

Nieuwe middelen voor sarcomen

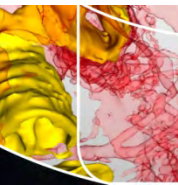
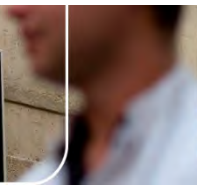
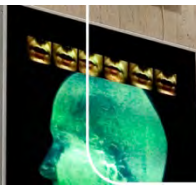
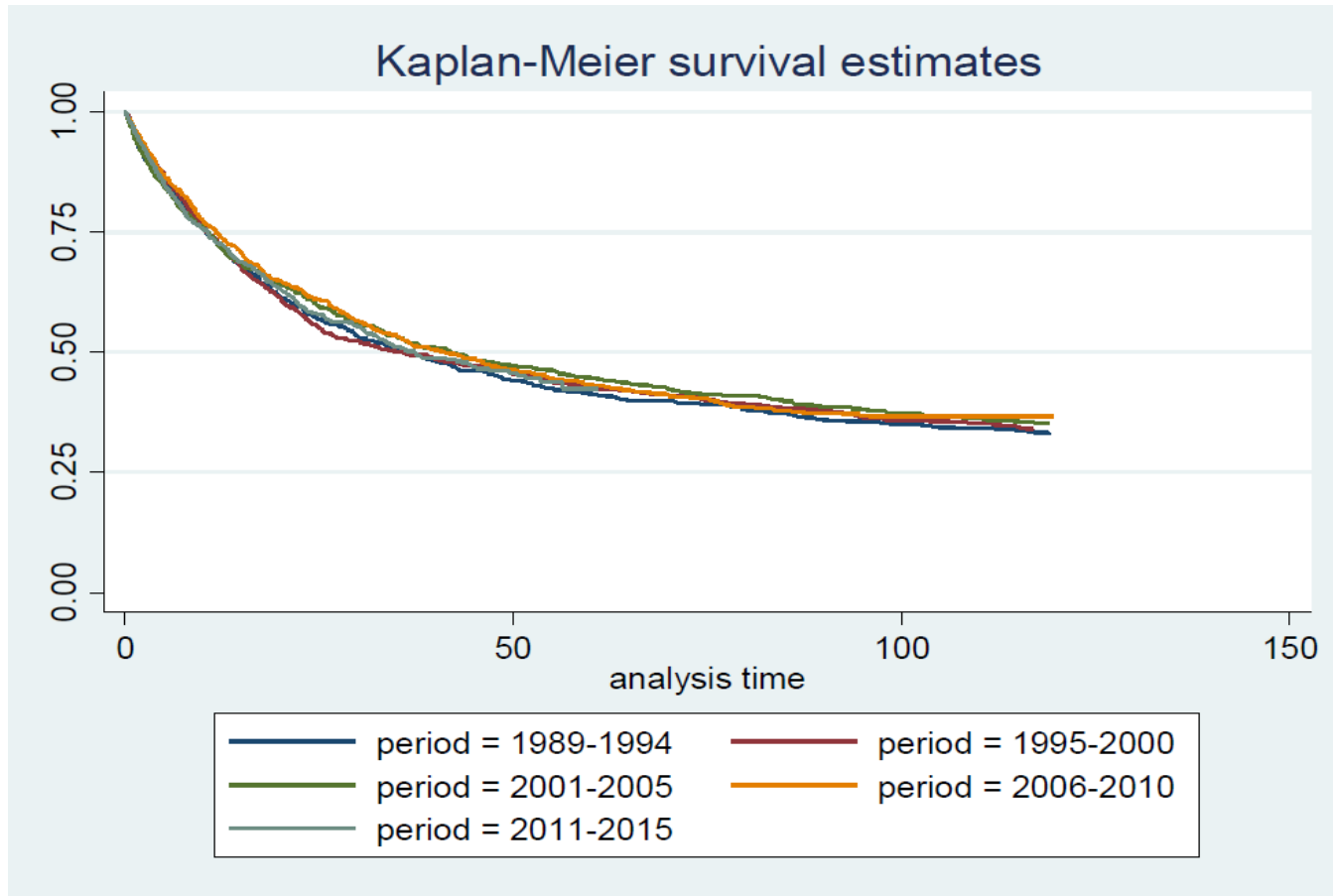
Anneke Westermann, internist-oncoloog

