

Multimodale und individualisierte Therapie

Thorax-Onkologie

Die Thorax-Onkologie macht Fortschritte, was auch am ASCO Kongress 2012 wieder deutlich wurde. Auch in der Schweiz laufen Forschungsprojekte auf diesem Gebiet. Die Projektgruppe Lungenkrebs der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) konzentriert sich auf die Schwerpunkte „multimodale Behandlung“ und „individualisierte Therapie“. Die Gruppe arbeitet eng mit anderen Gruppen innerhalb und ausserhalb der SAKK zusammen, auch mit der Europäischen Thorax Onkologie Plattform (ETOP). Wir geben einen kurzen Überblick über die laufenden Projekte und zeigen, in welche Richtung sich die moderne Thorax-Onkologie bewegt.

L'oncologie thoracique a fait des progrès, ce qui apparaissait aussi à l'ASCO Congrès de 2012 de manière significative. Egalement en Suisse, des projets de recherche sont en cours dans ce domaine. Le groupe de projet du cancer du poumon du Groupe suisse pour la recherche clinique sur le cancer (SAKK) se concentre sur les questions clés «traitement multimodal» et «traitement individualisé». Le groupe travaille en étroite collaboration avec d'autres groupes au sein et extérieur de la SAKK, et également avec la plate-forme européenne oncologie thoracique (ETOP). Nous donnons un bref aperçu des projets en cours et montrons en quel sens la cancérologie moderne thoracique se développe.

Multimodale Behandlung

Darunter verstehen wir kurative Behandlungskonzepte, welche chirurgische, radio-onkologische und medizinisch-onkologische Modalitäten kombinieren. Solche Konzepte werden bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom (NSCLC) im lokal fortgeschrittenem Stadium (Stadium III) und bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom (MPM) angewendet.

In den Neunzigerjahren wurde die Phase II Studie SAKK16/96 von Prof. Betticher durchgeführt, welche 90 Patienten mit resezierbarem NSCLC IIIA/N2 rekrutierte. Die präoperative Chemotherapie umfasste drei Chemotherapie-Zyklen mit Cisplatin und Docetaxel im Intervall von 3 Wochen. Radikal operiert wurden 77 Patienten, postoperativ bestrahlt wurden Patienten mit inkompletter Resektion (R1-2) oder mediastinaler Metastasierung (ypN2). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15 Monate und das Gesamtüberleben 33 Monate. Eine R0-Resektion und ein *mediastinal downstaging* (ypN1 oder ypN0) korrelierte mit einer guten Prognose. Die Prognose von Patienten mit ypN2 war hingegen so schlecht, dass die Autoren den Nutzen einer Operation bei Patienten mit fehlendem Tumoransprechen in Frage stellten. Diese Resultate wurden im Journal of Clinical Oncology publiziert (1), schufen an vielen Schweizer Zentren einen neuen



PD Dr. med.
Oliver Gautschi
Luzern



Dr. med.
Patrizia Froesch
Bellinzona



Dr. med.
Solange Peters PhD
Lausanne

Therapiestandard, und legten ein solides Fundament für Nachfolgestudien.

Die laufende, randomisierte Phase III Studie SAKK16/00 von Prof. Pless untersucht die Wirksamkeit einer präoperativen Radiotherapie (*concomittant boost* mit 44 Gy in 22 Fraktionen) nach drei Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel bei Patienten mit resezierbarem NSCLC IIIA/N2. Der primäre Endpunkt ist die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und die Studie befindet sich momentan am Ende der Rekrutierungsphase.

Auch ausgewählte Patienten mit NSCLC IIIB können von einer Operation profitieren. Die abgeschlossene Studie SAKK16/01 von Prof. Stupp rekrutierte 46 Patienten mit resezierbarem NSCLC IIIB. Die Patienten erhielten präoperativ drei Zyklen Cisplatin und Docetaxel und eine sequenzielle Radiotherapie (*concomittant boost* mit 44 Gy in 22 Fraktionen). Operiert wurden 35 Patienten, 27 hatten eine Tumorremission und 11 ein *mediastinal downstaging*. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, mit einem progressionsfreien Überleben von 54% nach einem Jahr und einer medianen Überlebenszeit von 29 Monaten. Diese Resultate wurden im Lancet Oncology publiziert (2) und führten zur aktuellen Studie SAKK16/08 von Frau Dr. Peters.

Diese Phase II Studie untersucht die neoadjuvante Chemo-Radio-Immuntherapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab bei Patienten mit resezierbarem NSCLC IIIB. Die präoperative Therapie besteht aus Cetuximab wöchentlich während 12 Wochen, 3 Zyklen Cisplatin und Docetaxel und einer Radiotherapie mit 44 Gy. Patienten welche unter dieser Therapie keine Tumorprogression haben, werden operiert. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr, sekundäre Endpunkte sind Sicherheit, Operabilität und Biomarker für Cetuximab.

