

## **Erste deutsche Sarkomkonferenz vom 17. – 19. März in Berlin mit sehr guter Resonanz.**

- 130 Sarkom-Interessierte aus allen Berufsgruppen (Mediziner, Biologen, Pathologen, Psychologen, Kardiotechniker....) nahmen teil
- Über 50 Vorträge aus den Bereichen Forschung, Qualitätsmanagement, Fortbildung
- „Invited Lectures“ namhafter internationaler und nationaler Sarkomexperten
- PharmaMar Wissenschaftspreis 2012 für kontinuierliche Forschungsinitiative ausgelobt
- Sehr gute Resonanz bestätigt die Bemühungen der Initiatoren, die deutsche Sarkomlandschaft mittelfristig besser zu vernetzen
- „Sarkomkonferenz 2012“ bereits für 22. – 24. März 2012 in Berlin terminiert

### **Initiatoren/Veranstalter:**

- Kompetenznetz Sarkome KO.SAR (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe)
- German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG)
- Das Lebenshaus e.V. – Patientenorganisation Sarkome/GIST

Weichgewebesarkome zählen mit 1 % aller Tumorerkrankungen des Erwachsenenalters zu den seltenen bösartigen Erkrankungen. Allerdings haben sie durch die spektakulären Ergebnisse der Behandlung von Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erheblich an Aufmerksamkeit gewonnen. Die Fortschritte der Molekularbiologie und Genetik erlauben eine bessere Charakterisierung dieser unübersichtlichen Gruppe von Erkrankungen. Hieraus ergeben sich Möglichkeiten einer für bestimmte Subtypen spezifischen Therapie. Die Informationen über neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten an Kollegen und Patienten weiterzugeben, stellt daher eine besonders wichtige Aufgabe dar. Vier jüngste Entwicklungen in Deutschland tragen dieser Aufgabe Rechnung:

- Das molekularbiologisch orientierte Forschungsnetzwerk KO.SAR (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe) hat nachgewiesen, dass international kompetitive Forschung in einem kooperativen Verbund möglich ist.
- Die Gründung der Therapiestudien-orientierten German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG) hat deutsche Sarkom-Zentren an die internationalen Studiengruppen herangeführt.
- Das EU geförderte Connective Tissue Cancer Network (CONTICANET) hat Forschungszentren gestärkt und durch „Surgical Masterclass“ Programme Operationskurse für Sarkome begonnen.
- Die Entwicklung von engagierten Patientenorganisationen (Das Lebenshaus e.V. Sarkome/GIST, SOS Desmoid) erlaubt über deren internationale Vernetzung auch gesundheitspolitische Einflussnahme.

Somit war es zum einen an der Zeit, die erarbeiteten Fortschritte einer größeren Öffentlichkeit vorzustellen und mit internationalen Experten zu diskutieren. Zum anderen ist es – aus Sicht der Initiatoren/Veranstalter - dringend notwendig, die sich zunehmend für Sarkome interessierenden Kliniken und Zentren sowie bestehende Netzwerke in Deutschland mittelfristig besser zu vernetzen.

Entscheidend ist die Verbesserung der Qualität in der Diagnostik und der Therapie von Sarkomen. Diesbezüglich sind uns andere europäische Länder vor allem hinsichtlich etablierter Strukturen zum Teil deutlich voraus.

Das Programm der von der Forschungsplattform KO.SAR, der Studienorganisation GISG und der Patientenorganisation DAS LEBENSHAUS gemeinsam ausgerichteten Sarkomkonferenz zielt genau auf diese drei Punkte: Forschung – Qualitätsmanagement - Forschung. Im Folgenden werden einige Highlights der Veranstaltung dargestellt.

