



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Sarkome

Prof. Dr. Lars Lindner



Weichgewebesarkome

Chemotherapie +
Immuncheckpunktinhibitoren

Rolle der Immuntherapie bei Weichgewebesarkomen?

- FDA-Zulassung von Atezolizumab (Anti-PD-L1) für das Alevoläre Weichteilsarkom (ASPS) in 12/2022
- T-Zell-Rezeptor-Therapien nur in Studien (Targets: NY-ESO-1; MAGE-A1, A4)
- Immuncheckpunktinhibitoren (ICI) als Monotherapie bei STS nur wenig wirksam
- Keine etablierten Biomarker
 - Tertiäre lymphoide Strukturen (TLS) in Studien

Efficacy and safety of nivolumab and trabectedin in pretreated patients with advanced soft tissue sarcomas (STS): Results of a phase II trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-15, NitraSarc).

Autoren:

Peter Reichardt, Dimosthenis Andreou, Anne Flörcken, Thorben Groß, Stephan Richter, Torsten Kessler, Martin Kortüm, Christian Andreas Schmidt, Bernd Kasper, Eva Wardelmann, Atzler Benedict, Disorn Sookthai, Daniel Wilhelm Mueller, Daniel Pink

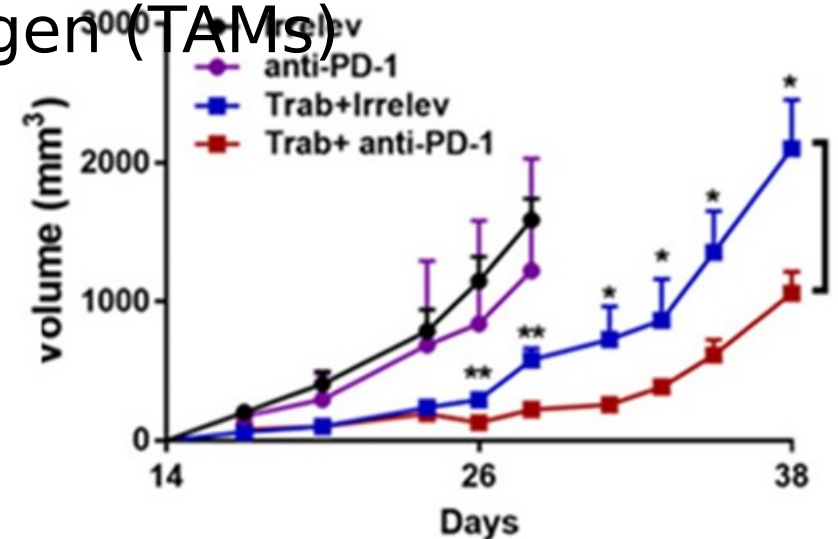
Rationale

- Kaum Wirksamkeit von alleiniger Immuntherapie bei LMS
- Trabectedin als möglicher Wirkungsverstärker von Immuntherapie durch Reduktion von Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs)

- Unterstützende Daten aus Maus-Modell

Studiendesign

- ≥ 1 Linie Ctx, 2 Gruppen
 - Gruppe A (Lipo- und Leiomyosarkome)
 - Gruppe B (Non-L-Sarkome)
- Late Combination Cohort (LCC) \rightarrow 3 x Tr gefolgt von Tr/Nivo
- Early Combination Cohort (ECC) \rightarrow 1 x Tr gefolgt von Tr/Nivo (nach Amendment)



Primärer Endpunkt: PFSR6 (+ Feasibility)

Patientencharakteristika

	L-Sarcoma Group A		
	Early (n=23)	Late (n=20)	Overall (n=43)
Median age (range)	61 (43-75)	59 (40-80)	61 (40-80)
Female vs male	9:14	11:9	20:23
ECOG 0 vs 1	13:10	12:8	25:18
Leiomyosarcoma	11 (48%)	17 (85%)	28 (63%)
Liposarcoma	12 (52%)	3 (15%)	15 (37%)
Myxoid/round cell	4 (17%)	3 (15%)	7 (17%)
Dedifferentiated	8 (35%)		8 (20%)

