



Leiomyosarkome

Erkrankung und Therapie Optionen

WissensWert Online-Webinar Deutsche Sarkom Stiftung (DSS)



Prof. Dr. med. Bernd Kasper
Universität Heidelberg

Sarkom Zentrum @ Universitätsmedizin Mannheim (UMM)
German Interdisciplinary **S**arcoma Group (GISG)

Chair-Elect EORTC / Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG)



**European
Reference
Network**
for rare or low prevalence
complex diseases

-  **Network**
Adult Cancers
(ERN EURACAN)
-  **Member**
Universitätsklinikum
Mannheim – Deutschland

Weichgewebesarkome - Grundlagen

➤ Seltenheit:

- Deutschland: ca. 5-6 / 100.000 Einwohner pro Jahr*

➤ Heterogenität:

- > 50 unterschiedliche histologische Subtypen nach WHO
- Keine Geschlechtsunterschiede

➤ Ungünstige Prognose:

- Mittleres Überleben 12-15 Monate (M1 Situation)



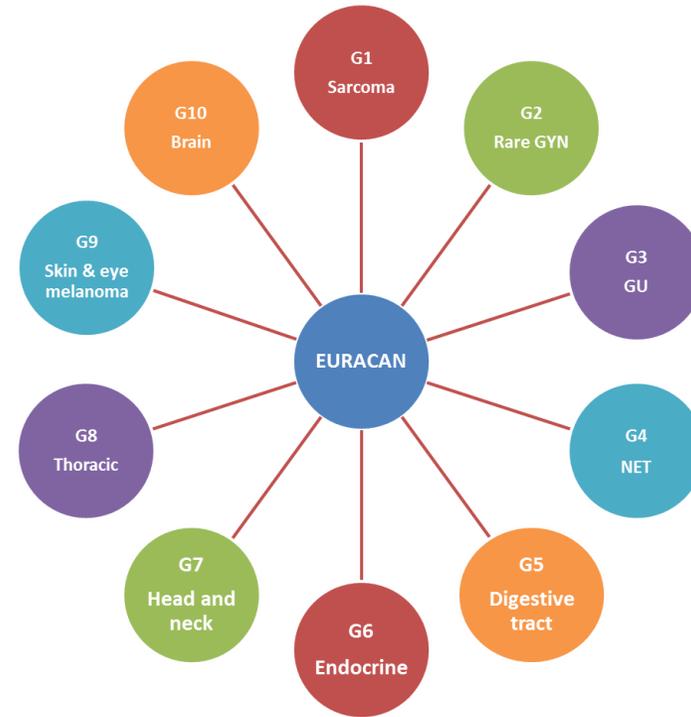


European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases

Network
Adult Cancers
(ERN EURACAN)

EURACAN



Melanoma Patient Network Europe

RARE SOLID ADULT CANCERS

DKG / OnkoZert Zertifizierung von Sarkomzentren



Erhebungsbogen Sarkomzentren Modul im Onkologischen Zentrum der Deutschen Krebsgesellschaft

Vorsitz der Zertifizierungskommission: Prof. Dr. P. Hohenberger, Prof. Dr. V. Grünwald

**Erarbeitet von der Zertifizierungskommission Sarkomzentren der DKG.
Beteiligte Fachgruppen (in alphabetischer Reihenfolge):**



S3 Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“



Leitlinienprogramm
Onkologie



Hauptantrag

Adulte Weichgewebesarkome

vom 04.04.2016

Diese Vorgabe adressiert die wesentlichen Inhalte eines Antrags an das Leitlinienprogramm Onkologie. Soweit möglich sollte zu den Unterpunkten Stellung bezogen werden. Bitte auf der ersten Seite eine Zusammenfassung des Projektantrages einfügen. Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an das OL Office (Dr. Follmann: 030 322932959) bzw. leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

Leitlinien-Detailansicht Angemeldetes Leitlinienvorhaben

Registernummer 032 - 044OL

Klassifikation **S3**

Adulte Weichgewebesarkome

Anmeldedatum: 01.07.2016

Geplante Fertigstellung: 01.09.2020



Version 1.6 vom 06.03.2014



Leiomyosarkome - Grundlagen

- **Leiomyosarkome (LMS)** gehören zu den sogenannten L-Sarkomen.
- LMS sind mit 10-25 % eine der häufigsten Subtypen der Weichgewebesarkome.
- LMS treten meist im mittleren bis höheren Lebensalter auf.
- Folgende Lokalisationen lassen sich unterscheiden:
 - Retroperitoneal
 - Uterin
 - Extremitäten (tiefe Lokalisation)
 - Vaskulär
 - Oberflächlich-kutan
- Die 5-Jahres-Überlebensraten nach adäquater lokaler Therapie betragen:
 - 80-100 % für oberflächliche, kutane und subkutane LMS
 - 20-60 % für uterine LMS
 - 50-60 % für retroperitoneale LMS



CANCER *January* 1974

ADRIAMYCIN CHEMOTHERAPY—EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOLOGIC BASIS OF AN INTERMITTENT SINGLE HIGH-DOSAGE SCHEDULE