### **Donnerstag, der 17. März 2011**

Bereits vor Beginn der Sarkomkonferenz fand ein europäisches BEROMUN® Anwender-Meeting in Kooperation mit der Firma Boehringer Ingelheim statt. BEROMUN® (rekombinanter Tumornekrosefaktor alpha) wird bei nicht resezierbaren Weichgewebesarkomen, Melanomen, aber auch Desmoiden der Extremitäten in Kombination mit Melphalan über die isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP – isolated limb perfusion) verabreicht. Dies erfolgt zur Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors, um eine Amputation zu vermeiden bzw. zu verzögern oder zur palliativen Behandlung. Unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Hohenberger, Mannheim und Prof. Dr. Angela Maerten, Biberach, hörten die 20 interdisziplinären Teilnehmer des Meetings Vorträge über Standards der TNF Perfusion (PD Dr. Georg Taeger, Essen), Erfahrungsberichte über die Etablierung der Technik und neue technische Möglichkeiten der Leckkontrolle, tauschten praktische Erfahrungen aus und besprachen Case Reports. Zudem fand im Vorfeld der Sarkomkonferenz unter Leitung von Herrn PD Dr. Bernd Kasper, Mannheim das erste Studientreffen der GISG zur Diskussion aktuell laufender klinischer Studien und neuer geplanter Studienprojekte statt.

Der erste Tag der Konferenz stand im Zeichen der Säule „Fortbildung“. In einzelnen Grundlagen-vorträgen wurden Themen zu Diagnostik und Therapie von Weichgewebesarkomen diskutiert, um den Teilnehmern einen „State-of-the-Art“ zu vermitteln. Ausgehend von der Darstellung der Epidemiologie, Pathologie und Molekularpathologie wurden sowohl chirurgische Behandlungsmöglichkeiten der lokalen, lokal fortgeschrittenen und der palliativen Krankheitssituation einschließlich der Möglichkeiten der plastischen Rekonstruktion vermittelt. Ein besonderer Schwerpunkt lag auch in der Darstellung der Unterschiede zwischen pädiatrischen und adulten Sarkomen und in der Therapie der metastasierten Erkrankung unter Verwendung von chemotherapeutischen Substanzen einschließlich der neuen Target Therapien wie beispielsweise Pazopanib und Ridaforolimus.

Das erste Educational beschäftigte sich mit der Diagnostik und Behandlung einer seltenen, schwer zu behandelnden Subgruppe von Weichgewebetumoren, den Desmoiden. Hier wurden ausgehend von der molekularen Pathologie die unterschiedlichen Therapieoptionen einschließlich Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentöser Therapie sowie die Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung erörtert. Aufgrund des heterogenen biologischen Verhaltens von Desmoiden und der fehlenden Datenlage gibt es derzeit keinen allgemein gültigen Therapiestandard für diese Erkrankung, von der vorwiegend junge Patienten im Alter zwischen 30 und 35 Jahren betroffen sind. Patienten mit

Desmoiden sollten daher individuell unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten behandelt werden. Ein abwartendes Verhalten ist bei vielen Patienten mit langsam wachsendem Tumor ohne klinische Symptomatik anzuraten. Hilfreich für die Entscheidung, ob Patienten ein hohes Rezidivrisiko haben und ggf. aggressiver zu behandeln sind, könnte der Nachweis von Mutationen im  $\beta$ -catenin Gen, *CTNNB1*, sein, die bei 85 % der Desmoide zu finden sind und einen prognostischen Wert haben. Die funktionelle Bildgebung unter Verwendung der Positronen Emissionstomographie (PET) kann bei Desmoiden im Hinblick auf die Beurteilung des Ansprechens sowie für das Therapiemonitoring eingesetzt werden.