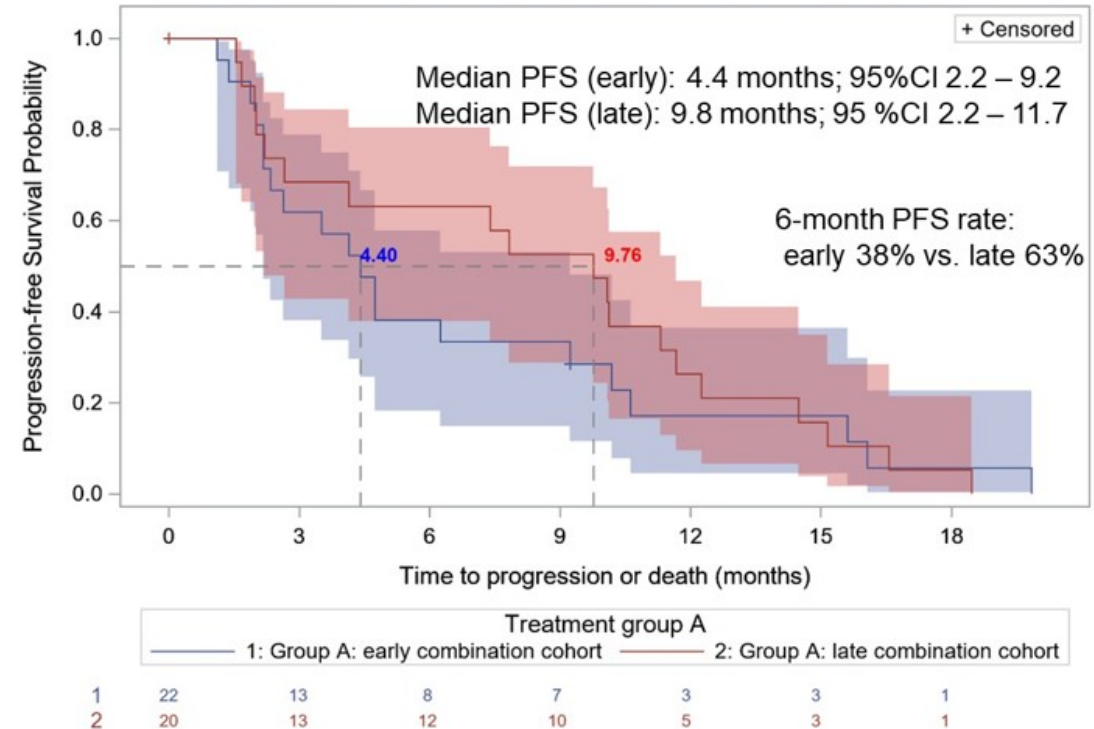
	Non-L-Sarcoma Group B
	Overall (n=49)
Median age (range)	53 (28-73)
Female vs male	18:31
ECOG 0 vs 1	26:23
Pleomorphic sarcoma	13 (27%)
Spindle cell sarcoma	11 (22%)
Fibromyxoid sarcoma	6 (12%)
Synovial sarcoma	5 (10%)
Other	14 (29%)

Ergebnisse

- **GA:** PFSR6 47.6%, OS 18.7 months
- **GB:** PFSR6 14.6%, OS 5.6 months
- LCC > ECC
- Keine Sicherheitsbedenken

Leiomyosarcoma (Group A): progression free survival

early combination vs. late combination

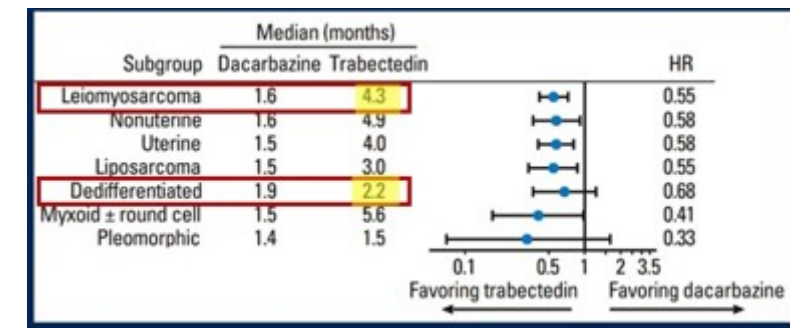


Fazit der Autoren

- Keine ausreichende Wirksamkeit für Nicht-L-Sarkome
- Bestätigung der besseren Wirksamkeit von Trabectedin für L-Sarkome
- Keine unerwartete Toxizität
- Deutlicher Unterschied zwischen ECC- und LCC-Gruppen durch besseres Chemotherapie-Priming in der LCC-Gruppe, oder Heterogenität in der Patienter

	L-Sarcoma Group A		
	Early (n=23)	Late (n=20)	Overall (n=43)
Median age (range)	61 (43-75)	59 (40-80)	61 (40-80)
Female vs male	9:14	11:9	20:23
ECOG 0 vs 1	13:10	12:8	25:18
Lelomyosarcoma	11 (48%)	17 (85%)	28 (63%)
Liposarcoma	12 (52%)	3 (15%)	15 (37%)
Myxoid/round cell	4 (17%)	3 (15%)	7 (17%)
Dedifferentiated	8 (35%)	8 (20%)	8 (20%)

Zulassungsstudie
Trabectedin vs. DTIC
Demetri JCO 2016



Therapierelevanz für Deutschland

- Keine
- randomisierte Studie erforderlich

A single-arm, open-label phase 2 trial of doxorubicin plus zalifrelimab, a CTLA-4 inhibitor, with balstilimab, a PD-1 inhibitor, in patients with advanced/metastatic soft tissue sarcomas.