ROBERT S. BENJAMIN, MD, PETER H. WIERNIK, MD, AND
NICHOLAS R. BACHUR, MD, PHD

A study designed to correlate clinical and pharmacologic observations was undertaken in 96 patients treated with adriamycin. The basic dosage schedule was 60 mg/m² I.V. q 3 weeks. Pharmacokinetic studies showed a prolonged plasma half-life, low urinary excretion, and undetectable levels in CSF. Patients with significantly impaired liver function had marked elevation and prolongation of plasma drug levels associated with severe toxicity unless dosage was reduced by 50–75%. Of the 82 evaluable patients, 10/25 with sarcomas, 9/31 with carcinomas, and 15/26 with hematologic malignancies have achieved complete or partial remission. An additional 22/48 have improved. Six patients with solid tumors had progressive CNS disease while responding systemically. Adriamycin can be used with relative safety and high efficacy in a dosage schedule that resulted from pharmacologic studies. Dosage reduction in patients with liver disease is essential to avoid life-threatening toxicity.

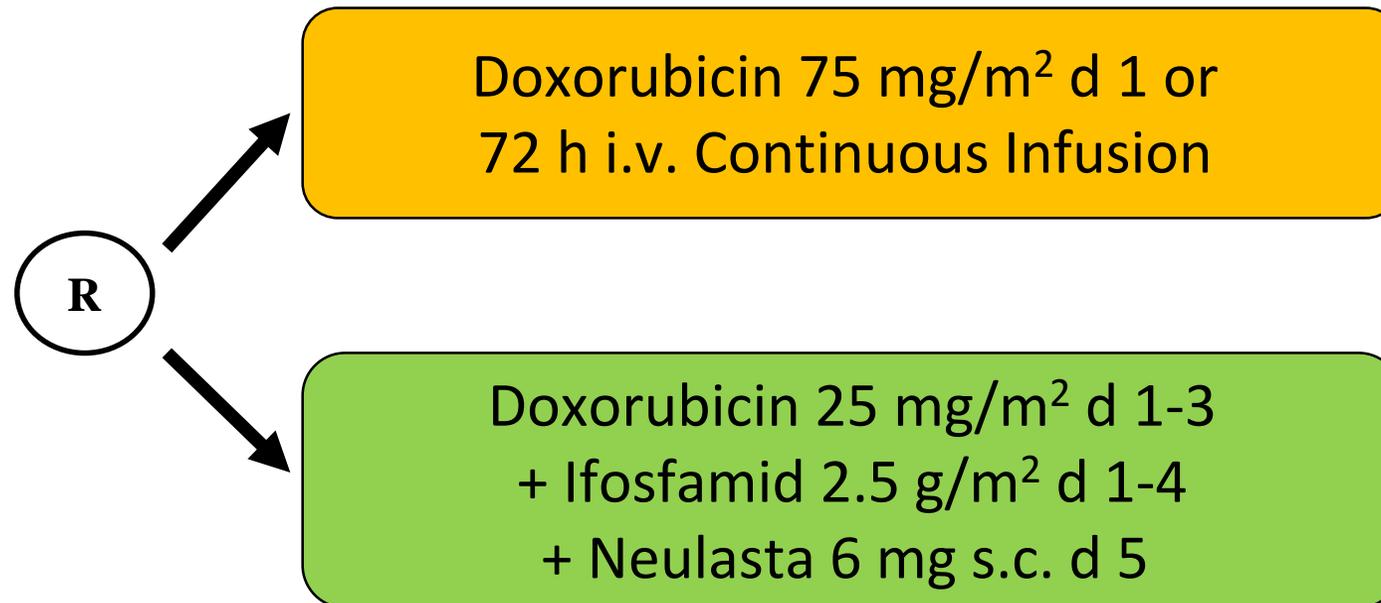


Fortgeschrittene Erkrankung - Viel (Chemotherapie) hilft viel?

