

Schweizer SAKK-Studien auf dem ASCO-Jahreskongress 2011

Metastasiertes/fortgeschrittenes NSCLC

SAKK 19/05: Bevacizumab und Erlotinib in der Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie des metastasierten Nichtplattenepithel-NSCLC hat sich das Bevacizumab-/Erlotinib-(B/E-)Therapie regime, gefolgt von Chemotherapie (CT) bei Krankheitsprogression, als vielversprechend erwiesen: Bei günstiger Wirksamkeit zeigte sich eine niedrige Toxizität. Das Gesamtüberleben war ähnlich wie dasjenige unter einer Upfront-CT.

Hintergrund war, dass bei fortgeschrittenem NSCLC die platinbasierte Standardchemotherapie mit starken Nebenwirkungen bei unzureichender Wirksamkeit einhergeht.

In der Einzelarmstudie erhielten NSCLC-Patienten (n = 101; Performance-Stadium 0-1, keine Hirnmetastasen) im Stadium IIIB/IV die Kombination B plus E und bei Krankheitsprogression (bzw. nicht akzeptabler Toxizität) eine CT, bestehend aus Gemcitabine plus Cisplatin oder Carboplatin. Primärer Endpunkt war die Krankheitsstabilitätsrate (DSR) nach 12 Wochen der B/E-Gabe.

Die mediane DSR bei 12 Wochen betrug 54,5% (95%-KI 44,2-64,4%). 73 der 101 Patienten (72,3%) erreichten mindestens eine Krankheitsstabilisierung. Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf; die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) lag bei 4,2 Monaten.

61,4% der Patienten begannen die CT, die Hälfte davon erhielt mindestens 4 Zyklen.

Nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten zeigte sich ein medianes OS von 14 Monaten (95%-KI 10,7-19,0 Mo.). Bei 12 Patienten wurde eine aktivierende EGFR-Mutation im Tumor nachgewiesen. Bei Ausschluss der Gruppe mit mutierten EGFR zeigte sich nach 12 Wochen aber kein Unterschied bezüglich TTR, OS und DSR.

Die Studienleiter folgerten, dass das Therapieregime bei diesem Patientenkollektiv mit insgesamt niedriger Toxizität bei vielversprechender Wirksamkeit einherging. Das OS in dieser Studienkollektiv war aber ähnlich wie dasjenige in der Upfront-Standard-CT.

hir

Vergleiche auch Kongressbericht, Seite 33-34.

Quelle:

Zappa F, Droegge C, et al.: Bevacizumab (B) and erlotinib (E) as first-line therapy in metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) followed by platinum-based chemotherapy (CT) at disease progression (PD): A multicenter phase II trial, SAKK 19/05. ASCO Annual Meeting 2011. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 7561).

Ethical Considerations in Clinical Research

A joint symposium by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), the Swiss Academy of Medical Sciences (SAMS) and Swissethics
State of the Art in Oncology Symposium 2011, Bern, October 27, 2011, 13.15-17.15h

Preliminary Program

Session I: New Regulations of Clinical Research - Chances and Risks

◆ Risk-adapted approach

Speaker: B. Meier, Dipl. Biol. ETH, Bundesamt für Gesundheit BAG

◆ Rare diseases in clinical research

Speaker: Prof. Dr med. T. Cerny, Kantonsspital St. Gallen

Coffee Break

Session II: Sampling of biological material

◆ Data protection: ethical and legal issues of biobanking

Speaker: B. Elger, Institut für Bio- und Medizinethik der Universität Basel

◆ Sampling of biological material from the patient's point of view: opportunities and risks for the individual

Speaker: PD Dr. med. M. Pless, Kantonsspital Winterthur

◆ SAMW guidelines for biobanking: Current controversies and future developments

Speaker: lic. iur. M. Salathé, SAMW

Prof. Dr. med. R. Maurer, Kantonale Ethikkommission Zürich

lic. iur. M. Gerber, Bundesamt für Gesundheit BAG

Concluding Remarks

Apéro

Early registration: irene.steiger@sakk.ch

Frühe Marker identifizierbar?

Zwei Subanalysen der SAKK-19/05-Studie forschten nach frühen Markern für eine klinische Response der Bevacizumab/Erlotinib-(B/E-)Therapie.

Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9)

In einer Subanalyse zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus von B/E (1) wurde die Response auf die Krankheitsstabilitätsrate in der Woche 12 untersucht. In diesem Translationsforschungsprojekt massen die Untersucher den 24-Stunden-Effekt der kombinierten B/E-Therapie mittels Gesamtbluttranskriptomik (whole blood transcriptomics). Die Genanalyse erfolgte verblindet bezüglich des Mutationsstatus und der klinischen Ergebnisse der Patienten.