AMC Amsterdam

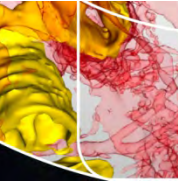
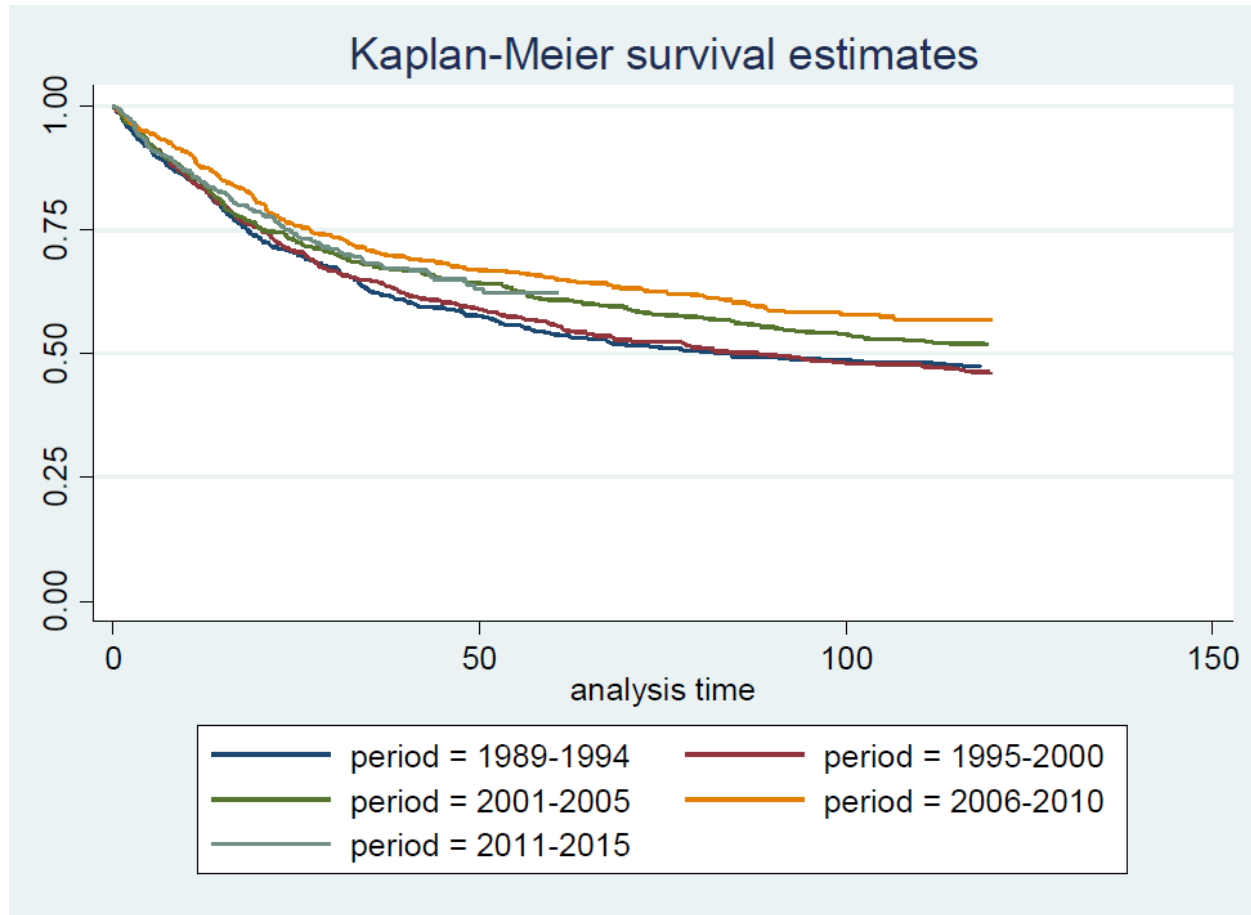
Contactdag Sarcomen 26 mei 2018