Autoren:

Breelyn A. Wilky, Alessandra Maleddu, Anne Mailhot, Chelsey Cartwright, Dexiang Gao, Cristiam Moreno Tellez, Kyle Powers, Lindsey Kemp, Nicholas Therrien, Jaymin M. Patel, Joseph Elan Grossman, Steven O'Day, Anthony D. Elias

Hintergrund:

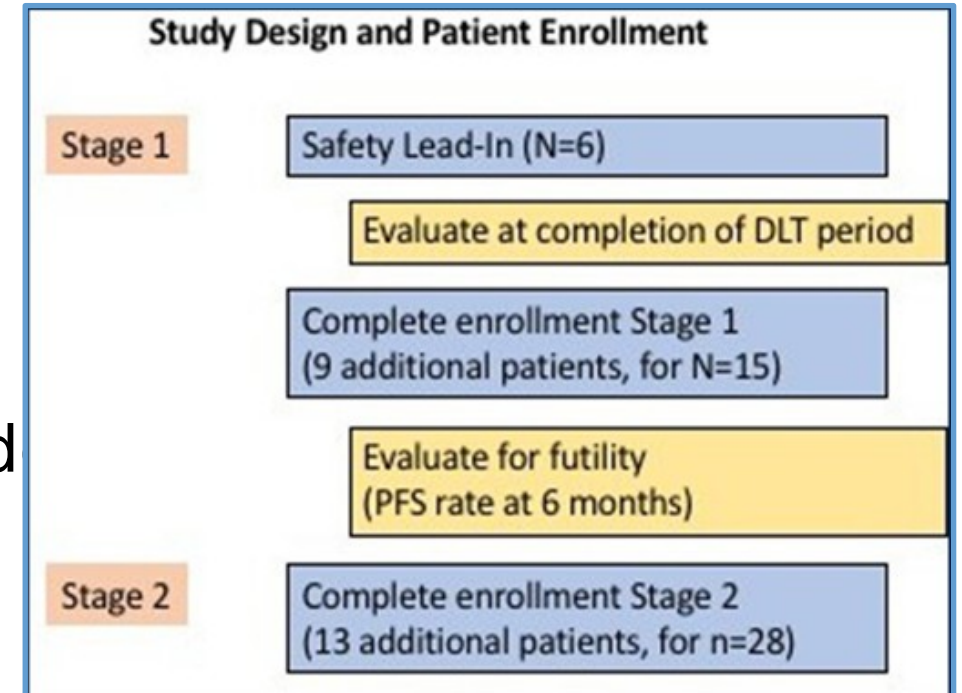
- STS meist immunologisch kalt
- Doxorubicin als Induktor für immunogenen Zelltod (DAMPs, Typ I IFN)

Methodik:

- Einarmige Phase 2 Studie, N = 35
- Simon minimax 2-stage Design
- Primärer Endpunkt: 20%-ige Verbesserung d (43.4% aus historischer Kontrolle)

Einschlusskriterien:

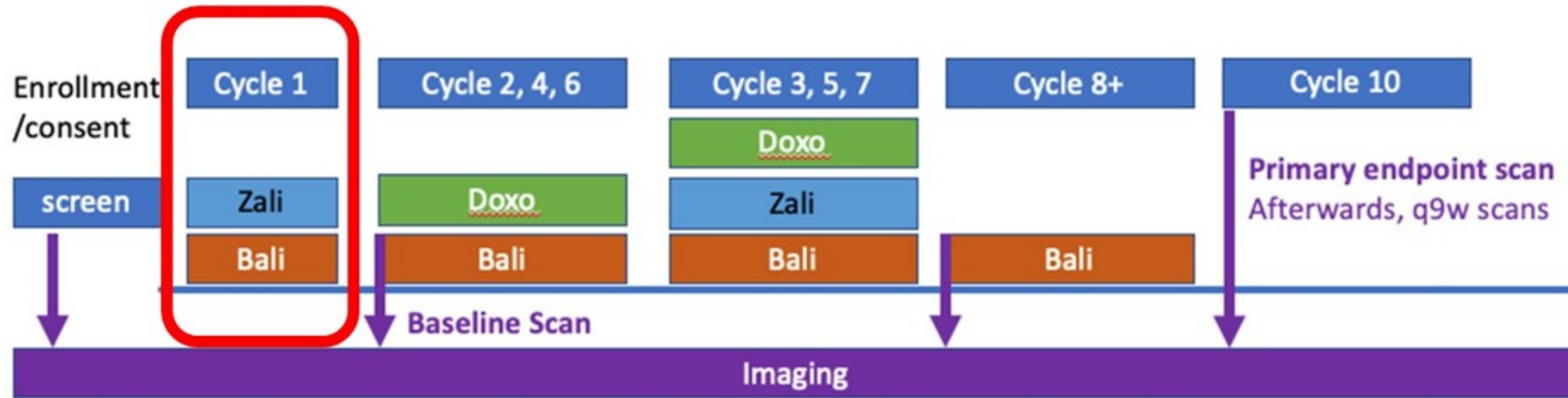
- Keine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen oder ICI