Es zeigte sich, dass B/E wenige Genexpressionsveränderungen während 24 Stunden induzierte. Das Gen Matrix-Metallopro-

teinase-9 (MMP-9) zeigte aber eine signifikante Downregulation nach 24 Stunden bei 72% der Patienten. Dieses Gen ist in die Pathogenese der Metastasierung involviert und könnte einen früheren Marker einer klinischen Response auf die B/E-Therapie darstellen. In Folgestudien wird nach potenziellen frühen Markern für die Krankheitsstabilisierungs- und die Gesamtüberlebensrate geforscht.

EXON-Heterogenität

In einer weiteren Subanalyse der SAKK-19/05-Studie (2) untersuchten Brutsche und Kollegen die B/E-Wirkung auf die Exon-Intensitätsspiegel von EGFR und des prognostischen Gens KRAS in 42 Bronchoskopiebiopsien. Gesucht wurde nach Exon-Variationen von EGFR und KRAS bei Patienten mit unterschiedlichem EGFR-/KRAS-Mutationsstatus.

Mittels Exon-Array war es möglich, die

Exon-Expressionsspiegel der beiden Schlüsselgene bei fortgeschrittenem NSCLC-Wachstum zu bestimmen. Die Resultate sprechen dafür, dass die Exon-Heterogenität bei KRAS eine weitere prognostische Information zusätzlich zum KRAS-Mutationsstatus darstellt.

hir

Quellen:

1. Batty F, Frueh M et al.: Whole blood transcriptomics analysis of 24h responses to bevacizumab/erlotinib in nonsquamous non-small cell lung cancer: A multicenter phase II trial SAKK19/05. ASCO Annual Meeting 2011. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl); abstr. e21069.
2. Brutsche MH, Frueh M et al.: Exonic expression variations of EGFR and KRAS in small bronchoscopic biopsies from patients with advanced non-small cell lung cancer treated by combined bevacizumab/erlotinib therapy followed by platinum-based chemotherapy at disease progression: A multicenter phase II trial SAKK19/05. ASCO Annual Meeting 2011. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl); abstr. 10570.

Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

SAKK 41/07: neoadjuvante Radiochemotherapie mit Panitumumab

Die Zugabe des EGFR-Antikörpers Panitumumab (Vectibix®) zur präoperativen Radiochemotherapie resultierte bei Patienten mit nicht KRAS-mutiertem, fortgeschrittenem Rektumkarzinom in einer hohen Rate an pathologischen kompletten Remissionen (pCR).

Bei unselektiertem KRAS-Tumorstatus hatte die Radiochemotherapie-Kombination mit dem EGFR-Hemmer Cetuximab zuvor in mehreren Phase-II-Studien enttäuschend niedrige pCR-Raten erbracht. In der Studie SAKK 41/07 wurden 68 Patienten mit zentral bestätigtem, nicht mu-

tiertem KRAS-Gen und den Tumorcharakteristika mrT3-4 und/oder mrN+, aber ohne Fernmetastasen, in 19 Schweizer Zentren rekrutiert und randomisiert. Die Behandlung bestand im

- ◆ Arm B (Standardtherapie) aus Radiochemotherapie (1,8 Gy an 25 Tagen) mit Capecitabin (825 mg/m², bid Tag 1-35) (n = 28)
- ◆ Arm A aus o.g. Standardtherapie plus Panitumumab-Zugabe (6 mg/m²) an den Tagen -7, 7, 21, 49 (n = 40).

Die chirurgische Resektion erfolgte am Tag 77 (+/- 7 Tage). Alle Patienten erhielten eine vorbeugende Behandlung mit Doxzyklin und Hautpflege. Primärer Endpunkt war die pCR-Rate, definiert als Grad

3 oder 4 (fast bzw. ganz komplette Regression) im histologischen Regressionsgrading entsprechend der Dworak-Klassifikation (DC). Für die DC-Grade 2 und 3 erfolgte eine zentralisierte pathologische Referenzbegutachtung.

