

# SAKK 16/18

## Neoadjuvante immunmodulierende Radiotherapie in Kombination mit Immuntherapie bei nicht kleinzelligem Lungenkrebs Stadium III

**Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium III können in kurativer Absicht behandelt werden. Dennoch ist die Rezidivrate hoch. Im Rahmen der Studie SAKK 16/18 wird untersucht, ob die Kombination einer neoadjuvanten Immuntherapie mit einer immunmodulierenden Radiotherapie, die zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, die Prognose verbessern kann.**

Die im Jahr 2021 präsentierten Studien Impower010 und CheckMate 816 zeigten erstmals positive Resultate mit Immuncheckpoint-In-

hibitoren bei der Behandlung resektabler NSCLC. Die einjährige adjuvante Therapie mit Atezolizumab nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie (CT) beim resezierten NSCLC im Stadium II-IIIa ist in der Schweiz für die Subgruppe der Patienten PD-L1  $\geq$  50% (TC) zugelassen und kassenpflichtig. Kürzlich wurde nun auch Nivolumab für die neo-adjuvante Therapie in Kombination mit 3 Zyklen CT zugelassen, unabhängig vom PD-L1-Status. Mittlerweile zeigen die Follow-up-Daten beider Studien eine klare Verbesserung des rezidivfreien Überlebens, während die Gesamt-Überlebensdaten noch nicht

reif sind. Seit den diesjährigen Präsentationen der Daten der AEGEAN- und der Keynote-671-Studien, wo nach neoadjuvanter Chemo-Immuntherapie-Kombination noch 1 Jahr adjuvante Immuntherapie verabreicht wurde, ist - wie erwartet - auch der Benefit der perioperativen Immuntherapie in randomisierten Studien (im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie) belegt worden. Beide perioperativen Studien bestätigen die sehr guten Resultate der einarmigen Studie SAKK 16/14, in der gezeigt wurde, dass unter einer zusätzlichen perioperativen Immuntherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab das ereignisfreie Überleben nach 1 Jahr (Ereignis definiert als Tumorprogress oder Tod) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie (SAKK 16/00) um mehr als 50% zunimmt (von 48 auf 73%) (1).

### Verbessert eine zusätzliche immunmodulierende Radiotherapie die Prognose?

Aus präklinischen Studien und klinischen Beobachtungen gibt es Hinweise, dass eine Bestrahlung der Tumorzellen die antitumorale Immunantwort und damit auch die Wirksamkeit einer PD-L1-Blockade verbessern kann. Es ist aber nicht bekannt, mit welchem Radiotherapieprotokoll (Gesamtdosis, Fraktionierung) dieser «immun-modulierende» Effekt am besten erzielt wird.

In der Studie SAKK 16/18 wird untersucht, ob eine zusätzliche immunmodulierende Radio-

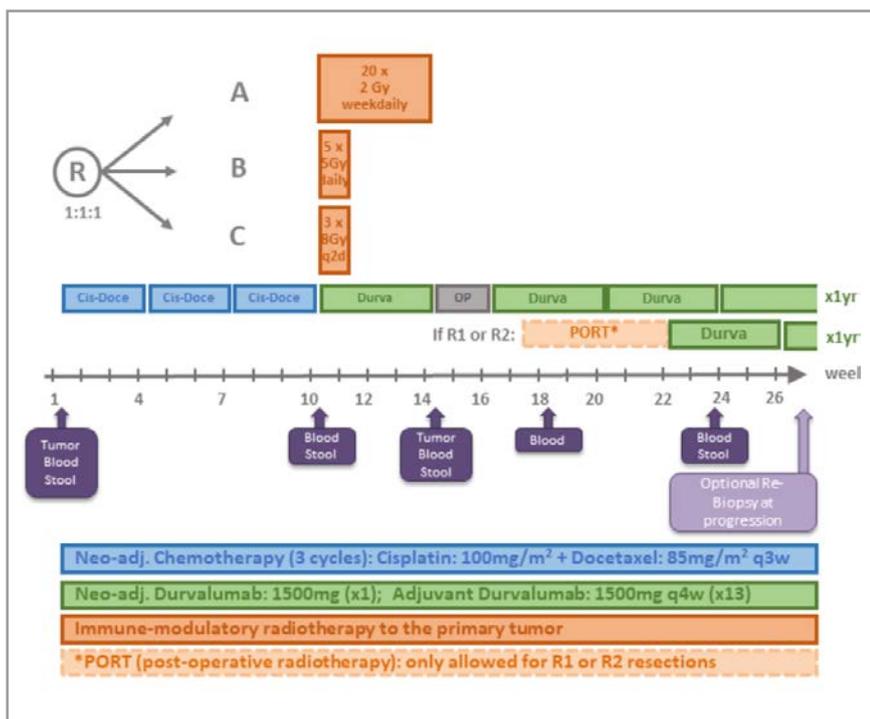


Abbildung 1: Ablauf der Studie SAKK 16/18

1. Rothschild SI et al.: SAKK 16/14: Durvalumab in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non-Small-Cell Lung Cancer - A Multicenter Single-Arm Phase II Trial. J Clin Oncol. 2021;39(26):2872-2880.