Auch bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom (MPM) untersucht die SAKK multimodale Therapiekonzepte. Die abgeschlossene Studie SAKK17/00 von Prof. Weder ergab ein Gesamtüberleben von 23 Monaten nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine sowie extrapleuraler Pneumonektomie (EPP) mit oder ohne postoperative Radiotherapie (3). In der aktuellen randomisierten Phase II Studie SAKK17/04 von Prof. Stahel erhalten die Patienten im ersten Teil zunächst 3 Zyklen Cisplatin und Pemetrexed, gefolgt von einer EPP. Im zweiten Teil werden Patienten mit R0 oder R1 Resektion in einen Beobachtungsbereich oder einen Radiotherapie-Arm randomisiert, währenddem alle Patienten mit R2 Resektion bestrahlt werden. Der primäre

Endpunkt von Teil 1 ist die vollständige makroskopische Resektion, derjenige von Teil 2 das rezidivfreie Überleben. Die Studie stellt auch eine Chance für die translationale Forschung dar, weil ein grosser Bedarf besteht für neue Medikamente zur Behandlung von Patienten mit MPM.

Individualisierte Therapie

Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC sind die Therapieoptionen in den letzten Jahren differenzierter geworden und man spricht hier nun zu Recht von einer individualisierten Therapie. Bei Patienten mit Adenokarzinom und grosszelligem Karzinom ist Bevacizumab, ein anti-VEGF-Antikörper, in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Die Kombination von Bevacizumab und Erlotinib zeigte in präklinischen Versuchen eine additive Wirkung, weshalb die Studie SAKK19/05 von Dr. Zappa diese Kombination in der ersten Therapielinie untersuchte (4). Bei Progression wurde die Therapie auf Cisplatin und Gemcitabine umgestellt. Bei den 101 eingeschlossenen Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 14 Monate, 72% der Patienten hatten eine Krankheitsstabilisierung und 18% eine radiologische Remission, letztere waren gehäuft Patienten mit einer EGFR Mutation im Tumor.

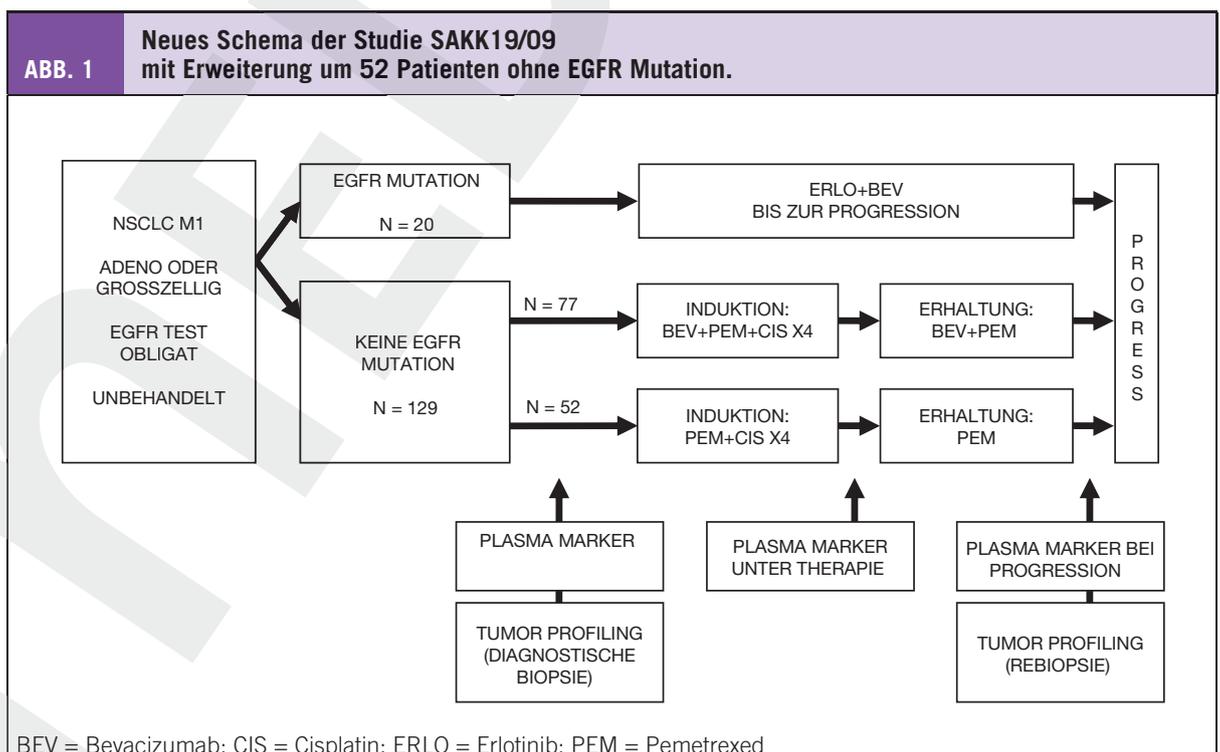
Zeitgleich wurden internationale Studien abgeschlossen die aufzeigten, dass der Begriff NSCLC eine molekular heterogene Gruppe von Lungentumoren zusammenfasst und dass Mutationen im EGFR Gen und in anderen Genen eine wichtige Rolle für die Auswahl von neuen Therapien spielen. Auf der Basis dieser Erkenntnisse wurde die laufende Phase II Studie SAKK19/09 (BIOPRO) konzipiert. Hier werden Patienten mit unbehandeltem, nicht-squamösem NSCLC gemäss EGFR Testresultat in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt (Abb. 1). Patienten mit EGFR Mutation erhalten primär Erlotinib und Bevacizumab und bei Progression eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie. Patienten ohne EGFR Mutation erhalten direkt eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben

nach 6 Monaten. Das Besondere an der SAKK19/09 Studie ist die Rebiopsie bei Progression für die translationale Forschung und wir erhoffen uns davon ein besseres Verständnis der molekularen Resistenzmechanismen im Tumor.

Da die Studie schneller rekrutiert als erwartet, ist eine zweite Kohorte mit zusätzlichen 52 Patienten ohne EGFR Mutation geplant. Für Patienten mit EGFR Mutation (Deletion 19 oder L858R) wurde soeben die Phase II Studie ETOP-BELIEF von Prof. Rosell und Prof. Stahel eröffnet. Die Studie läuft an 9 SAKK Zentren und wurde von der ETOP in Zusammenarbeit mit der Spanischen Lungenkrebsgruppe (SLCG) konzipiert. Sie untersucht die Kombinationstherapie mit Erlotinib und Bevacizumab in einem grösseren Kollektiv von 102 Patienten und geht der Frage nach, ob die postulierte „Resistenzmutation“ EGFR T790M tatsächlich mit Resistenz gegen Erlotinib korreliert und ob die Kombination mit Bevacizumab die Zeit bis zur Progression aufschieben kann.

Ein weiteres ETOP-Protokoll ist die Phase III Studie EMPHASIS-lung von Prof. Smit, Dr. Peters und Prof. Stahel. Die Studie wird an 6 SAKK Zentren aktiviert und untersucht den prädiktiven Wert einer Serum-Proteomics-Signatur (VeriStrat® Test) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, welche eine Zweitlinientherapie mit Erlotinib oder Docetaxel erhalten. Eine retrospektive Studie der SAKK Lungenkrebsgruppe in Kollaboration mit Prof. Smit deutete darauf hin, dass der VeriStrat® Test zumindest einen prognostischen Wert hat (5).

Für Patienten mit unbehandeltem NSCLC und ALK-Rearrangement läuft an vier Schweizer Zentren (Universitätsspital Basel, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Winterthur und Universitätsspital Zürich) die randomisierte Phase III Industriestudie PROFILE1014, welche Crizotinib mit einer Pemetrexed-haltigen Chemotherapie vergleicht. Zukünftige Studien der SAKK werden sich mit der Frage befassen müssen, ob diese individualisierten Therapien auch bei Patienten mit NSCLC Stadium I-III mit kurativem Therapieziel angewendet werden sollen.



Auch auf dem Gebiet der kleinzelligen Bronchuskarzinome (SCLC) ist die SAKK Lungenkrebsgruppe aktiv. Nachdem die Phase II Studie SAKK15/08 wegen Produktionsstopp von ASA404 beendet werden musste (6), erarbeitet ein Team um Dr. Früh nun ein neues Protokoll mit einem Telomerase-Inhibitor. Das Enzym Telomerase ist für Stammzellen wichtig und Tumor-Stammzellen werden für die hohe Rezidivrate beim SCLC verantwortlich gemacht, weshalb die Telomerase-Inhibition ein innovativer Therapieansatz mit Potenzial darstellt. Ein anderes Projekt von Dr. Veas befasst sich mit dem optimalen Zeitpunkt der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit SCLC. Darüber hinaus befasst sich die SAKK Lungenkrebsgruppe mit weiteren wichtigen Themen, wie der molekularen Diagnostik oder der Einführung eines Früherkennungsprogrammes in der Schweiz. Das Gebiet der Thorax-Onkologie wird immer vielseitiger und KollegInnen, die aktiv in der Gruppe mitarbeiten möchten, sind jederzeit willkommen.