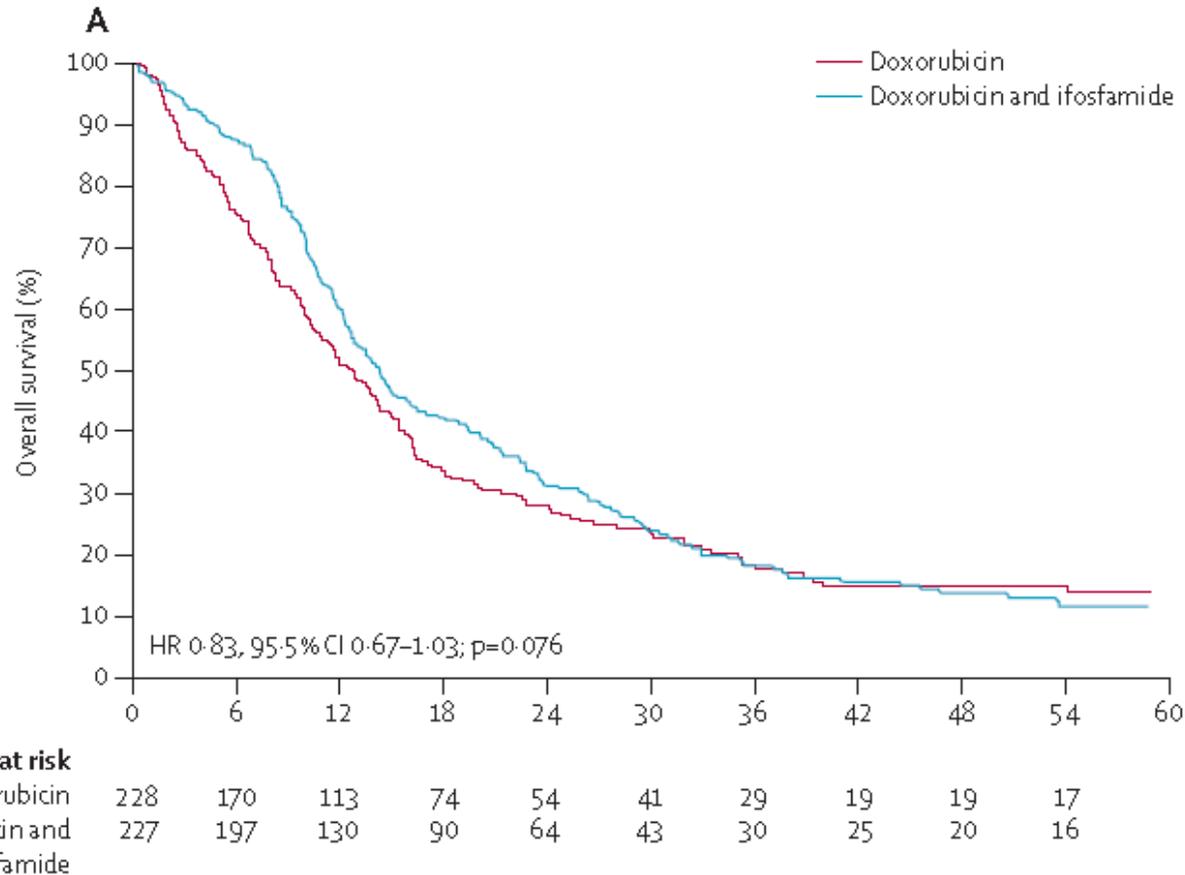
Autoren	Therapieprotokoll	N	Ansprechrate		Überleben
Muss 1985	A/AC	104	NS		NS
Omura 1983	A/AD	146	NS		NS
Borden 1987	A/AD	186	AD = 30 %	($p = 0.02$)	NS
Lerner 1987	A/AD	66	AD = 44 %	(LMS)	NS
Santoro 1995	A/AI/CYVADIC	449	NS		NS
Borden 1990	A/AVd	295	NS		NS
Edmonson 1993	A/AI/APM	262	AI = 34 %	($p = 0.03$)	NS
Antman 1993	AD/MAID	340	MAID = 32 %	($p = 0.002$)	NS
Judson 2014	A/AI	415	AI = 26 %	(A = 14 %)	NS
Ryan 2016	A/APal	447	APal = 28 %	(A = 19 %)	NS

Kein Überlebensvorteil: Doxorubicin (75 mg/m²) bleibt der Gold-Standard!