Behandlungsschema

Stage 1

Drug	Schedule
Balstilimab 300 mg flat	q3weeks up to 2 years
Zalifrelimab 1 mg/kg	q6weeks x 4
Doxorubicin 75 mg/m ²	Q3weeks x 6, starts at C2



Research Correlative Samples:

Tumor Biopsy: Screening, C2D5, progression (optional)

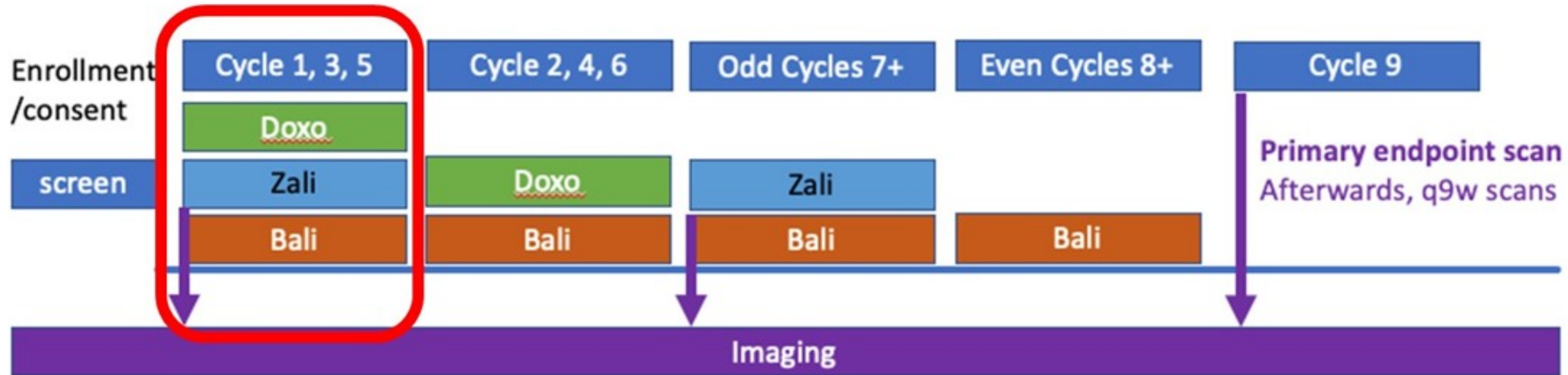
Peripheral Blood: Screening, C2D1, C2D5, C4D1, progression

Doxorubicin administered by bolus with dexrazoxane cardioprotection

Behandlungsschema

Stage 2

Drug	Schedule
Balstilimab 300 mg flat	q3weeks up to 2 years
Zalifrelimab 1 mg/kg	q6weeks up to 2 years
Doxorubicin 75 mg/m ²	Q3weeks x 6



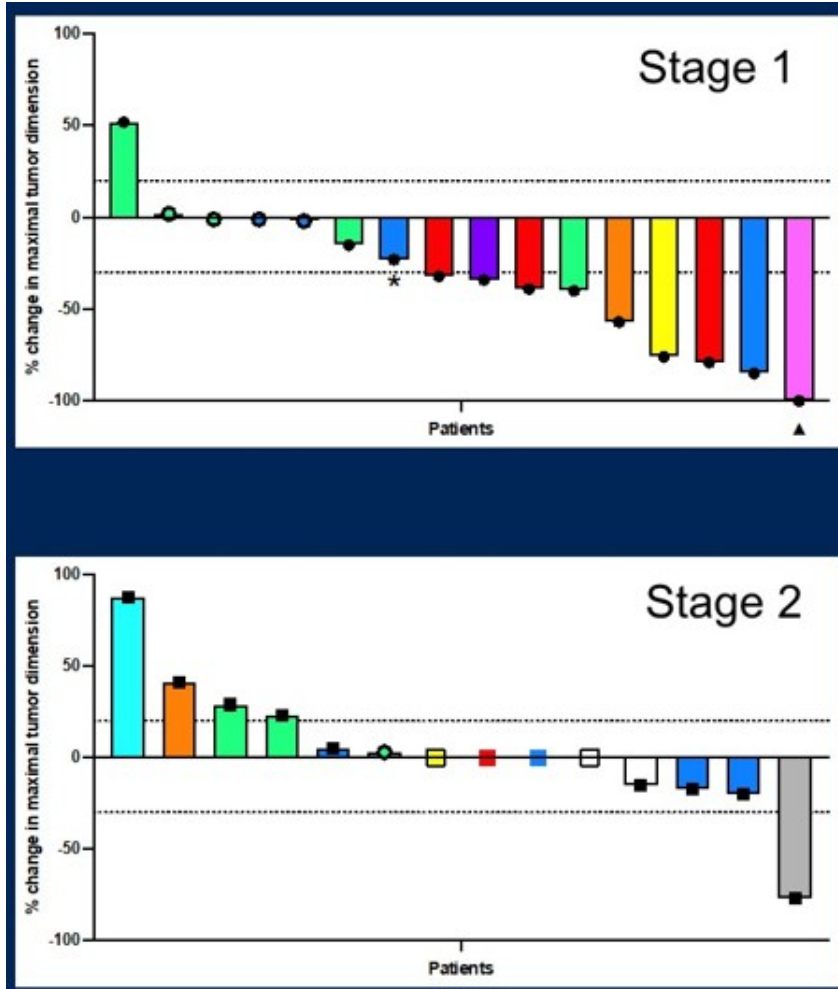
Research Correlative Samples:

Tumor Biopsy: Screening, C2D5, progression (optional)

Peripheral Blood: Screening, C2D1, C2D5, C4D1, progression

Doxorubicin administered by bolus with dexrazoxane cardioprotection

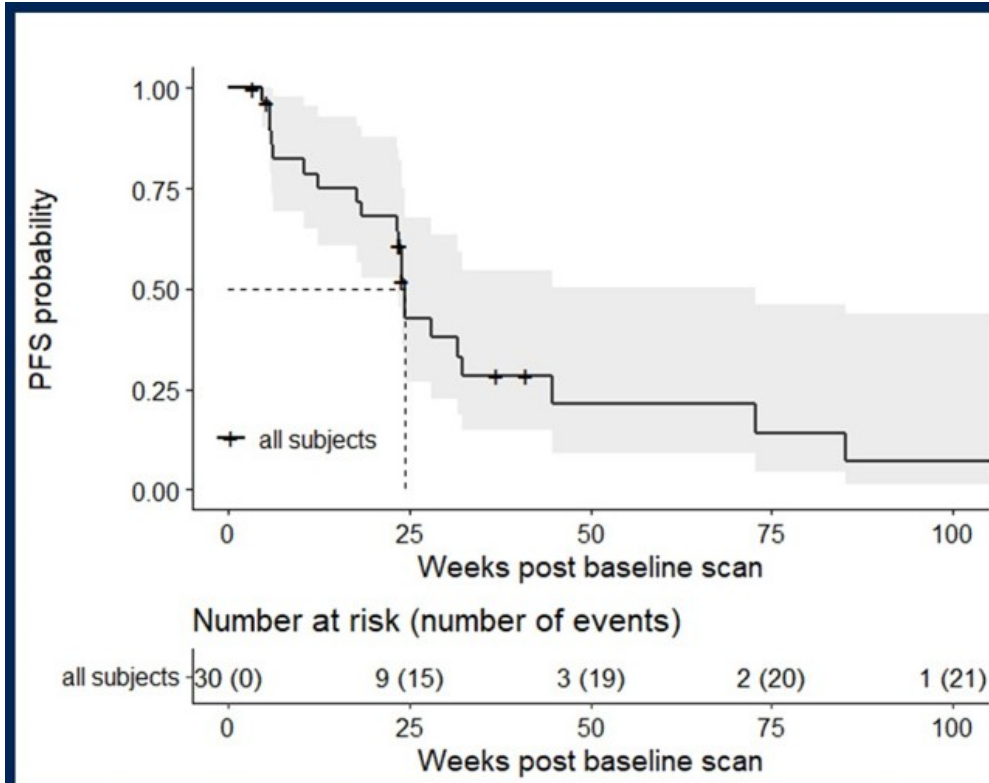
Ergebnisse



uLMS
 stLMS
 dLPS
 angiosarcoma
 endometrial stromal sarcoma
 MPNST
 UPS/MFS
 Clear cell sarcoma
 Sclerosing epith fibrosarcoma
 intimal sarcoma

Variable	Stage 1	Stage 2
mPFS (weeks)	31.7 [24-NA]	23.5 [11-NA]
ORR	56.2 [30-80]	7 [0 – 34]
DCR	88 [62-98]	71 [42-92]

Ergebnisse



PFS rate at 6 months (N=28):
46.4% [95% CI 28-66]
* Fail to reject null

Median PFS:
24.4 weeks [23.4 – 72.9]

Data cutoff 5/5/2023

Fazit der Autoren

- Keine erhöhte / unerwartete Toxizität
- Hinweise auf synergistische Wirkung
- Priming-Effekt von Anti-PD1/CTLA4 vor DOX?

Therapierelevanz für Deutschland:

- Keine
- randomisierte Studie erforderlich

ImmunoSarc2: A Spanish Sarcoma Group (GEIS) phase Ib trial of doxorubicin and dacarbazine plus nivolumab in first line treatment of advanced leiomyosarcoma.