**Aktuelle Studien der SAKK**

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe eine offene Studie vor. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für eine der hier vorgestellten Studien oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienleiter (Coordinating Investigator) oder die Studienkoordinatoren (Clinical Project Manager).



Prof. Dr. Miklos Pless  
Präsident der SAKK  
E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

Infos zur SAKK: [www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

therapie, welche gleichzeitig mit der präoperativen Immuntherapie mit Durvalumab appliziert wird, die Prognose im Vergleich zu einer historischen Kontrolle weiter verbessern kann. Hierbei werden nur der Primärtumor oder Anteile davon bestrahlt, um das Risiko zusätzlicher Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten und um die in den Lymphknoten ablaufende Aktivierung des Immunsystems nicht zu beeinträchtigen. Die teilnehmenden Patienten werden in drei unterschiedliche Radiotherapie-Gruppen randomisiert - das Ziel ist, herauszufinden, ob sich die drei verschiedenen Bestrahlungsprotokolle in der Wirksamkeit unterscheiden. Die Radiotherapie erfolgt zusätzlich zur Standardtherapie (neoadjuvanten Chemo- und Immuntherapie und Operation). An der Studie können 90 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im lokal-fortgeschrittenen Stadium III(N2) teilnehmen.

**Behandlung in vier Phasen**

Die Therapie innerhalb der Studie gliedert sich in vier Phasen:

1. Standardtherapie: drei Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel (à je 3 Wochen)
2. Studientherapie: einmalige intravenöse Gabe von Durvalumab und gleichzeitig Beginn der immunmodulierenden Radiotherapie - randomisiert in einer der folgenden Gruppen:
  - a) 20 Bestrahlungen à 2 Gray während 4 Wochen
  - b) 5 Bestrahlungen à 5 Gray während 1 Woche
  - c) 3 Bestrahlungen à 8 Gray während 1 Woche
3. Standardtherapie: Tumoroperation.
4. Studientherapie: adjuvante Immuntherapie mit Durvalumab, welches nochmals für 1 Jahr alle 4 Wochen intravenös verabreicht wird (insgesamt 13 Infusionen).

- In den ersten zwei Jahren alle drei Monate
- In den nächsten drei Jahren alle sechs Monate.

**Studienname:** Immune-modulatory radiotherapy to enhance the effects of neoadjuvant PD-L1 blockade and neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC). A multi-center single-arm phase II trial.

**Teilnehmende Zentren:**

- Kantonsspital Aarau
- Kantonsspital Baden
- Claraspital Basel
- Universitätsspital Basel
- EOC - Istituto Oncologico della Svizzera Italiana
- Inselspital Bern
- Kantonsspital Graubünden
- Hôpital Fribourgeois - Hôpital Cantonal
- Hôpitaux Universitaires de Genève
- Kantonsspital St. Gallen
- Spital STS AG Thun
- Kantonsspital Winterthur
- Hirslanden Klinik Zürich
- Universitätsspital Zürich

**Nachbeobachtung**

Anschliessend an die Studientherapie folgt die Nachbeobachtungsphase mit regelmäßigen Nachkontrollen:

**Coordinating Investigator:**

**Dr. med. Laetitia Mauti**  
Kantonsspital Winterthur  
E-Mail: laetitia.mauti@ksw.ch

**Supporting Coordinating Investigators:**

**Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild**  
Kantonsspital Baden AG  
E-Mail: sacha.rothschild@ksb.ch;  
**Dr. med. Tobias Finazzi**  
Universitätsspital Basel  
E-Mail: tobias.finazzi@usb.ch

**Clinical Project Manager:**

**Bernhard Scheibe**  
SAKK Kompetenzzentrum Bern  
E-Mail: trials@sakk.ch

**Kommentar zur Studie von Dr. med. Laetitia Mauti:**

Am ASCO 2023 konnten bereits die ersten Resultate der SAKK 16/18 Studie präsentiert werden, basierend auf den Ergebnissen der Interims-Safety-Analyse nach 25 operierten Patienten. Am WCLC (World Congress on Lung Cancer) Anfang September 2023 in Singapur wurden dann auch die detaillierten Resultate zu den chirurgischen Outcomes bei diesen ersten operierten Patienten präsentiert. Die neoadjuvante immunmodulierende Radiotherapie führte zu keinen relevanten Nebenwirkungen, die Einfluss auf die Operation gehabt hätten. Von den ersten 31 eingeschlossenen Patienten konnten 25 erfolgreich operiert werden, mit einer R0-Resektionsrate von 96% und 0% 30-Tage-Mortalität. Die pCR-Rate lag mit 28% sehr hoch (im Vergleich mit den obengenannten Studien mit pCR-Raten zwischen 17 und 24%), bei einer ebenfalls vielversprechenden MPR-Rate von 76%. Die Zahlen sind noch zu klein und die Analyse zu früh, um einen Unterschied zwischen den 3 Radiotherapie-Protokollen zu sehen oder Schlüsse über den zusätzlichen Benefit der immunstimulierenden Radiotherapie zu ziehen.