EORTC 62012 - Studiendesign



EORTC 62012 - Gesamtüberleben



Panel: Research in context

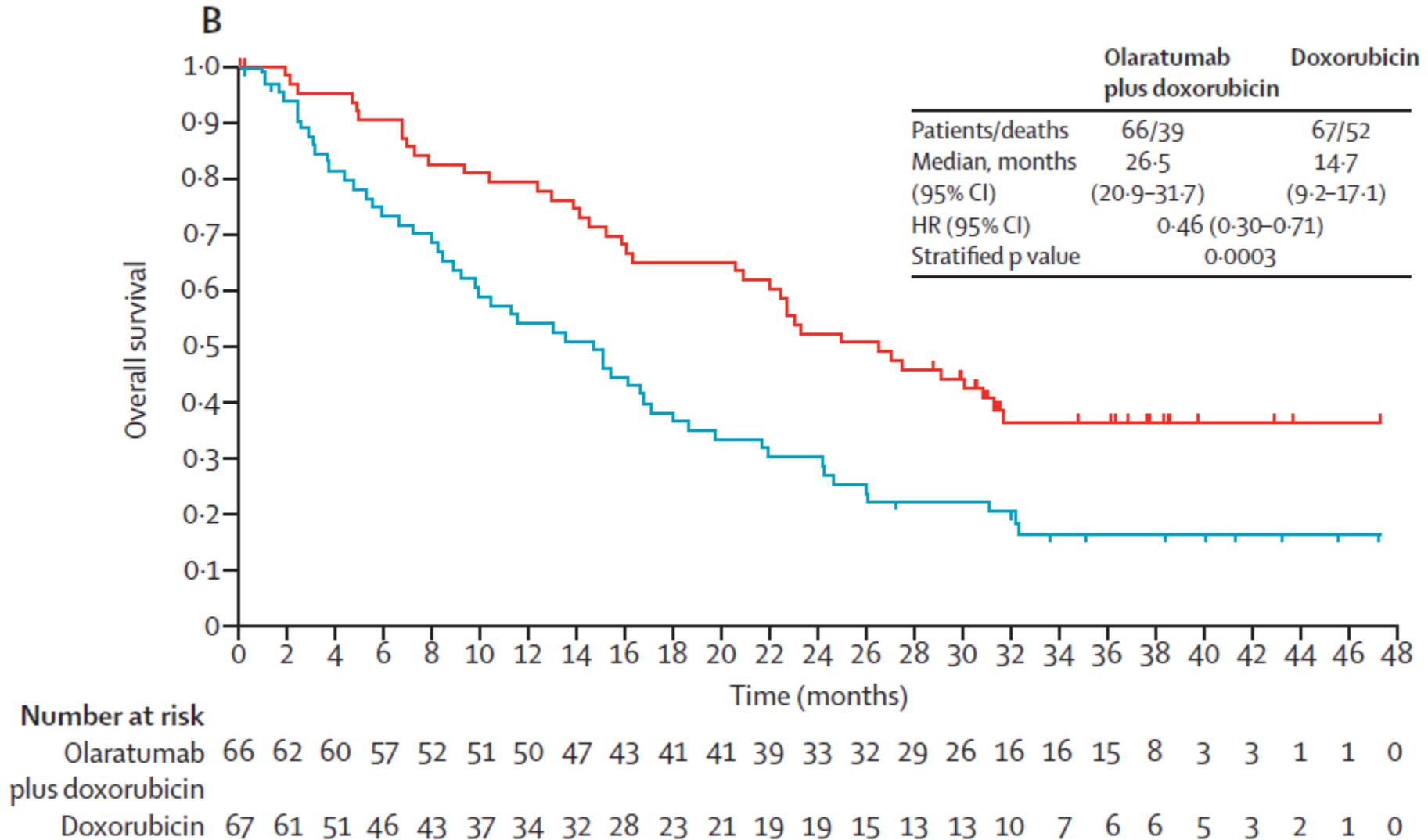
Systematic review

We searched PubMed for reports published in English from Jan 1, 1983, to Jan 1, 2014, for all randomised trials assessing dose intensification for treatment of soft-tissue sarcoma with the terms: "randomis(z)ed", "trial(s)", "advanced", "soft tissue", "sarcoma(s)", "ifosfamide", and "doxorubicin". We found eight randomised trials²⁰⁻²⁷ and two meta-analyses.^{28,29} Our search also returned single group and randomised phase 2 trials of higher dose treatment. Combination treatment has been shown to improve the proportion of patients who responded and progression-free survival but not overall survival in some, but not all trials.^{22,25,26}