Vooruitgang behandeling wekedelensarcoom

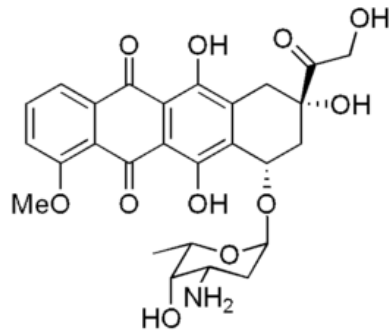


Vooruitgang behandeling botsarcoom



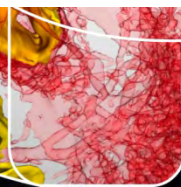
Chemotherapie wekedelensarcomen

- Tientallen jaren één middel het beste:



doxorubicine

- Andere middelen niet beter, en meer bijwerkingen
- Combinatie niet beter, en meer bijwerkingen



Gebruik chemotherapie bij sarcomen

- Wekedelensarcoom: voor de operatie, of bij uitzaaiingen
 - Meestal alleen doxorubicine, soms gecombineerd met ifosfamide
- Botsarcoom: voor en na de operatie, en bij uitzaaiingen
 - Meestal combinatie van verschillende medicijnen, langdurige behandeling



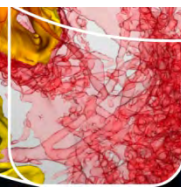
Maakt het uit wat voor sarcoom iemand heeft?

- Er zijn meer dan 50 type sarcomen
- Tot voor kort was niet veel bekend over verschillen
- Iedereen kreeg dezelfde chemotherapie
- Toenemend selectie van patiënt voor behandeling



Nieuwere chemotherapiemiddelen voor wekedelensarcomen

- Trabectedine
 - Gemcitabine met docetaxel
 - Eribuline
- Verschil in effectiviteit tussen verschillende types sarcoom
 - Deze middelen werken niet beter dan doxorubicine
 - Wel goede optie als doxorubicine niet (meer) werkt



Echt nieuwe middelen: pazopanib

- Remt groeifactoren
- Tablet ipv infuus
- Getest bij uitgezaaid wekedelensarcoom
- Pazopanib vergeleken met placebo
- Winst *2-3 maanden* vergeleken met placebo
 - Even goed als andere chemo maar tablet
 - Goedgekeurd en vergoed in Nederland
 - Zeker niet vrij van bijwerkingen



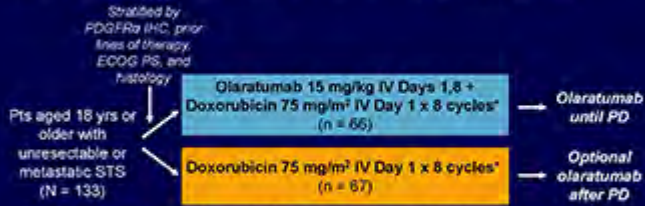
Echt nieuwe middelen: olaratumab

- Antistof tegen tumor-groefactor (PDGFR α)
 - Getest bij uitgezaaid wekedelensarcoom
 - Doxorubicine +/- olaratumab
 - Winst **1 jaar** vergeleken met alleen doxorubicine
-
- Eerste combinatie die beter is dan doxorubicine
 - Direct geregistreerd over de hele wereld
 - Goedgekeurd en vergoed



Doxorubicin ± Olaratumab for Treating Metastatic/Unresectable STS

- Open-label, multicenter, randomized phase Ib/II trial



*Pts received dexrazoxane 750 mg/m² IV, at investigator's discretion, on Day 1 of cycles 5-8 to prevent cardiotoxicity.

- Primary endpoint: PFS (target HR: 0.67)
- Secondary endpoints: OS, ORR, PFS at 3 mos

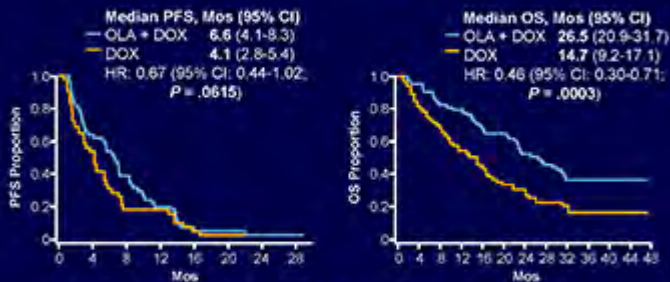
Tap WD, et al. ASCO 2015. Abstract 10501.