Autoren:

Javier Martin Broto, Roberto Diaz Beveridge, David Moura, Rafael Ramos, Javier Martinez-Trufero, Irene Carrasco-Garcia, Antonio Lopez-Pousa, Enrique Gonzalez -Billalabeitia, Antonio Gutierrez, Josefina Cruz Jurado, Ana Sebio, Ana Herrero Heras, Claudia Maria Valverde Morales, Nadia Hindi

Rationale

- DOX induziert einen immunogenen Zelltod
- DOX + DTIC bei LMS (ORR 30.9%) ist DOX als Monotherapie überlegen, retrospektive Daten

Studiendesign

- Phase Ib mit 2 Dosierungen
 - Level 0: DOX 75 mg/m² d1 + DTIC 400 mg/m² d1-2 + NIVO 360 mg d2, Wdh d22 + GCSF
 - Level -1: DOX 75 mg/m² d1 + DTIC 400 mg/m² d1-2 + NIVO 240 mg d2, Wdh d22 + GCSF
- Nach 6 Zyklen, NIVO/21d für 1 Jahr als Erhaltungstherapie
- Haupteinschlusskriterium:
 - Anthrazyklin-naiv

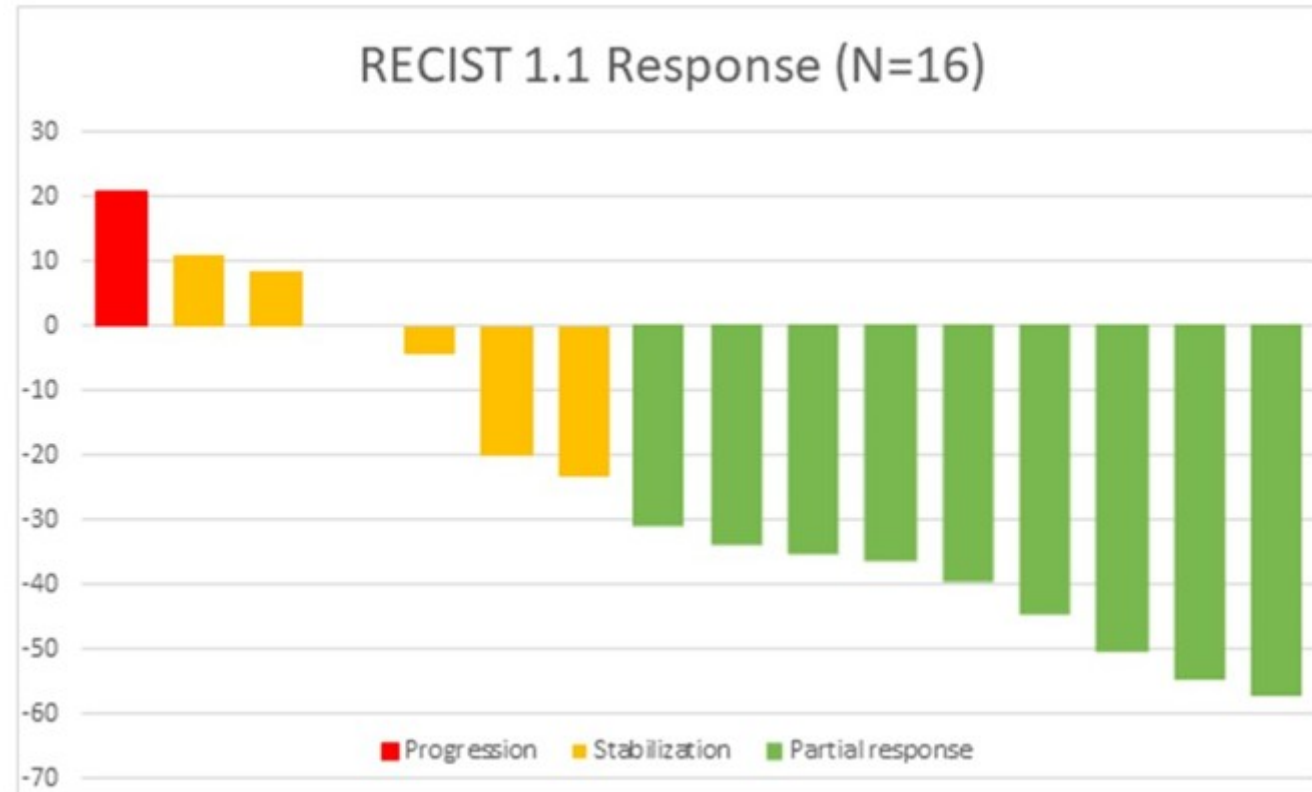
Primärer Endpunkt: MTD/RP2D (während des 1. Zyklus)

