Ponatinib
- Cabozantinib

Erstlinientherapie

- Imatinib 400 mg / Tag **bis Progress!**
 - 800 mg /d bei Exon 9-Mutation
 - **PR 70%, SD 20%**
- medianes OS: 6,4 Jahre!
- Große Varianzen – *warum?*

Prädiktive Mutationen bei GIST

c-kit

- **Exon 11:** *Imatinib-sensibel* in normaler Dosierung, *wenig Sunitinib-sensibel* post Imatinib, möglw. Regorafenib-sensibel
- **Exon 9:** *Imatinib-sensibel* in höherer Dosierung, *Sunitinib-sensibel*
- **Exon 13, 14:** nicht *Imatinib-sensibel*, *Sunitinib-sensibel*
- **Exons 17, 18:** nicht *Imatinib-sensibel*, nicht *Sunitinib-sensibel*. Regorafenib erwägen
- **c-kit wt:** kaum / nicht *Imatinib-sensibel*. *Sunitinib-sensibel*; Indiv. Therapieentsch.

PDGFR- α

- **Exon 12** (SPDHE566-571R/K, V561D, Ins. ER561-562): *Imatinib-sensibel*
- **Exon 14** (N659K): *Imatinib-sensibel*
- **Exon 18** (D842Y, D846Y, N848K, Y849K, HDSN845-848P): *Imatinib-sensibel*
- **Exon 18 D842V:** nicht *Imatinib-* und *Sunitinib-sensibel*, Avapritinib-sensibel

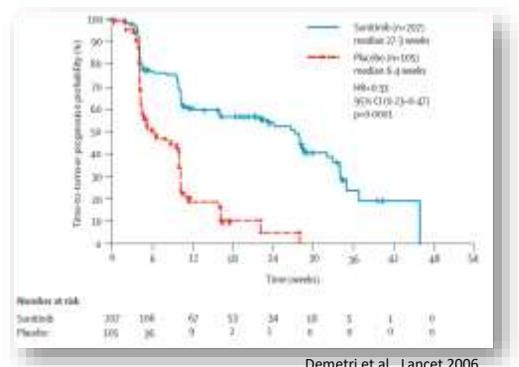
SDH-defizient

- *wenig Imatinib-sensibel*, möglw. *Regorafenib-sensibel*

Weitere Therapielinien

Bei Tumorprogression unter Imatinib

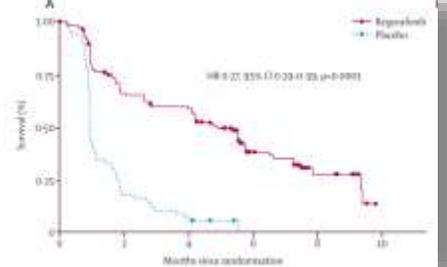
- **Sunitinib 50 mg/d 4-2**
(CAVE: *patientenadaptiert*
dosieren →
besseres Outcome!)



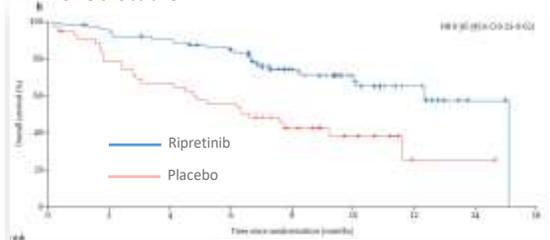
Weitere Therapielinien

- bei Tumorprogression unter Sunitinib
 - Regorafenib
 - Ripretinib
 - Nilotinib
 - Dasatinib
 - Sorafenib
 - Pazopanib
 - Ponatinib
 - Cediranib
 - (Avapritinib bei PDGF-R D842V)

GRID-Studie



INVICTUS-Studie



Demetri et al., Lancet 2013

Blay et al., Lancet Oncol 2020

Sarkomentitäten mit definierter Therapie

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Synovialsarkom ■ Liposarkom ■ uterine Leiomyosarkome ■ andere Leiomyosarkome ■ Endometriale Stromasarkome (low-grade) ■ Gastrointestinale Stromatumoren ■ Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12) ■ Desmoide ■ Angiosarkome ■ Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, NOS, etc) ■ Rhabdomyosarkome ■ Alveolarzellsarkom ■ Kaposi Sarkom ■ Ewing / PNET / DSRCT | <ul style="list-style-type: none"> ■ MPNST ■ Maligner solitärer fibröser Tumor ■ Hämangiopericytom ■ Tenosynovialer Riesenzelltumor/ Pigmentierte villonoduläre Synovitis ■ Chordom ■ Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (ALK positiv) ■ Epitheliales Hämangioendotheliom ■ Klarzelliges Sarkom ■ Perivascular epithelial tumor (PECom) ■ Angiomyolipom und Lymphangioliomyomatose ■ Pigmentiertes villonoduläre Synovitis/Tenosynovialer Riesenzelltumor |
|--|---|

Sarkomentitäten mit definierter Therapie

- Synovialsarkom
- Liposarkom
- uterine Leiomyosarkome
- andere Leiomyosarkome
- Endometriale Stromasarkome
- Gastrointestinale Stromatumoren
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Desmoide
- **Angiosarkome**
- Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, NOS, etc)
- Rhabdomyosarkome
- Alveolarzellsarkom
- Kaposi Sarkom
- Ewing / PNET / DSRCT

- **Aktueller Standard**
 - **Paclitaxel**
(RR >70%)
- **Alternativ oder second line:**
 - **Gemcitabin**
 - **Doxorubicin**
 - **Avastin (RR 15%, SD 65%)**
 - **Pazopanib**

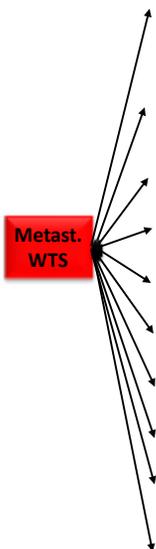
Sarkomentitäten mit definierter Therapie

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Synovialsarkom ▪ Liposarkom ▪ uterine Leiomyosarkome ▪ andere Leiomyosarkome ▪ Endometriale Stromasarkome (low-grade) ▪ Gastrointestinale Stromatumoren ▪ Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12) ▪ Desmoide ▪ Angiosarkome ▪ Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, NOS, etc) ▪ Rhabdomyosarkome ▪ Alveolarzellsarkom ▪ Kaposi-Sarkom ▪ Ewing / PNET / DSRCT | <ul style="list-style-type: none"> ▪ MPNST ▪ Maligner solitärer fibröser Tumor ▪ Hämangiopericytom ▪ Tenosynovialer Riesenzelltumor/ Pigmentierte villonoduläre Synovitis ▪ Chordom ▪ Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (ALK positiv) ▪ Epitheliales Hämangioendotheliom ▪ Klarzelliges Sarkom ▪ Perivascular epithelial tumor (PECom) ▪ Angiomyolipom und Lymphangioliomyomatose ▪ Pigmentiertes villonoduläre Synovitis/Tenosynovialer Riesenzelltumor ▪ Osteosarkom |
|--|--|

Fazit

- medikamentöse Weichteilsarkom-Therapie wird **immer differenzierter**
- deutliche **Weiterentwicklung** in den nächsten Jahren zu erwarten

Pathways



Pathways

Metast. WTS

OP mit R0-Resektion möglich ?