Slide credit: clinicaltrials.gov



FDA-approved first-line agent for the Treatment of Soft tissue Sarcoma

Doxorubicin ± Olaratumab: Efficacy



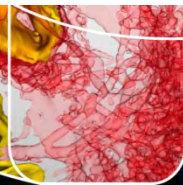
- No statistical difference in ORR between groups
- OLA + DOX: 18.2% (95% CI: 9.8% to 29.6%); DOX: 11.9% (95% CI: 5.3% to 22.2%)

Tap WD, et al. ASCO 2015. Abstract 10501.

Slide credit: clinicaltrials.gov



Dit middel heeft tot veel enthousiasme onder oncologen geleid...



Zijn de nieuwe middelen selectiever?

Valt te voorspellen wie reageert?

Voorbeelden van nu actieve onderzoeken:

- Tazemetostat voor epithelioid sarcoom
- TRC105 in combinatie met pazopanib voor angiosarcoom
- XPO remmer (Selinexor) in gededifferentieerd liposarcoom
- Anti-CDK4/6 (palbociclib) in gededifferentieerd liposarcoom

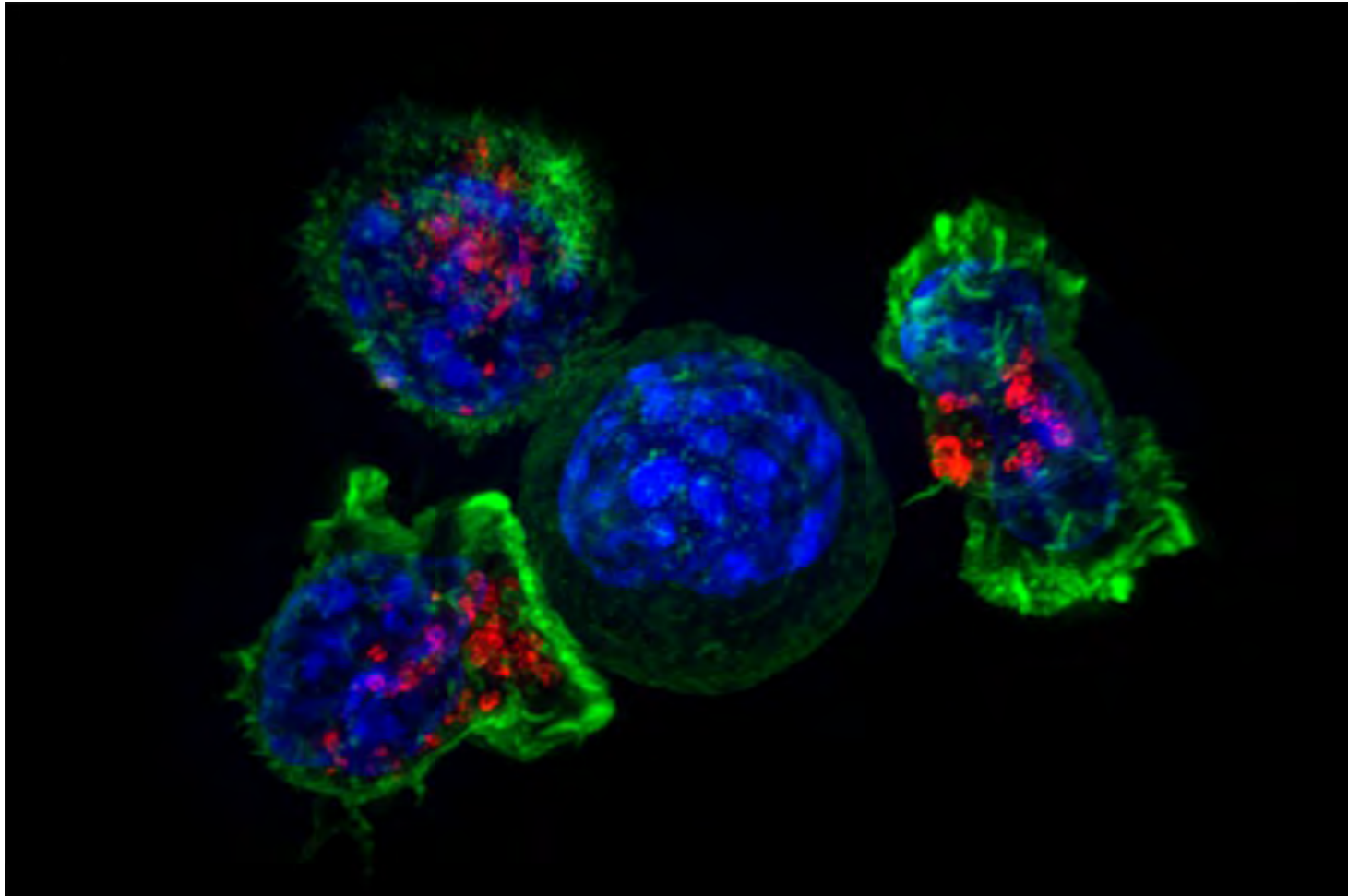


We weten steeds meer van sarcomen

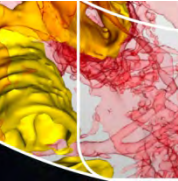
- Maar dit heeft patiënten nog niet veel geholpen
- Voor bottumoren is de behandeling al jaren hetzelfde
- Voor wekedelen is er na 30 jaar 1 nieuw middel dat de overleving verbetert
- Geen enkele theorie over gerichte behandeling heeft tot verbeterde overleving geleid



Immunotherapie



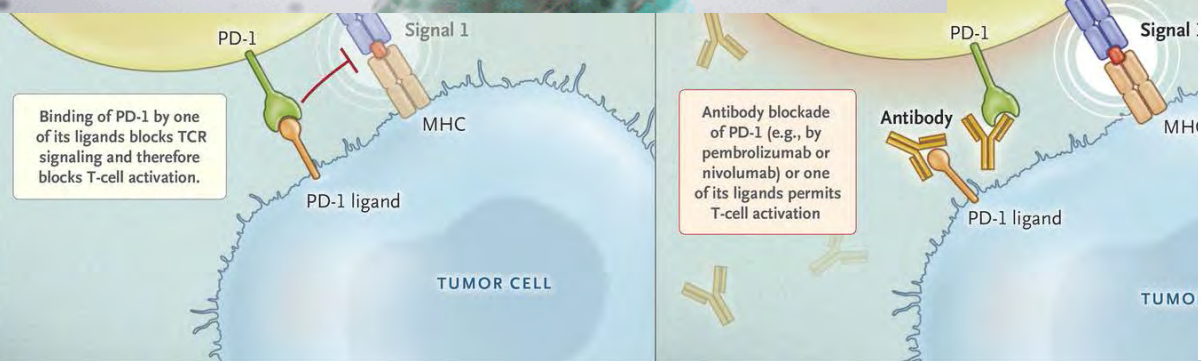
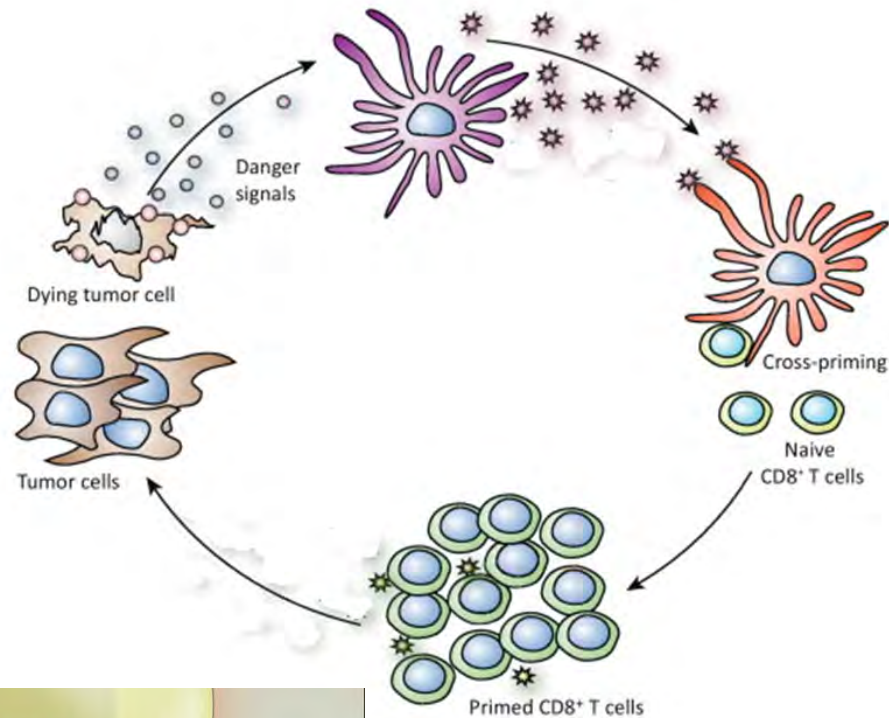
<https://www.mskcc.org/blog/immunotherapy-offers-new-strategy-treating-sarcoma>