Prof. Dr. Jean Michel Coindre aus Bordeaux stellte in seinem Vortrag die „CINSARC Signatur“ als möglichen Schlüssel zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit Weichgewebesarkomen dar. Bisher wird zur Abschätzung der Prognose von Patienten das histologische Grading System verwendet, das durch eine limitierte Reproduzierbarkeit und eine schlechte prognostische Aussagekraft insbesondere für einzelne Subtypen von Weichgewebesarkomen gekennzeichnet ist. Die durch genomische Expressionsanalysen entwickelte CINSARC (complexity index in sarcomas) Signatur untersucht 67 Gene, die bezüglich Mitose und chromosomaler Verteilung eine Rolle spielen. In einem unabhängigen Kollektiv von 127 Sarkomen konnte CINSARC in einer multivariaten Analyse das Metastasen-freie Überleben vorhersagen. Die Signatur ist zudem der etablierten Grading Klassifikation der Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer überlegen. Sie kann darüber hinaus zur Vorhersage des Outcome bei Patienten mit Gastrointestinalen Stromatumoren, Brustkrebs und Lymphomen eingesetzt werden. Eine solche Signatur ermöglicht unter Umständen eine selektive therapeutische Entscheidung, ob beispielsweise eine adjuvante Chemotherapie verabreicht werden sollte, und könnte somit die Ergebnisse für Patienten bei reduzierter Morbidität verbessern. Derartige Fragestellungen müssen allerdings zunächst prospektiv in klinischen Studien evaluiert werden.

### **Freitag, der 18. März 2011**

Der zweite Tag widmete sich in den Educationalen den Themen Angiosarkome und Synovialsarkome. Ein Wissenschaftssymposium fokussierte auf die Liposarkome, insbesondere auf die Subgruppen der WD/DD („well-differentiated“/de-differenzierten) Liposarkome. Neun angenommene freie Vorträge aus den Einreichungen zeigten, dass auch in der breiteren Forschungslandschaft international konkurrenzfähige Ergebnisse erarbeitet werden.

PD Dr. Peter Reichardt aus Berlin/Bad Saarow begann mit einer Darstellung der Erfolgsgeschichte der Behandlung von Patienten mit Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) als Paradebeispiel der zielgerichteten Therapie. Durch die Identifizierung von c-KIT als Target bei GIST wurde eine spezifische Therapie durch den Tyrosinkinase Inhibitor Imatinib möglich. Dieses Prinzip wird zunehmend auch bei anderen Tumoren wie beispielsweise Lungenkarzinomen sowie Subtypen von Weichgewebesarkomen (z.B. Synovialsarkomen, Angiosarkomen, Dermatofibrosarkomen, alveolären Weichgewebesarkomen) angewandt und ist die Basis für eine Subtypen-spezifische Behandlung.



Prof. Dr. Ian Judson, Royal Marsden Hospital, London stellte als eingeladener Redner Therapiealgorithmen bzw. Entscheidungshilfen für die chemotherapeutische Behandlung der einzelnen Subtypen von Weichgewebesarkomen dar. Er konnte auf der Basis retrospektiver Daten zeigen, dass vor allem Patienten mit Synovialsarkomen von einer systemischen Chemotherapie mit Ansprechraten bis zu 50 % profitieren. Eine weitere grundlegende Frage ist, ob eine Kombinationstherapie aus Doxorubicin plus Ifosfamid einer Monotherapie mit Doxorubicin überlegen ist. Bisher konnte eine Kombinationstherapie zwar eine Verbesserung der Ansprechraten erreichen, allerdings zum Preis einer erhöhten Toxizität und ohne signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die 2010 mit der Rekrutierung abgeschlossene EORTC 62012 Studie wird diese Frage hoffentlich noch in diesem Jahr beantworten können. Judson stellte die erheblich variierenden Chemosensitivitäten unterschiedlicher Subtypen von Weichgewebesarkomen dar. Zu den sensitivsten Subtypen zählen beispielsweise die Synovialsarkome, die myxoiden rundzelligen Liposarkome und uterine Leiomyosarkome. Als chemotherapeutischer Standard in der Behandlung von Weichgewebesarkomen wird derzeit Doxorubicin angesehen. Die Substanz Ifosfamid scheint besonders wirksam bei Synovialsarkomen zu sein, jedoch nur bedingt bei Liposarkomen und Leiomyosarkomen. Weitere wirksame Chemotherapeutika sind Paclitaxel bei Angiosarkomen, Gemcitabine und Docetaxel bei Leiomyosarkomen (vor allem bei uterinen Leiomyosarkomen) und Trabectedin bei myxoiden Liposarkomen, Leiomyosarkomen und Synovialsarkomen. Der entscheidende Vorteil des Einsatzes von Trabectedin in der Therapie metastasierter Weichgewebesarkome ist das Fehlen einer kumulativen Toxizität. Dies ermöglicht eine lange Therapiedauer der Patienten bis hin zu mehreren Jahren. Zusammenfassend lassen sich die Therapieempfehlungen wie folgt darstellen: Synovialsarkome sollten mit einer Kombination aus Ifosfamid und Doxorubicin behandelt werden, ältere Patienten können alternativ im Hinblick auf eine bessere Verträglichkeit bei geringerer Toxizität mit einer Doxorubicin Monotherapie behandelt werden. Bei Leiomyosarkomen ist Doxorubicin alleine wirksam. Myxoide rundzellige Liposarkome sind auf Doxorubicin sensibel, dedifferenzierte Liposarkome sind schwierig zu behandeln und oftmals wenig chemosensitiv. Grundsätzlich sollte zunächst immer das Ziel der systemischen Behandlung definiert werden und die Wahl des geeigneten Chemotherapeutikums hinsichtlich Alter des Patienten, Nebenwirkungen und möglicher Folgetherapien beeinflussen.

