



Offene, laufende Studien der SAKK zu Bronchialtumoren - ausgewählt für diese Ausgabe der «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» (SZO 1.2012) von Prof. Beat Thürlimann. Die schweizerische Non-Profit-Organisation möchte weitere Zentren gewinnen und auf die Bedeutung der Studienresultate für den klinischen Alltag hinweisen. Weitere Infos zur SAKK: www.sakk.ch



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Leiter Brustzentrum
Kantonsspital St. Gallen
Präsident der SAKK
E-Mail: beat.thuerlimann@sakk.ch

Malignes Pleuramesotheliom

SAKK 17/04: Neoadjuvante Chemotherapie und extrapleurale Pneumonektomie mit oder ohne Hemithoraxbestrahlung

Die randomisierte Multizenter-Phase-II-Studie untersucht in 2 Teilen den Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie aus Cisplatin und Pemetrexed (Alimta®) sowie - im Fall einer möglichen vollständigen Resektion - der folgenden Hemithoraxbestrahlung. Die Studiendauer wird voraussichtlich maximal 4 Jahre betragen. Um das Ziel von 74 Patienten in Teil 2 der Studie zu erreichen, wird die maximale Patientenzahl für Teil 1 der Studie auf 204 geschätzt.

Eine multimodale Therapie, die eine vollständige Tumorresektion durch eine extrapleurale Pneumonektomie umfasst, ist die am besten dokumentierte Möglichkeit zum Erreichen einer langzeitigen Krankheitskontrolle beim malignen Mesotheliom der Pleura. Der Stellenwert einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bezüglich Überlebenszeit und Lebensqualität beim fortgeschrittenen Pleuramesotheliom wurde in einer Phase-III-Studie nachgewiesen. Aufgrund einer Pilotstudie der SAKK (Multizenterstudie SAKK 17/00) zur neoadjuvanten Chemotherapie wird inzwischen in den meisten Zentren eine präoperative Chemotherapie gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie bevorzugt. Trotz Operation kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einem Rezidiv, am häufigsten im Bereich des operierten Hemithorax. Studienresultate zeigen, dass eine intensive Hemithoraxbestrahlung bei operierten Patienten mit Pleuramesotheliom (ohne Chemotherapie) weit weniger Lokalrezidive zur

Folge hat, als mit der bisherigen konventionellen postoperativen Radiotherapie beschrieben wurden, allerdings bei nicht verbesserter medianer Überlebenszeit.

Studiendesign

Die multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie SAKK 17/04 umfasst zwei Teile:

- ◆ Teil 1 beinhaltet die Patientenselektion, drei Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed, die radiologische Bestimmung der Tumorantwort und die extrapleurale Pneumonektomie.
- ◆ Teil 2 beinhaltet eine Randomisierung bei Patienten nach vollständiger Resektion (R0/R1), gefolgt von einer Hemithoraxbestrahlung oder Beobachtung. (vgl. *Abbildung*).

Studienziel ist nachzuweisen, ob durch eine intensive Hemithoraxbestrahlung die Rate der Lokalrezidive gesenkt und damit der Krankheitsverlauf verzögert werden kann. Ausser Nausea sind die akuten Nebenwirkungen der geplanten Chemotherapie sehr gering, und bleibende Schäden sind nicht zu erwarten.

Primärer Endpunkt von Teil 1 ist die vollständige makroskopische Resektion, jener von Teil 2 der Studie das Überleben ohne lokoregionales Rezidiv.

Chair/Ansprechpartner für weitere Infos:
Prof. Dr. Rolf Stahel
Klinik und Poliklinik für Onkologie
Universitätsspital, 8091 Zürich
Tel. 044-634 28 71
E-Mail: rolf.stahel@usz.ch

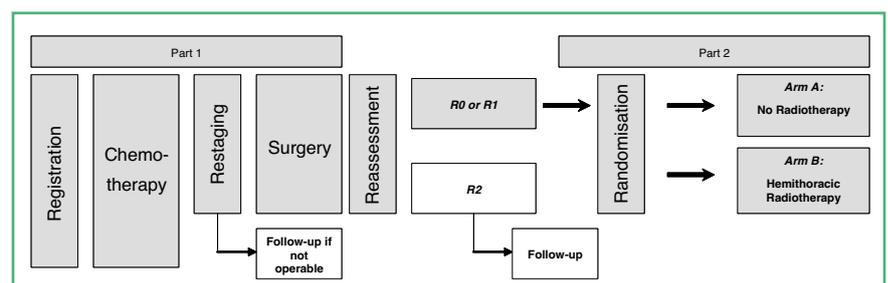
Zu den sekundären Endpunkten des 1. Studienteils gehören: Ansprechen auf die Chemotherapie, Nebenwirkungen, Operabilität, Komplikationen, Überleben ohne Progression. Zu jenen des 2. Studienteils zählen Nebenwirkungen und Durchführbarkeit der Radiotherapie, Spättoxizitäten, Lebensqualität.