Breakthrough of the Year
Cancer Immunotherapy
 T cells on the attack



AAAS



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring, A.D. Skora, B.S. Luber, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower, A. Zaheer, G.A. Fisher, T.S. Crocenzi, J.J. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg, A. de la Chapelle, M. Koshiji, F. Bhaijee, T. Huebner, R.H. Hruban, L.D. Wood, N. Cuka, D.M. Pardoll, N. Papadopoulos, K.W. Kinzler, S. Zhou, T.C. Cornish, J.M. Taube, R.A. Anders, J.R. Eshleman, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr.



Checkpointremmers

- Bij kanker maakt de tumor zich onzichtbaar voor de afweer
- Door de tumor met immunotherapie weer zichtbaar te maken, kan de afweer de kankercellen kapotmaken
- Veel onderzoek bij allerlei tumoren
 - Registratie bij long/nier/borst/blaaskanker, melanoom en leukemie
- Werkt soms fantastisch en langdurig, maar vaak (80%) helemaal niet



Immuuntherapie bij sarcoom

- In grote groep sarcoompatienten gunstig effect bij 1 op 20 patienten (5%).
- Combinatie van immunotherapieën gunstig bij 1 op 6.
- Aanwijzingen voor meer activiteit bij pleiomorf sarcoom, angiosarcoom, leiomyosarcoom, liposarcoom.
- Vergelijkbaar met chemotherapie qua effect, maar minder bijwerkingen.
- Enkele kenmerken bekend waarmee patiënten met grotere kans op succes kunnen worden geselecteerd.



Hoe verder met verbetering vooruitzichten?

- Individuele kenmerken tumor bepalen
- Zoeken naar afwijkingen in tumorDNA die het gedrag van de kanker verklaren
- Kijken of er medicijnen zijn die juist die afwijking corrigeren
- Omdat gezonde cellen die afwijking niet hebben, zijn er minder bijwerkingen te verwachten

→ Personalized medicine

❖ CPCT-02

❖ DRUP



Hoe verder met verbetering vooruitzichten: CPCT-02

Officiële titel van het onderzoek

- Development of a platform for next-generation DNA sequencing based personalized treatment for cancer patients: Protocol to obtain biopsies from patients with advanced (incurable) or metastatic cancer (CPCT - 02 biopsy protocol)

Doelgroep

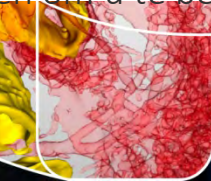
- Patiënten met ver gevorderde of uitgezaaide kanker.

Doel van het onderzoek

- Dit onderzoek is erop gericht om het DNA profiel van uw tumor te verkrijgen om de relatie tussen DNA profiel en reactie op therapie te onderzoeken.