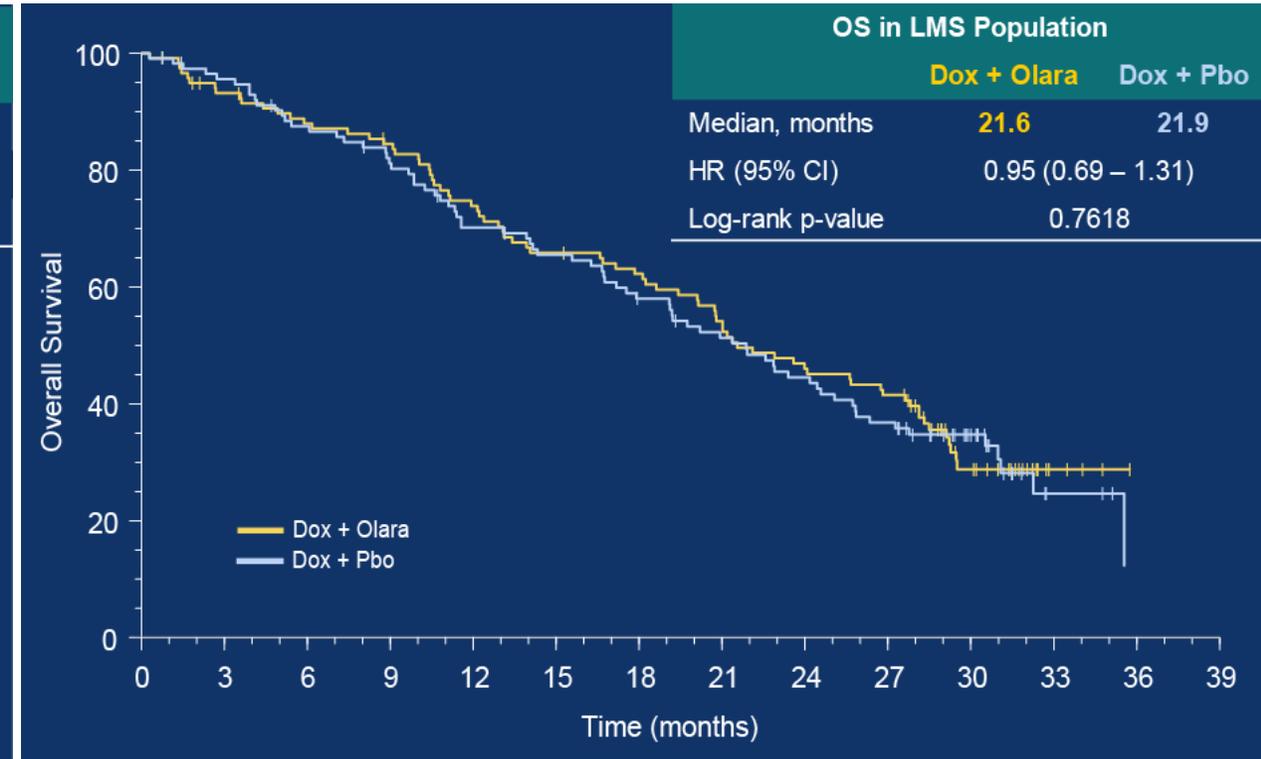
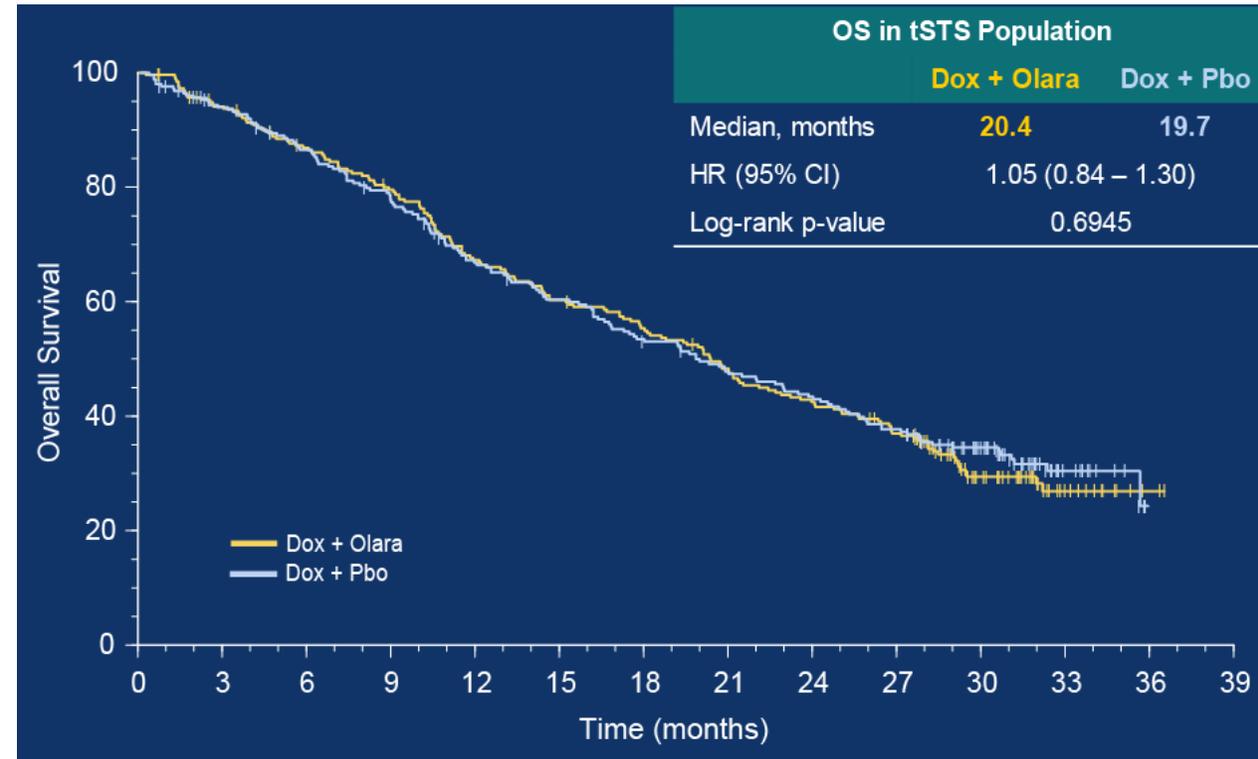
Interpretation

In our study both doxorubicin and ifosfamide doses were higher than those used in previous randomised trials. However, we did not show an improvement in overall survival. If the goal of treatment is disease control, doxorubicin alone remains an appropriate treatment but combination treatment can be justified if tumour shrinkage is desired, either to relieve symptoms or before another intervention. The lack of improvement in overall survival shows the need for better treatments for advanced soft tissue sarcoma.

Olaratumab - Gesamtüberleben (JGDG Phase 1b/2)



Olaratumab - Gesamtüberleben (JGDJ Phase 3 - ANNOUNCE)



Phase III Studien bei metastasierten STS: A Story of Pitfalls?