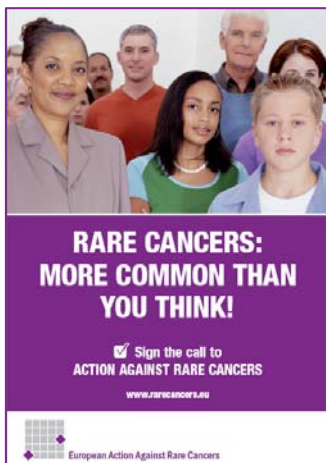
Prof. Dr. Matt van de Rijn, Stanford University gab einen Übersichtsvortrag über die Möglichkeiten von Genexpressionsanalysen bei Weichgewebesarkomen. Im letzten Jahrzehnt wurden diese Analysen eingesetzt und stetig verfeinert, um die Pathogenese von Sarkomen zu verstehen und diagnostische, prognostische und prädiktive Marker zu identifizieren. Insbesondere der technische Fortschritt ermöglicht derzeit die Sequenzierung von bis zu 250 Mrd. Basen/Woche im Verhältnis zu 5 Mio. Basen/Woche im Jahr 2000. Das Beispiel der Detektion von DOG-1 bei GIST zeigt, dass hierdurch eine genauere Klassifizierung der Weichgewebesarkome möglich wird. Beispielsweise gelang mithilfe der Technik des „next generation sequencing“ eine auch genauere Aufschlüsselung der Leiomyosarkome. Auf der Basis dieser Daten werden letztlich erst eine gezielte Therapie und damit ein verbessertes Outcome der Patienten möglich.

Das Wissenschaftssymposium zu Liposarkomen beschäftigte sich insbesondere mit der Analyse der Subgruppen der WD/DD-Liposarkome. Prof. Dr. Samuel Singer, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York konnte hier faszinierende Einblicke in genetische Veränderungen dieser Subgruppen von Liposarkomen geben, die letztlich neue Targets für zielgerichtete Therapien ermöglichen.

Anlässlich der Sarkomkonferenz 2011 in Berlin wurde zum vierten Mal der mit 10.000 Euro dotierte PharmaMar Wissenschaftspreis Weichgewebesarkome 2012 ausgeschrieben. Die offizielle Ankündigung der Ausschreibung erfolgte durch den Vorstand der German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). Der Gewinner sollen im Rahmen der Sarkomkonferenz 2012 verkündet und gefeiert werden. Einsendeschluss ist der 15. Januar 2012.

### Samstag, der 19. März 2011

Der Samstag stand im Zeichen der dritten Säule „Qualitätsmanagement“ und stellte unter anderem am Beispiel der Sarkom-Expertengruppe Skandinaviens die mehr als 30 jährige Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Weichgewebesarkomen dar. Der Vortrag von Otte Brosjö, Stockholm als Vertreter der Scandinavian Sarcoma Group (SSG) machte exemplarisch deutlich, dass uns andere europäische Länder vor allem hinsichtlich etablierter Strukturen wie Implementierung eines Qualitätsmanagement, Organisation regelmäßiger Arbeitsgruppentreffen, Einbringen der Patienten in ein nationales Register und Erstellung von Therapieleitlinien zum Teil deutlich voraus sind.