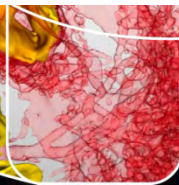
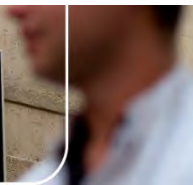
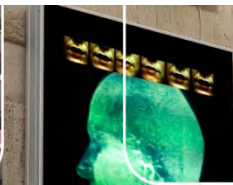
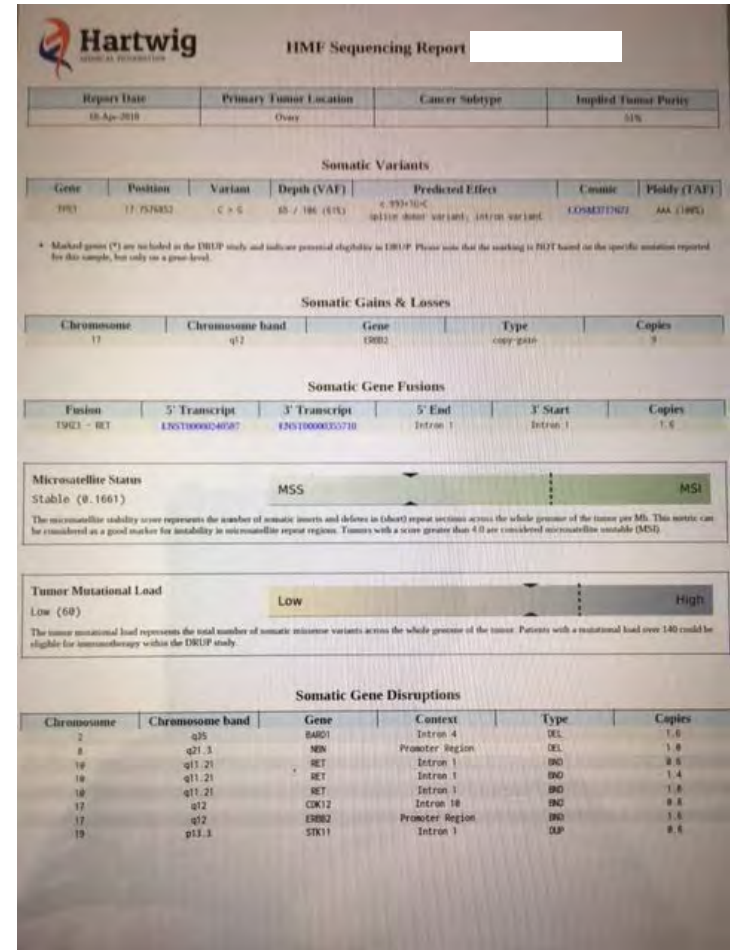
Soort onderzoek

- De groei van een kankergezwel (tumor) is erg ingewikkeld. Bij patiënten met kanker verandert er in de loop van de tijd veel in het erfelijk materiaal (DNA) in de tumor. Deze fouten in het DNA maken de tumor steeds agressiever. Maar deze fouten in het DNA bieden ook de mogelijkheid om een behandeling te zoeken, die speciaal gericht is op de fouten in het DNA van de tumor.
- Juist omdat de tumor voortdurend verandert, is het belangrijk om voor het begin van een behandeling een beeld te hebben van de fouten in het DNA. Maar ook is het belangrijk om tijdens de behandeling en bij staken van de behandeling in het DNA aanwijzingen te zoeken waarom iemand goed of juist slecht reageert op de behandeling.
- Met een nieuwe techniek (Next Generation DNA Sequencing) is het nu mogelijk om in één keer alle belangrijke fouten in het DNA van de tumor ('het profiel') te bepalen.
- Omdat deze methode nieuw is, kunnen we nog niet garanderen dat er een bewezen effectieve behandeling speciaal voor u is. Wel zullen wij, als uw DNA-profiel bekend is, ons uiterste best doen om u te betrekken in volgende mederonderzoek dat geschikt lijkt te zijn voor uw DNA-profiel.



Hoe werkt CPCT-02?

- Afname biopt voor start standaardbehandeling
- Volledige DNA-bepaling van de tumor
- Resultaat met de afwijkingen waarvoor mogelijk medicatie bestaat
- Als de standaardbehandeling niet (meer) werkt, behandelen met gerichte medicatie in DRUP-studie



Drug Rediscovery Protocol: DRUP

- Nederlands nationaal onderzoek namens het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) naar de effectiviteit van het koppelen van tumor profielen & gerichte anti-kanker medicijnen
- Op basis van het CPCT-02 biopt een middel selecteren voor behandeling
 - Geregistreerde medicijnen
 - Onafhankelijk van tumortype
 - Bepaald door genetisch tumorprofiel



Conclusies

- Afgelopen tientallen jaren slechts bescheiden verbetering in medicijnen tegen sarcoom
- Recent nieuw middel dat prognose duidelijk verbetert: olaratumab
- Immunotherapie tot nu toe niet geregistreerd voor sarcoom
- Onderzoek naar verbeteringen door moleculaire analyse zeer veelbelovend



Take home message

- Moleculair gerichte behandeling is de toekomst
- Alleen mogelijk door onderzoek
- Doe mee aan medisch wetenschappelijk onderzoek als deelname wordt aangeboden