2012

PALETTE¹
pazopanib vs. placebo
mOS: 12.5 vs. 10.7 mo
HR: 0.86
(95% CI, 0.67-1.11)
PFS: 4.6 vs. 1.6 mo

2014

EORTC-62012²
dox vs. dox +
ifosfamide
mOS: 12.8 vs. 14.3 mo
HR: 0.83
(95% CI, 0.67-1.03)
PFS: 4.6 vs. 7.4 mo

2015

PICASSO-III³
dox vs. dox +
palifosfamide
mOS: 16.9 vs. 15.9 mo
HR: 1.05
(95% CI, 0.79-1.39)
PFS: 5.2 vs. 6.0 mo

2016

ET743-SAR-3007⁴
trabectedin vs.
dacarbazine
mOS: 13.7 vs. 13.1 mo
HR: 0.93
(95% CI, 0.75-1.15)
PFS: 4.2 vs. 1.5 mo

2017

SARC 21⁶
dox vs. dox +
evofosfamide
mOS: 19.0 vs. 18.4 mo
HR: 1.06
(95% CI, 0.88-1.29)
PFS: 6.0 vs. 6.3 mo

Led to drug approval

First Line

Second Line +

dox, doxorubicin; doce, docetaxel; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GEDDIS, gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas; mOS, median overall survival; mo, month; PICASSO, palifosfamide-tris with doxorubicin for soft tissue sarcoma; SARC, Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration; STS, soft tissue sarcoma; wks, weeks.

E7389-G000-309⁵
eribulin vs.
dacarbazine
mOS: 13.5 vs. 11.5 mo
HR: 0.77
(95% CI, 0.62-0.95)
PFS: 2.6 vs. 2.6 mo

GeDDiS⁷
dox vs. doce +
gemcitabine
mOS: 17.6 vs. 15.5 mo
HR: 1.14
(95% CI, 0.83-1.57)
PFS: 23.3 vs. 23.7 wks

Systemtherapien bei vorbehandelten Sarkomen

- Alle STS (Europa) *seit 2007*
- LMS + LPS (USA) *seit 2015*
- Alle STS ohne LPS *seit 2012*
- ~~Nur Liposarkome~~ *seit 2016*

Doxorubicin vorbehandelte STS

Vorbehandelte, nicht-adipozytäre STS

Alle STS

Trabectedin

Trabectedin

Pazopanib

Eribulin

Gemcitabin/DTIC oder Gemcitabin/Docetaxel (*ESMO-EURACAN 2018*)

Regorafenib (*ESMO-EURACAN 2018*)

Einschluss in klinische Studien (*ESMO-EURACAN 2018*)



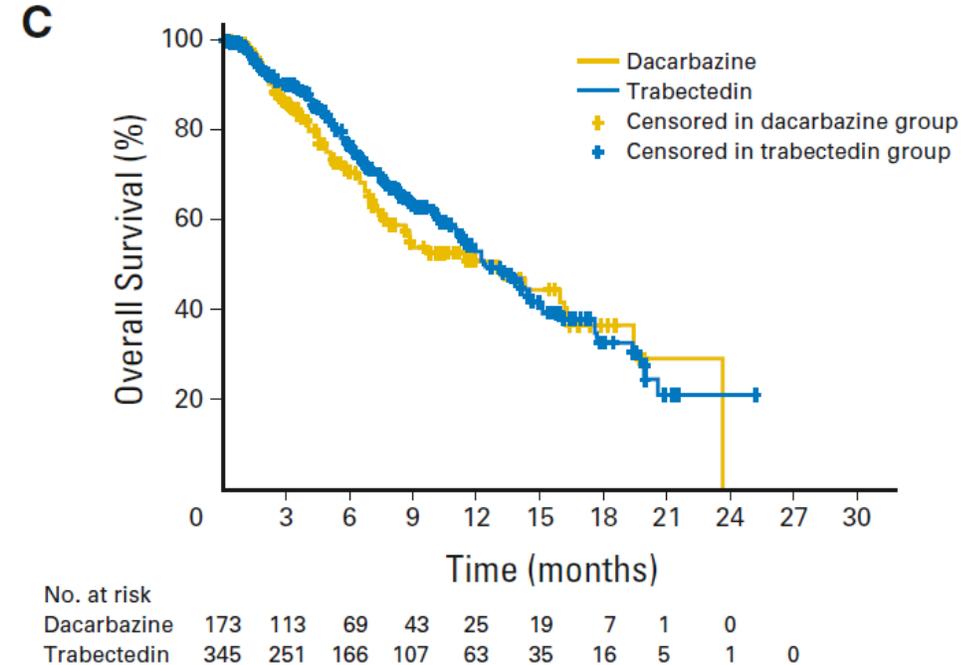
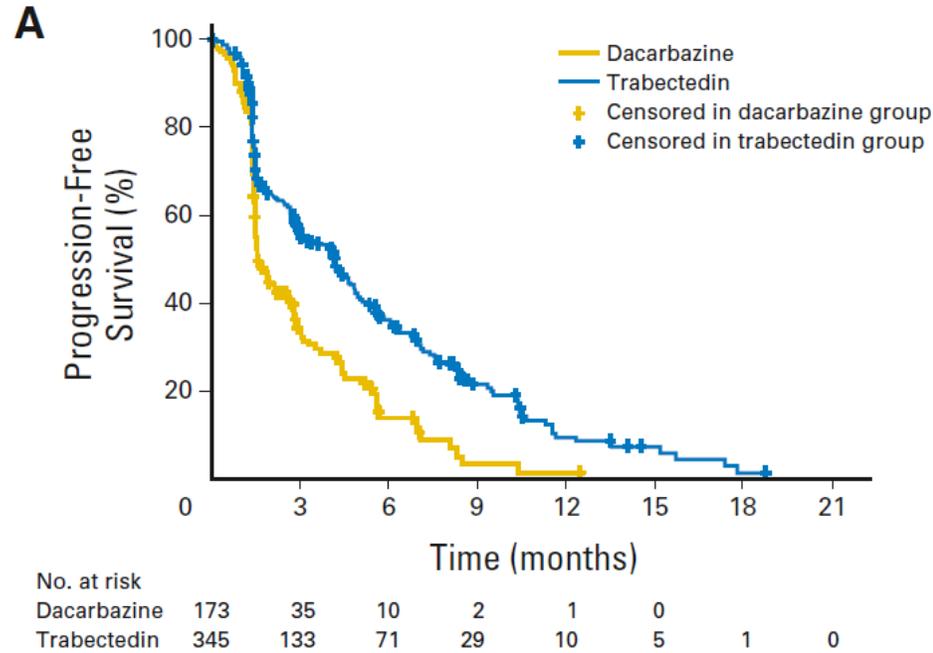
Annals of Oncology 0 (Supplement 0): iv1-iv17, 2018
doi:10.1093/annonc/mdy096