Patientencharakteristika

	Safety cohort N=20	Efficacy cohort N=16
Age	54 y (31-72)	52 (31-72)
Sex M/F	6 (30%)/14 (70%)	5 (31%)/11(69%)
ECOG 0/1	15 (75%)/5 (25%)	13 (81%)/3 (19%)
Primary Tumor Site		
Limbs	4 (20%)	2 (12%)
Retroperitoneum	4 (20%)	4 (25%)
Uterus	9 (45%)	7 (44%)
Other	3 (15%)	3 (19%)
Staging at diagnosis		
Localized	9 (45%)	6 (37%)
Locally Advanced	1 (5%)	1 (6%)
Metastatic	10 (50%)	9 (56%)
Median MFI (range)	0.1 (0-78.7)	0.8 (0-78.7)
Median Σ target les.		9.8 cm
Mean Σ target les.		12.7 cm

Therapieansprechen

- No DLTs at Level 0
- 9 PR (56.2%)
- 6 SD (37.5%)
- 1 PD (6,3%)
- mPFS 8.67 months



Fazit der Autoren



- Gute Verträglichkeit
- **RP2D:** DOX 75 mg/m² d1 + DTIC 400 mg/m² d1-2 + NIVO 360 mg d2, Wdh d22 + GCSF




Therapierelevanz für Deutschland:

- Keine
- randomisierte Studie erforderlich

Ansprechraten im Vergleich: Immuntherapie vs. Chemotherapie/TKI

Immunotherapy, Cytotoxic, and Targeted Therapy in Sarcoma				
Regimen	ORR %	SD %	PD %	Reference
Nivolumab	5	26	69	D'Angelo et al. Lancet Oncology 2018
Ipi/Nivo + Cryoablation	11	26	63	Bui et al. Clinical Cancer Research 2023
Pembro/Cyclophosphamide	2	32	62	Toulmonde et al. JAMA Oncology 2018
Durvalumab/Tremelimumab	12	35	51	Somaiah et al. Lancet Oncology 2022
Nivolumab	0	50	50	Ben-Ami et al. Cancer 2017
Pembrolizumab	18	38	45	Tawbi et al. Lancet Oncology 2017
Ipilimumab/Nivolumab	16	41	43	D'Angelo et al. Lancet Oncology 2018
Gemcitabine/Docetaxel	18	47	36	Somaiah et al. Cancer 2021
Gemcitabine/Pazopanib	11	52	31	Somaiah et al. Cancer 2021
Pazopanib	6	67	23	van der Graaf et al. Lancet 2012
Gemcitabine/Docetaxel	20	39	21	Seddon et al. Lancet Oncology 2017
Doxorubicin/Placebo	18	57	21	Tap et al. JAMA 2020
Doxorubicin	20	47	19	Seddon et al. Lancet Oncology 2017
Cabozantinib	11	61	17	Coyne et al. Clinical Cancer Research 2022

 Immunotherapy
 Cytotoxic/ Targeted Therapy

 PD >50%
 PD 40-50%
 PD <40%

Diskussion

- Immun**HOT** (Synergie)
 - Ctx wirkt synergistisch mit Immuntherapie; Non-ICI-Responder werden zu Respondern
- Immune**NOT** (Additive)
 - Unabhängige Wirkung
 - Ctx verhindert die frühe Progression von Non-ICI-Respondern
 - Möglichkeit, mehr Patienten frühzeitig und länger mit ICI zu behandeln

Zusammenfassung

	NitraSarc	Dox/Zal/Bal	ImmunoSarc2
★ Histology/ Evaluable n	A: L-Sarcomas (n=43) B: Various STS (n=49)	Various STS (n=28)	Leiomyosarcoma (n=16)
★ Che			
★ Im			
★ Che			
★ Main			
Lir			
Prin			
★ Outcome	HR 0.78, 95% CI 0.58-1.04	HR 0.77, 95% CI 0.57-1.03	HR 0.68, 95% CI 0.48-0.95
mPFS	5.5 months	6.1 months	8.67 months
★ Unexpected toxicity?	No	No	No

Fazit für zukünftige Studien:

- Patientenselektion nach Biomarkern
- Homogene Histologien
- Randomisierte Studien

Unterschiedliche Targets und Sensitivitäten für Breitspektrum TKI

IC50 (nMol)	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR α	PDGFR β	c-Kit	MET	RET	FGFR1-4	FLT3
Cabozantinib ¹	12	0.035	6			4.6	1.3	5.2		11.3
Axitinib ²	0.1	0.2	0.1–0.3	5	1.6	1.7		>1000		>1000
Pazopanib ²	10	30	47	71	84	74		>1000		>1000
Sunitinib ²	10	10	10	5–10	10	13		100–200		1–10
Lenvatinib ³	4.7	3	2.3	29	39	85		6.4	27-61	

1. Schoffski et al. Current Opinion 2020,
2. 2. Gross-Goupil M, et al Clin Med Insights Oncol. 2013,
3. 3. Capozzi et al Cancer Manag Res 2019