Resultate

Die häufigsten Grad-3-/4-Nebenwirkungen der neoadjuvanten Radiochemotherapie waren bezüglich Arm A und B: Diarrhö (20 vs. 6%), Hand-Fuss-Syndrom (2 vs. 0%), Fatigue (2 vs. 0%), akneähnlicher Rash (2 vs. 0%), Anastomoseninsuffizienz (15 vs. 4%). Die pCR-Raten betragen 56% in Arm A (Basis: 36 Pat.) und 44% in Arm B (Basis: 27 Pat.). 4 (vs. 5) Patienten erreichten DC Grad



4 und 16 (vs. 5) Patienten DC-Grad 3. Von den frühen sekundären Endpunkten wurden Sphinktererhalt bei 71% (vs. 70), RO-Resektion bei 87% (vs. 93) und ein Downstaging bei 87% (vs. 85) erreicht (Arm A vs. Arm B). Die Autoren folgerten, dass die Zugabe von Panitumumab in der neoadjuvanten

Radiochemotherapie zu einer höher als erwarteten pCR-Rate führte, aufgrund eines Anstiegs an DC-Tumorregressionen DC Grad 3 - allerdings bei erhöhter Toxizität. Weitere Studien bei KRAS-getestetem Rektumkarzinom müssen folgen.

hir

Quelle:

Helbling Det al.: Neoadjuvant chemoradiation (CRT) with or without panitumumab (Pan) in patients with K-ras-unmutated, locally advanced rectal cancer (LARC): A randomized multicenter phase II trial (SAKK 41/07). ASCO Annual Meeting 2011. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr. 3546).

EGFR-Kopienzahl und KRAS-, BRAF-, PIK3CA-Mutationen beim Rektumkarzinom

Prognostische und prädiktive Marker sind von grosser klinischer Bedeutung. Für das Kolonkarzinom ist die wesentliche Relevanz von KRAS-Mutationen mittlerweile bekannt. Bisher unbekannt, weil nicht prospektiv getestet, ist die Rolle des Mutationsstatus von KRAS, BRAF, PIK3CA und die EGFR-Kopienzahl bei Rektumkarzinompatienten.

Eine Subanalyse der Studie SAKK 41/07 untersuchte prospektiv die Korrelation dieser Marker bei Rektumkarzinompatienten zur klinischen Response. Hierzu wurden 127 Biopsien von 68 Patienten bezüglich des Mutationsstatus der genannten Gene untersucht. Es zeigte sich, dass KRAS-Mutationen häufig sind, BRAF- und PIK3CA-Mutationen bei KRAS-Wildtyp aber nur selten auftreten.

hir

Quelle:

Koerberle D, Bougel S, et al.: Prospective analysis of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutational status and EGFR copy number in patients (pts) with locally advanced rectal cancer: A translational substudy of a clinical trial (SAKK 41/07) evaluating the effect of neoadjuvant chemoradiation (CRT) with or without panitumumab. ASCO Annual Meeting 2011. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr. 3539).

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

SAKK 08/08: Everolimus in der Erstlinientherapie

Im Rahmen einer Erstlinientherapie wurde Everolimus (Afinitor®), ein oraler mTOR-Hemmer, in einer multizentrischen Phase-II-Studie bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) geprüft. Diese Monotherapie zeigte eine gewisse Aktivität bei akzeptierter Verträglichkeit.

Eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte Patienten mit steigenden PSA-Werten trotz supprimiertem Testosteron und einer PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) von ≥ 55 Tagen und erhaltener Organfunktion. Bei fortgesetztem Androgenentzug wurde Everolimus kontinuierlich verabreicht (Dosis: 10 mg täglich). Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überle-

ben (PFS) nach 12 Wochen (kein PSA-Anstieg um $\geq 25\%$, keine Progression in der Bildgebung und keine klinische Progression). Sekundäre Endpunkte der Studie waren Nebenwirkungen, PFS, Ansprechrate und Gesamtüberleben.

Resultate

Zwischen September 2009 und Oktober 2008 wurden 37 Patienten aus 10 Schweizer Zentren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 69 Jahre (47-85). 78% der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status 0 (22%: PS 1). Der mediane PSA-Wert bei Studieneinschluss war 50 $\mu\text{g/l}$ (7-2039 $\mu\text{g/l}$). Viszerale Metastasen lagen bei 16% der Männer vor. 12 Patienten (32%; 95%-KI 18-50%) erreichten den primären Endpunkt, das heisst, sie zeigten nach 12 Wochen Therapie keine

Progression. Bei 4 Patienten zeigte sich ein PSA-Abfall um $\geq 30\%$. Die Nebenwirkungen bewegten sich im erwarteten Rahmen mit Mukositis/Stomatitis, Fatigue und Diarrhö (bei $> 20\%$, alle Grade). Grad-3-Ereignisse bei mehr als einem Patienten waren Anämie und Lymphopenie.

Die Autoren befürworteten weiterführende Studien mit Everolimus in dieser erstmals mit dieser Substanz geprüften Indikation.

hir

Quelle:

Templeton A, et al.: Everolimus as first-line therapy in non-rapidly progressive metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): A multicenter phase II trial (SAKK 08/08). ASCO Annual Meeting 2011. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4588).