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN
Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment
and follow-up[†]



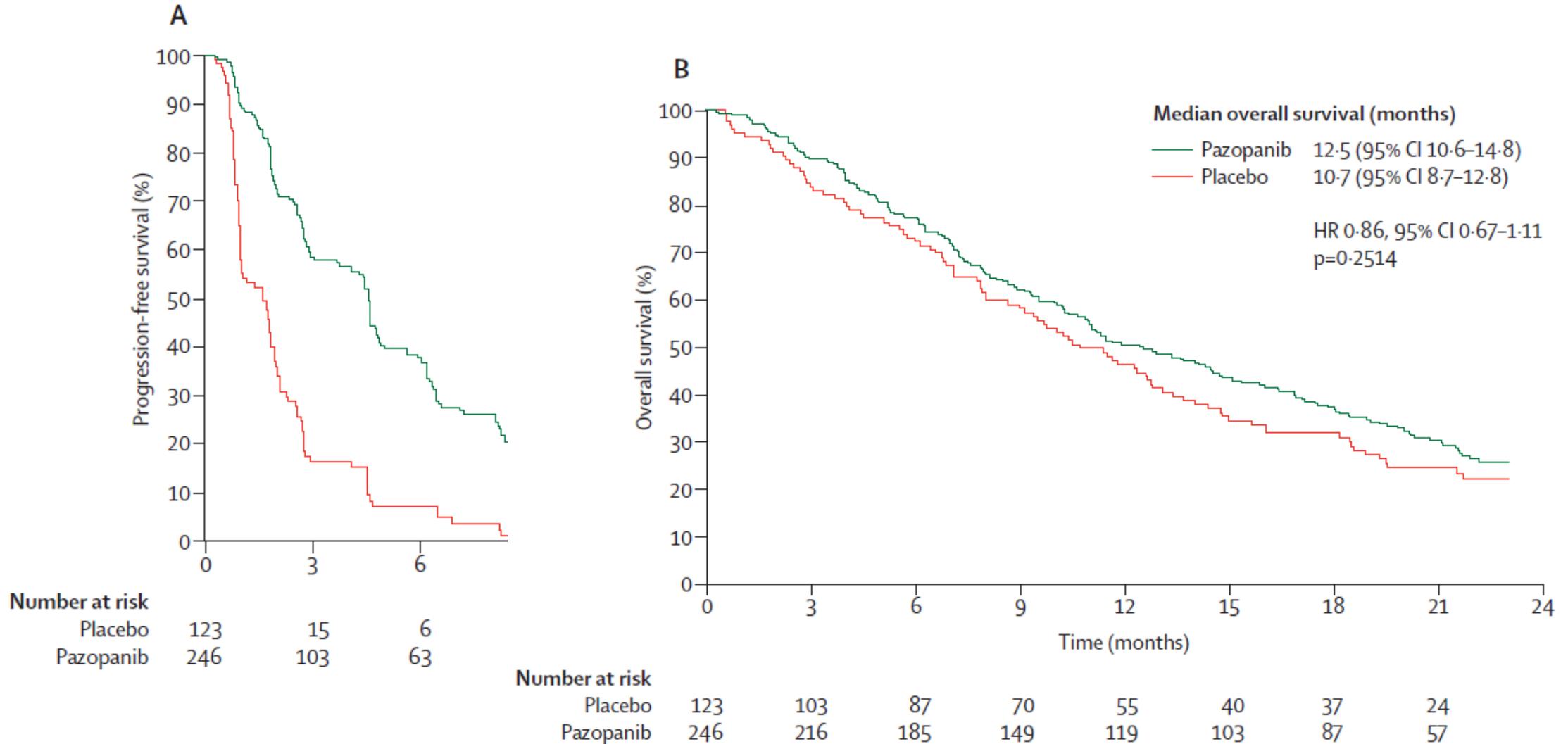
Trabectedin bei vorbehandelten STS



Conclusion

Trabectedin demonstrates superior disease control versus conventional dacarbazine in patients who have advanced liposarcoma and leiomyosarcoma after they experience failure of prior chemotherapy. Because disease control in advanced sarcomas is a clinically relevant end point, this study supports the activity of trabectedin for patients with these malignancies.

Pazopanib bei vorbehandelten STS



S2k Leitlinie „Uterine Sarkome“

Leiomyosarkom

Leitlinienprogramm

gynécologie
suisse



OEGGG

ARBEITSGEMEINSCHAFT
GYNÄKOLOGISCHE
ONKOLOGIE E.V.



- Im Frühstadium sollen die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement und eine Adnexektomie bds. erfolgen.
- Bei prämenopausalen Patientinnen können die Ovarien belassen werden.
- Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sollte bei diagnostisch unauffälligen LK nicht durchgeführt werden.
- Eine adjuvante Chemotherapie sollte nicht generell durchgeführt, kann aber in Abhängigkeit von Risikofaktoren (z.B. höheres Tumorstadium) nach individueller Schaden/Nutzen Abwägung mit der Patientin eingesetzt werden.
- Eine Strahlentherapie nach Komplettresektion eines LMS im Stadium I/II sollte nicht durchgeführt werden.
- Bei Diagnose eines metastasierten LMS soll als Erstlinien-Therapie Doxorubicin eingesetzt werden.

Doxorubicin + Trabectedin bei fortgeschrittenen Leiomyosarkomen

LMS-02: Phase II Erstlinie Doxorubicin + Trabectedin bei (uterinen) LMS

- N = 108 (medianes Alter: 59 Jahre [85 % metastasiert]; medianes Follow-up: 7,2 Jahre)
- Ergebnisse:
 - Ansprechrate: 60 % für uterine vs 40 % für nicht-uterine LMS (*Pautier P et al. Lancet Oncol 2015*)