Abstract ID:11505

- **A Phase II Study of Cabozantinib and Temozolomide in Patients with Unresectable or Metastatic Leiomyosarcoma (LMS) and Other Soft Tissue Sarcomas (STS)**
- **Mark Agulnik, MD¹**, Scott Okuno, MD², Brian Van Tine, MD, PhD³, Seth Pollack, MD⁴, Mia Weiss, MD³, Angela Hirbe, MD, PhD³, Pedro Viveiros, MD⁴, Brian Schulte, MD⁵, Paul Frankel, PhD¹, Steven Attia, DO², Brittany Siontis, MD², Mohammad Milhem, MBBS⁶, Varun Monga, MBBS⁶, John Charlson, MD⁷, Steven Robinson, MBBS², Janet Yoon, MD¹

Abstract ID:11503

- **A Multicenter Phase II Study of Cabozantinib + Nivolumab for Patients with Advanced Angiosarcoma Previously Treated with a Taxane**
- **Juneko E. Grilley-Olson**, Jacob B. Allred, Scott Schuetze, Elizabeth J. Davis, Michael J Wagner, Andrew Stewart Poklepovic, Blake Waechter, Richard F. Riedel, Meng Xu Welliver, Stephanie A. Berg, Suzanne George, Steven Ian Robinson, Paul B. Googe, Sandra P. D'Angelo, Gary K. Schwartz

Abstract ID:11504

- **Randomized phase II trial of cabozantinib combined with PD-1 and CTLA-4 inhibition versus cabozantinib in metastatic soft tissue sarcoma**
- **Brian Andrew Van Tine**, Vanessa Eulo, Jacqui Toeniskoetter, Tyler Ruff, Jingqin Luo, Lindsey Kemp, Cristiam Moreno Tellez, Mia C. Weiss, Angela C. Hirbe, Christian Frederick Meyer, Anthony D. Elias, Mark Diamond, Lee P. Hartner, Nam Bui, Kristen N. Ganjoo, Robert G. Maki, Breelyn A. Wilky

Zusammenfassung

Trial ID, PI	Sarcoma Type/ Setting	N	Dosing	RR %	PFS (mo)	Correlative s
NCT04551430 Randomized Phase 2 Van Tine BA	STS Advanced	105 C:36 CIN:69	C 60 mg Vs C 40 mg + Ipi/ Nivo	C : 6 CIN : 11 P=NS	C: PFS 3.75 CIN: PFS 5.36 P=0.016	Blood, Tumor
NCT04339738 Phase 2, Grilley-Olson J	Angiosarcoma (post-Taxane) Advanced	22	C + Nivo	59	PFS 9.6 mo (5.4 – NR)	
NCT04200443 Phase 2, Agulnik M	LMS Other STS	LMS:42	C+ Temozolomide	LMS: 14	LMS: 3mo PFS: 74% PFS- 6.3 mo	Blood

Efficacy of combination lurbinectedin (LURBI) + doxorubicin (DOX) from the phase 1B soft-tissue sarcoma (STS) lead-in to a randomized phase 2 trial in leiomyosarcoma (LMS).

Autoren:

Gregory Michael Cote, Candace L. Haddox, Edwin Choy, Priscilla Merriam, Emanuele Mazzola, Andrew J. Wagner, Brittany L. Siontis, Steven Attia, Mahesh Seetharam, George D. Demetri, Suzanne George

Zusammenfassung (Phase 1b)

- Volle Dosierung von Lurbinectedin (3,2 mg/m², d1) + niedrige Dosierung von DOX (25 mg/m², d1 + 8), GCSF, Wdh. d22
- 6 PR und 2 lange SD (> 430 Tage) in 10 pts
- Medianes PFS: 322 Tage

- Randomisierte Phase II läuft noch, Phase IIb/III in Planung

Sarkome - Zusammenfassung

Weichteilsarkome

- Praxisrelevante Information: Immuncheckpointinhibitoren (ICI) sind wirksam beim alveolären Weichgewebesarkom (alveolar soft part sarcoma, ASPS), FDA-Zulassung von Atezolizumab 12/2022
- Aufgrund unzureichender Wirkung von ICI bei den übrigen STS soll die Immunogenität von Tumoren durch Chemotherapie erhöht werden (synergistischer Effekt) bzw. die Chance auf ein Ansprechen auf ICI verbessert werden (additiver Effekt)
- Kombinationstherapien von Chemotherapie (Doxorubicin ± DTIC, Trabectedin) mit ICI zeigen keine unerwartete Toxizität, vielversprechende Wirksamkeit in Phase II Studien, bislang keine randomisierten Studien, bessere Patientenselektion (Biomarker, Histologie) notwendig
- Vielversprechende Kombinationsstudien zu Cabozantinib + Nivolumab beim Angiosarkom und Cabozantinib + Temozolamid beim LMS (jeweils Phase II)
- Vielversprechende frühe Daten zu Lurbinectedin + niedrigdosiertes Doxorubicin beim LMS, randomisierte Phase II läuft noch