Translational Research

Begleitende Laboruntersuchungen an Blut und Gewebe ergänzen den klinischen Teil der Studie mit dem Ziel, prädiktive (Antwort auf Chemotherapie) und prognostische (Überleben) molekulare Marker des malignen Mesothelioms der Pleura zu identifizieren.

hir

Studie SAKK 17/04: Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma (MPM) with or without hemithoracic radiotherapy. A randomized multicenter phase II trial.



NSCLC, stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus

SAKK 19/09: Bevacizumab/Pemetrexed/Cisplatin für wt-EGFR - Erlotinib/Bevacizumab für mut-EGFR

Die multizentrische Phase-II-Studie untersucht, stratifiziert nach EGFR-Mutationsstatus bei fortgeschrittenem NSCLC, die Gabe von Erlotinib/Bevacizumab (Tarceva®/Avastin®) bei mutiertem (mut) EGFR und von Bevacizumab/Pemetrexed/Cisplatin bei Wildtyp-(wt-)EGFR als Induktion, gefolgt von Bevacizumab/Pemetrexed als Erhaltungstherapie. Die Studie integriert die Biopsie bei Progression (BIO-PRO-Studie).

Aufgrund vielversprechender Studien aus Asien und Spanien werden NSCLC-Patienten mit aktivierten EGFR-Mutationen Frontline mit Erlotinib, kombiniert mit Bevacizumab, behandelt. Patienten ohne diese Mutationen erhalten die neue Frontline-Induktionstherapie aus Bevacizumab/Pemetrexed/Cisplatin, die auf guten Resultaten aus drei Studien bei diesem Klientel basiert. Nach vier Induktionszyklen bekommen diejenigen ohne Krankheitsprogression die Erhaltungstherapie, diejenigen mit Progression Erlotinib (gemäss der BR.21-Studie). Die Rationale für zugehörige translationale Forschungsprojekte (BIO-PRO-Studie) ist durch den dringenden Bedarf begründet, molekulare Mechanismen der erworbenen Medikamentenresistenz zu verstehen, und hat das Ziel, künftig verbesserte Therapiestrategien zu entwickeln.

Studiendesign und -dauer

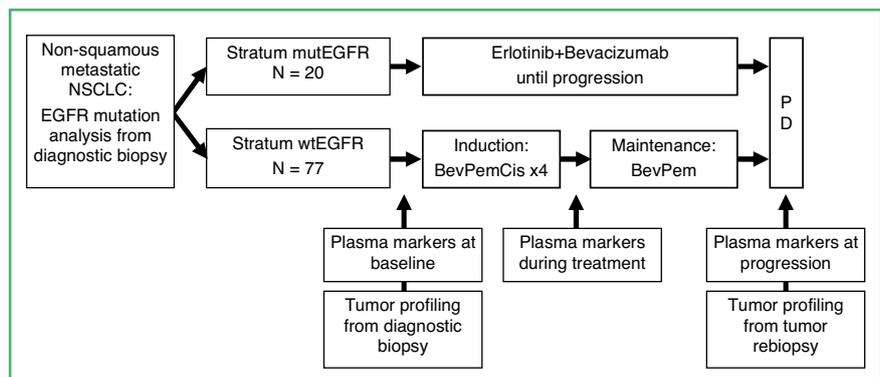
Hauptziel der Studie ist es, aufzuzeigen, dass die zielgerichtete Therapie, entsprechend der Tumorhistologie und dem EGFR-Mutationsstatus, sowie die Einführung neuer Medikamentenkombinationen in der Frontlinie bei fortgeschrittenem NSCLC vielversprechend in der Weiterentwicklung sind. Das Design ist in der *Abbildung* dargestellt. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten bei wt-EGFR; sekundäre Endpunkte sind PFS, OS, bestes Ansprechen, Nebenwirkungen, molekulare Marker im Tumorgewebe und im Blut. Die Patientenrekrutierung, 2010 begonnen, soll nach Einschluss von 77 Patienten mit wt-EGFR (erwartet 2013) und von 20 Patienten mit mut-EGFR (erwartet 2016) abgeschlossen sein. Die Patienten werden bis zum Le-

Chair/Ansprechpartner für weitere Infos:
PD Dr. med. Oliver Gautschi
 Medizinische Onkologie
 Luzerner Kantonsspital
 Tel. 041-205 58 60
 E-Mail: oliver.gautschi@onkologie.ch

bensende nachbeobachtet oder bis neue wissenschaftliche Erkenntnisse die Risiko-Nutzen-Analyse begrenzen.

hir

Studie: SAKK 19/09. Bevacizumab, pemetrexed and cisplatin, or erlotinib and bevacizumab for advanced non-squamous NSCLC stratified by EGFR mutation status. A multicenter phase II trial including biopsy at progression (BIO-PRO trial).