Prof. Dr. Paolo Casali aus Mailand stellte die europäische Initiative zur Behandlung von seltenen Tumorerkrankungen dar. Nach der Definition der „Rare Diseases“ gilt eine Erkrankung als selten, wenn ihre Prävalenz  $\leq 50/100.000$  Fällen liegt. Das von der EU über drei Jahre geförderte Forschungsprojekt RARECARE ([www.rarecare.eu](http://www.rarecare.eu)) schlägt jedoch für die „Rare Cancers“ Inzidenz statt Prävalenz vor und das mit einer Definition der Inzidenz von  $\leq 6 /100.000$  Fällen. Nach den Ergebnissen dieser Forschungsgruppe gibt es derzeit 34 häufige Tumorarten und 227 seltene Krebserkrankungen. Diese machen hochgerechnet etwa 20 % aller Krebserkrankungen aus.

Patienten mit seltenen Tumoren sehen sich oftmals besonderen Schwierigkeiten gegenüber wie beispielsweise späte oder falsche Diagnosestellung, Schwierigkeiten bei der Suche nach Ärzten mit entsprechender Expertise, Probleme in der Konzeption klinischer Studien, mangelndes Interesse von Seiten der Industrie in der Entwicklung neuer wirksamer Medikamente etc. Die europäische Initiative „European Action Against Rare Cancers“ wurde durch die European Society for Medical Oncology (ESMO) initiiert und bringt das Thema explizit auf die Agenda. So wurde eine Richtlinie mit insgesamt 39 konkreten Empfehlungen verabschiedet, die auf der Webseite der ESMO abrufbar ist ([http://www.rarecancers.eu/IMG/pdf/ESMO\\_Rare\\_Cancers\\_RECOMMENDATIONS\\_FINAL.pdf](http://www.rarecancers.eu/IMG/pdf/ESMO_Rare_Cancers_RECOMMENDATIONS_FINAL.pdf)).

Eines der wichtigsten Ziele stellt sicherlich die Behandlung von Patienten mit seltenen

Tumorerkrankungen in Kompetenzzentren und Netzwerken dar. Als zweite grundlegende Empfehlung wird die konsequente Durchführung einer Referenzpathologie bei seltenen Tumorerkrankungen gefordert. Hinsichtlich der Entwicklung von Standards bzw. Leitlinien in der Behandlung von Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen veröffentlicht die ESMO jedes Jahr aktualisierte „Clinical Practice Guidelines“ zu den einzelnen Tumorentitäten, die ebenfalls über die ESMO Webseite eingesehen werden können.

Prof. Dr. Heribert Jürgens aus Münster, Träger des Deutschen Krebspreises 2011, stellte als Beispiel der Umsetzung der europäischen Bemühungen das vom BMBF im Rahmen des Netzwerkes „Seltene Erkrankungen“ geförderte translationale Forschungsnetzwerk „TranSarNet“ vor, das vorwiegend in der pädiatrischen Onkologie angesiedelt ist. Es zeigt exemplarisch die Vernetzung von Vertretern der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung, der Biometrie sowie den behandelnden Ärzten, ein Kompetenznetzwerk, das wir auch im adulten Bereich anstreben.