PD Dr. med. Oliver Gautschi

Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern
oliver.gautschi@luks.ch

Dr. med. Patrizia Froesch

Instituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI),
Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona

Dr. med. Solange Peters PhD

Centre Pluridisciplinaire d'Onkologie,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Anmerkung:

Wir danken Prof. Pless (Kantonsspital Winterthur) und Dr. Brauchli (SAKK Koordinationszentrum Bern) für die Durchsicht des Manuskriptes.

Literatur:

1. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Weder W, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H, Wernli M, Cerny T, Ris HB. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 21(9): 1752–1759, 2003.
2. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher DC, Roth AD, Stahel RA, Majno SB, Peters S, Jost L, Furrer M, Thierstein S, Schmid RA, Hsu-Schmitz SF, Mirimanoff RO, Ris HB, Pless M. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *Lancet Oncol*, 10(8): 785–793, 2009.
3. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R, Ris HB, Jermann M, Mingrone W, Roth AD, Spiliopoulos A, Swiss Group for Clinical Cancer Research. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*, 18(7): 1196–1202, 2007.
4. F. Zappa, C. Droege, D. Betticher, R. von Moos, M. Brutsche, F. Baty, L. Bubendorf, A. Ochsenbein, E. Oppliger Leibundgut, O. Gautschi, P. Froesch, R. Stahel, D. Rauch, P. Schmid, M. Mayer, S. Crowe, P. Brauchli, K. Ribl, M. Pless on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Bevacizumab (B) and erlotinib (E) as first-line therapy in metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) followed by platinum-based chemotherapy (CT) at disease progression (PD). SAKK 19/05 multicenter phase II trial. *Lung Cancer im Druck*.
5. Gautschi O, Dingemans AC, Crowe S, Roder H, Zappa F, Pless M, Brutsche M, Peters S, Carbone D, Smit EF. Serum proteomic classifier for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with erlotinib and bevacizumab in the first line: Pooled analysis of phase II trials SAKK19/05 and NTR528. *Lung Cancer im Druck*.
6. Carboplatin and Paclitaxel plus ASA404 as First Line Chemotherapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC): A Multicenter Single Arm Phase II Trial (SAKK 15/08). Früh M, Cathomas R, Siano M, Tscherry G, Zippelius A, Mamot C, Erdmann A, Krasniqi F, Rauch D, Simcock M, Küttel E, Fustier P and Pless M. *Clinical Lung Cancer*, 2012 (im Druck).

Take-Home Message

- ◆ Auf dem Gebiet des Lungenkarzinoms wurden in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte gemacht
- ◆ Die Projektgruppe Lungenkrebs der SAKK konzentriert sich auf die Schwerpunkte „multimodale Behandlung“ und „individualisierte Therapie“
- ◆ Die multimodale Behandlung kombiniert radio-onkologische und medizinisch-onkologische Therapie-Modalitäten (vor allem Cisplatin plus Docetaxel und neuerdings Cetuximab)
- ◆ Die individualisierte Therapie stützt sich vor allem auf genetische Faktoren im Tumor, da gezeigt wurde, dass Mutationen im EGFR-Gen und in anderen Genen eine wichtige Rolle bei der Therapie des NSCLC spielen.
- ◆ Auch auf dem Gebiet der SCLC ist die SAKK Lungenkrebsgruppe aktiv. Hier wird insbesondere ein Telomerase-Inhibitor getestet. Ein anderes Projekt gilt der Bestimmung des optimalen Zeitpunkts der Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit SCLC

Message à retenir

- ◆ Dans le domaine du cancer du poumon des progrès significatifs ont été faits dans les dernières années
- ◆ Le groupe de projet du cancer du poumon du SAKK se concentre sur les questions clés « traitement multimodal » et « traitement individualisé »
- ◆ La thérapie multimodal combine la radio-oncologie et les modalités de traitement en oncologie médicale (en particulier le cisplatine plus gemcitabine ou docétaxel ou pemetrexed et récemment cetuximab)
- ◆ Le traitement individualisé est basé principalement sur les facteurs génétiques du patient, comme il a été montré que les mutations dans le gène EGFR et d'autres gènes jouent un rôle important dans le traitement du CBNPC
- ◆ Dans le domaine du cancer du SCLC, le groupe du SAKK est également actif. Particulièrement un inhibiteur de la télomérase est testé. Un autre projet exploite le moment optimal de la radiothérapie du cerveau entier chez les patients souffrant d'un SCLC