Nicht randomisierte multizentrische Phase-II-Studie

Lokal fortgeschrittenes NSCLC

SAKK 16/08: Präoperative Radiochemotherapie mit Cetuximab

Mit der prospektiven Phase-II-Studie soll ermittelt werden, worin die beste Induktionstherapie für Patienten mit als operabel beurteilten NSCLC-Tumoren im Stadium IIIB besteht. Das bisherige präoperative Regime in den günstig verlaufenden SAKK-Studien mit Cisplatin und Docetaxel wird durch präoperatives Cetuximab (Erbix[®]) erweitert, um die Modalitäten weiter zu verbessern.

Die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel ist ein bis anhin gängiges Induktionsregime in SAKK-Studien und hat sich als sehr wirksam erwiesen. Die SAKK hat bei Patienten im Stadium IIIB durch diese Chemotherapie und anschliessende Radiotherapie in der präoperativen Phase mit die günstigsten Ergebnisse der Literatur erzielt.

Bei Cetuximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der sich in der Therapie verschiedener solider Tumoren bewährt hat; seine Wirksamkeit bei NSCLC ist ebenfalls nachgewiesen. Zudem scheint seine Kombination mit Chemo- oder Radiotherapie nur wenige zusätzliche Nebenwirkungen hervorzurufen.

Zusätzlich zur Untersuchung der Wirksamkeit dieser Therapie erfolgt eine Analyse der Verwendung der PET als prognostisches Hilfsmittel sowie eine grosse translationale Untersuchung zur Ermittlung der Korrelation zwischen den Molekularprofilen bestimmter Patienten und ihrem Ansprechen auf die Therapie.

Studiendesign und -dauer

Das Hauptziel der prospektiven multizentrischen Phase-II-Studie besteht in der Beurteilung

der Wirksamkeit und Sicherheit der sequenziellen neoadjuvanten Behandlung mit Chemo- und Radiotherapie in Kombination mit der gezielten Cetuximabtherapie (Studiendesign vgl. *Abbildung*). Primärer Endpunkt ist das progressive Überleben nach einem Jahr. Zu den sekundären Endpunkten gehören therapieinduzierter Tod, Stoffwechselansprechen, Ansprechen nach Chemo- und Radioimmuntherapie, vollständiges pathologisches Ansprechen, Gesamt- und progressionsfrei Überleben, unerwünschte Ereignisse, Operabilität und Resektion.

Die Rekrutierung endet nach der Aufnahme von 69 Patienten, die nach unserer Schätzung im 2. Quartal 2013 erreicht sein müsste. Das Behandlungsende (letzter Patient, letzter Therapiebesuch) ist für das 4. Quartal 2013 vorgesehen.

Patientenauswahl

Histologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IIIB: *T₄N₀₋₃M₀* oder *T₁₋₄N₃M₀*. Ausgenommen sind Patienten im Stadium IIIB mit malignem Pleura- oder Perikarderguss, Beteiligung von Aorta, Ösophagus, Myokard (bzw. supraklavikulären oder ungleichseitigen N3-Läsionen) sowie Patienten im Stadium IIIB, deren Staging lediglich durch Satellitenläsionen im gleichen Lungenlappen definiert ist.

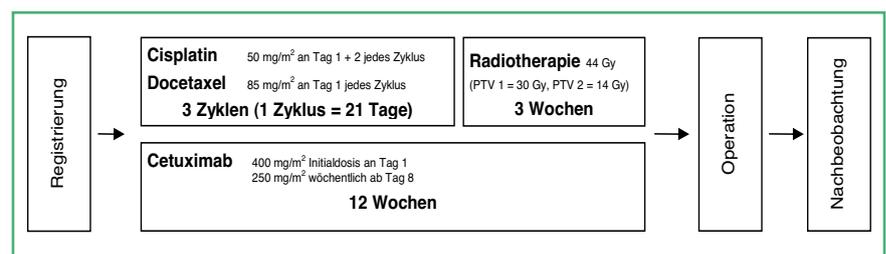
Chair/Ansprechpartner für weitere Infos:

Dr. med. Solange Peters
Centre Pluridisciplinaire d'oncologie (CePO)
CHUV Lausanne
Tel. 021-314 03 43
E-Mail: solange.peters@chuv.ch

- ◆ Performance-Index 0-1.
- ◆ Der Patient muss medizinisch in der Lage sein, sich der im Protokoll vorgesehenen Behandlung zu unterziehen (einschliesslich Operation).
- ◆ Alter zwischen 18 und 75 Jahren.
- ◆ Keine Vorbehandlung mit Chemo- oder Radiotherapie.

hir

Studie: SAKK 16/08 Preoperative chemotherapy and radiotherapy concomitant to Cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with IIIB disease. A multicenter phase II trial.



Prospektive multizentrische Phase-II-Studie mit auswertbaren Daten von mindestens 69 Patienten.