Abschließend wurden Funktion und Initiativen von Patientenorganisationen am Beispiel Das Lebenshaus e.V., SPAEN Sarcoma Patients EuroNet e.V. und SOS Desmoid sowie der Beitrag der Psychoonkologie zur Krankheitsbewältigung von Patienten mit Weichgewebesarkomen diskutiert. Die psychosoziale Betreuung von Patienten ist ein integraler Bestandteil der Therapie der Patienten und kann entscheidend zum Therapieerfolg beitragen. Sie darf bei allen Forschungsbemühungen nicht außer Acht gelassen werden. Es wird künftig entscheidend sein, Patienten und Patientenorganisationen in Fortbildungsveranstaltungen wie diese Sarkomkonferenz zu integrieren und in den Entscheidungsprozess beispielsweise der Konzeption klinischer Studien einzubeziehen. *„Besonders bei den „Rare Cancers“ wie den Sarkomen ist die enge und professionelle Zusammenarbeit von Experten, medizinischen Fachkräften, der forschenden Pharmaindustrie und Patientenorganisationen unerlässlich, um das Beste für die Patienten zu erreichen.“* resümierte Markus Wartenberg, Vereinssprecher der Patientenorganisation Das Lebenshaus e.V. und Board Member von SPAEN Sarcoma Patients EuroNet e.V.

Als Ausblick zu den systemischen Therapien gab PD Dr. Bernd Kasper aus Mannheim einen Überblick über laufende und neue klinische Studien zu Weichgewebesarkomen und diskutierte kritisch die jüngsten Phase III Studiendaten und deren mögliche Implikation auf das therapeutische Vorgehen.

- Von der EORTC Studie zur Behandlung von fortgeschrittenen und metastasierten Weichgewebesarkomen mit Doxorubicin versus Doxorubicin plus Ifosfamid wird die lang ersehnte Definition des chemotherapeutischen Standards in der Erstlinientherapie erwartet.
- In der randomisierten Phase III Studie zur regionalen Hyperthermie kombiniert mit neoadjuvanter Chemotherapie zeigte sich für die Kombination ein signifikanter Vorteil des lokalen Progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens. Die limitierte Verfügbarkeit der Methode stellt jedoch ein Problem der flächendeckenden Anwendung dar.
- In der abgeschlossenen SUCCEED Studie wurde Ridaforolimus in einem neuen Therapiekonzept Placebo kontrolliert als Erhaltungstherapie bei Patienten in Remission bzw.



mit stabiler Krankheitssituation eingesetzt. Dieses neuartige Behandlungskonzept würde beispielsweise Varianten der sequentiellen Therapie ermöglichen. In einer Pressemitteilung vom Januar 2011 konnte hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens ein Vorteil von drei Wochen für Ridaforolimus gezeigt werden; die endgültige Auswertung der Daten steht aus.

- Die Daten zum Einsatz des Multi-Tyrosinkinase Inhibitor Pazopanib bei metastasierten Weichgewebesarkomen (n = 341) werden auf dem diesjährigen ASCO Meeting präsentiert.

Die erste nationale interdisziplinäre Sarkomkonferenz unter der Schirmherrschaft von KO.SAR, GISG und DAS LEBENSHAUS wurde von allen Beteiligten als sehr erfolgreich und Ergebnis orientiert bewertet, so dass bereits ein Termin für die Sarkomkonferenz 2012 vom 22.-24. März 2012 in Berlin festgelegt wurde.

Die Initiatoren/Veranstalter bedanken sich bei den nachfolgenden Sponsorpartnern der forschenden Industrie für die finanzielle Unterstützung der Sarkomkonferenz 2011.

**Sponsorpartner:**

PLATIN-Sponsor: PharmaMar

GOLD-Sponsor/en: Bayer HealthCare - Boehringer Ingelheim - Novartis Oncology

Sponsorpartner: DIZG - GSK - MSD - Pfizer Oncology - Takeda Pharma

Die Sponsorpartner hatten und haben keinerlei Einfluss auf Konzept, Programm, Inhalte, Durchführung oder Nachbereitung der Sarkomkonferenz. Die Sponsorships wurden schriftlich vereinbart und unterliegen den geltenden Richtlinien wie z.B. dem FSA-Kodex.

**Logistik und Organisation der Sarkomkonferenz 2011:**

- Das Wissenshaus GmbH – Institut Onkologie, Wölfersheim  
[sarkomkonferenz2011@daswissenshaus.de](mailto:sarkomkonferenz2011@daswissenshaus.de)
- consens event, Düsseldorf  
[jenner@consens-event.de](mailto:jenner@consens-event.de)