 - Medianes PFS: 10,1 Monate (8,3 Monate für uterine vs 12,9 Monate für nicht-uterine LMS)
 - Medianes OS: 34,4 Monate (27,5 Monate für uterine vs 38,7 Monate für nicht-uterine LMS)
- Die Kombination Doxorubicin plus Trabectedin erweist sich als äußerst effektive Erstlinientherapie bei LMS im Vergleich zu bisher publizierten Daten.
- Die Ergebnisse der laufenden randomisierten Phase III Studie (LMS-04) zur Kombination von Doxorubicin plus Trabectedin *versus* Doxorubicin alleine stehen aus.



21 Jahre Update

Hämatologie/Onkologie 2020

Wir werden virtuell.

26.06.-27.06.2020 28.08.-29.08.2020

Systemische Therapie der Weichgewebe- sarkome (fortgeschritten / metastasiert)

„Backbone“ Erstlinientherapie

Doxorubicin-basiertes
Therapieschema
(+ Ifosfamid / DTIC)

Zugelassene Präparate jenseits der Erstlinie

Trabectedin (Yondelis®)
Pazopanib (Votrient®)
Eribulin (Halaven®)

Neuentwicklungen Kombinationstherapien Multimodale Therapiekonzepte



Take-Home-Messages

- **Leiomyosarkome gehören zu den häufigsten Subtypen der Weichgewebesarkome.**
- **Die Doxorubicin basierte Chemotherapie bleibt der „Backbone“ in der Erstlinienbehandlung fortgeschrittener / metastasierter Weichgewebesarkome incl. der LMS.**
- **Olaratumab konnte keinen Überlebensvorteil in Kombination mit Doxorubicin erzielen.**
- **Mit Trabectedin, Pazopanib und DTIC stehen für LMS jenseits der Erstlinie wirksame und gut verträgliche Medikamente in der metastasierten Situation zur Verfügung.**
- **Kombinationschemotherapien scheinen das Outcome der LMS Patienten zu verbessern.**
 - Doxorubicin + DTIC oder Gemcitabin + DTIC oder Doxorubicin + Trabectedin

Diskussion & Fragen



Prof. Dr. med. Bernd Kasper

Universität Heidelberg

Sarkom Zentrum @ Universitätsmedizin Mannheim (UMM)

Chair-Elect EORTC / Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) bernd.kasper@umm.de