

SAKK AKTUELLE STUDIEN

Aktuelle Studien der SAKK

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe zwei Studien 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 Studienverantwortlichen (Coordinating Investigator) oder den Studienkoordinator (Clinical Project Manager).



Prof. Dr. med. Roger von Moos, Chur
SAKK Präsident
roger.vonmoos@sakk.ch

(Thomas Mühlebach, Kommunikationsmanager SAKK)

[+ Weitere Informationen zur SAKK](#)
www.sakk.ch

SAKK 08/14 – IMPROVE

Wie wirkungsvoll ist die Kombination von Metformin und Enzalutamid?

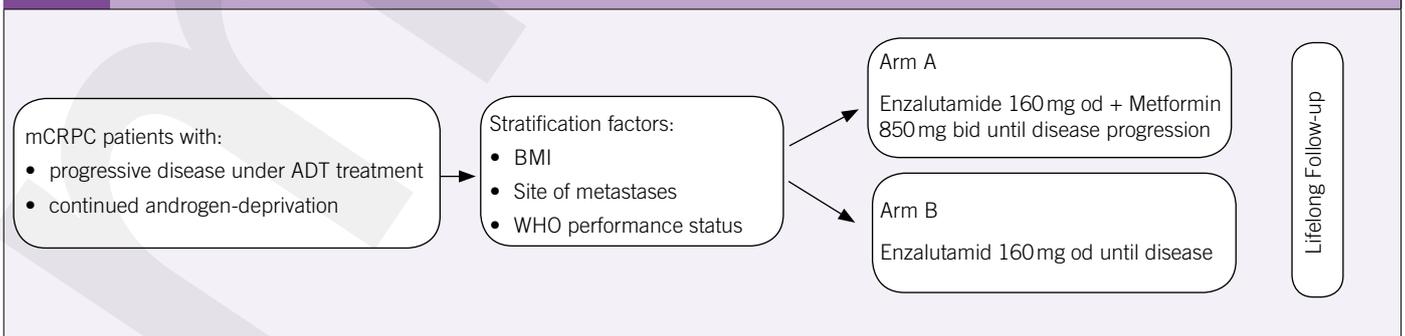
Die SAKK beurteilt in der Phase-II-Studie SAKK 08/14 die Wirkung der Kombination von Enzalutamid und Metformin für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC). Diese Kombination wird mit der alleinigen Verabreichung von Enzalutamid verglichen. Prostatakrebs ist unter Männern weltweit die häufigste Krebsart – jeder siebte ist davon betroffen. Die Standardtherapie für Patienten mit metastasiertem CRPC in der ersten Linie ist entweder Abirateronacetat und Prednison, Enzalutamid oder Docetaxel.

Metformin hat eine Marktzulassung zur Behandlung von Diabetes, jedoch nicht für die Krebsbehandlung. Rothermundt et al.

(2014) hat in einer früheren Phase-II-Studie Effekte von Metformin bei Patienten mit CRPC demonstriert. So soll Metformin die PSA-Ansprechrates positiv beeinflussen und die metabolischen Endpunkte bei Patienten mit CRPC stabilisieren und verbessern. Es gibt präklinische Hinweise für einen synergistischen Effekt von Enzalutamid und Metformin, daraus lässt sich schliessen, dass Metformin in Kombination mit Enzalutamid einen positiven Effekt auf die Tumorentwicklung, die körperliche Verfassung und die Insulinsensitivität hat.

Bei der Studie SAKK 08/14 – IMPROVE handelt es sich um eine randomisierte Studie mit 168 Patienten, die nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugeteilt werden. Bei guter Verträglichkeit

ABB. 1 Studiendesign SAKK 08/14



und Ansprechen auf die Behandlung wird die Therapie so lange fortgeführt bis die Erkrankung fortschreitet. Die Follow-up Behandlung ist anschliessend lebenslang. Es wird ein Unterschied von mindestens 20 Prozent in der Krankheitskontrollrate (DCR) nach 15 Monaten erwartet, damit die Studie mit dieser Medikamentenkombination weitergeführt wird.

Studiendesign: Siehe Abb. 1

Studienname: SAKK 08/14 - Investigation of Metformin in patients with castration resistant prostate cancer in combination with Enzalutamide vs. Enzalutamide alone (IMPROVE trial). A randomized, open label, phase II trial.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Olten, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, HUG, Kantonsspital Chur, MH Onkologie St. Gallen, ZeTup St. Gallen, Kantonsspital Frauenfeld, IOSI Bellinzona, CCAC Lausanne, Kantonsspital Winterthur, Kantonsspital Luzern, Triemli-spital Zürich.

Coordinating Investigator: Dr. med. Christian Rothermundt, Kantonsspital St. Gallen, christian.rothermundt@kssg.ch

Clinical Project Manager: Dr. Martina Schneider, SAKK CC Bern, martina.schneider@sakk.ch

Kommentar von Dr. Christian Rothermundt zur Studie



Dr. C. Rothermundt

Im Editorial von Robert J. Hamilton, das die Publikation der SAKK 08/09 Studie in European Urology 2014 (Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, Winterhalder R, Strebel RT, Bärtschi D, Pollak M, Lui L, Endt K, Schiess R, Rüschoff JH, Cathomas R, Gillissen S. Metformin in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Phase 2 Trial (SAKK 08/09) Eur Urol. 2014 Sep;66(3):468-74) begleitete, hiess es: «Moving forward, a larger controlled trial of metformin in early CRPC is warranted and likely feasible. We should strive to identify a pharmacogenetic marker predictive of response/nonresponse. Interactions with enzalutamide and abiraterone should also be explored, since there is rationale for synergy. Finally, we need to look at more than just PSA and clinical pro-

gression end points, as the ability of metformin to reduce hyperinsulinemia and hyperglycemia could prolong overall survival, even if not impressively reducing progression-free survival».

Mit der SAKK 08/14 – IMPROVE Studie greifen wir diese Punkte auf und hoffen, Hypothesen generieren oder sogar Antworten geben zu können. Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom werden auf eine Behandlung mit Enzalutamid oder eine Kombinationstherapie mit Enzalutamid + Metformin randomisiert. Wir möchten den möglichen synergistischen Effekt des oralen Androgen-Rezeptor Antagonisten und des Biguanids anhand klinischer Endpunkte bei insgesamt 168 Patienten prüfen.

Besonderes Augenmerk legen wir auf die Begleitprojekte zur translationalen Forschung: Zum einen untersuchen wir die metabolomic signatures der Patienten, welche Enzalutamid oder Enzalutamid + Metformin erhalten und evaluieren sie als Prädiktor für die Prognose (Markus Jörger, St. Gallen). Wir prüfen zudem die Auswirkungen von Enzalutamid oder der Kombinationstherapie mit Metformin auf Hyperinsulinämie und Hyperglykämie (Michael Pollak, Montréal).

Das Hauptziel einer weiteren Substudie ist es, mutierte circulating cell free tumor DNA (ctDNA) und AR-V7 splice variants zu detektieren. Die Durchführbarkeit von ctDNA Sequenzierung und circulating tumor cell (CTC) Analyse zur Monitorisierung des Therapieansprechens werden getestet. Zudem wird das Spektrum der Mutationen abgebildet (Lukas Bubendorf, Basel). Ein weiteres Projekt erforscht den Zusammenhang der pyruvate dehydrogenase complex (PDC) Aktivität und den klinischen Endpunkten event free survival sowie Gesamtüberleben (Andrea Alimonti, Bellinzona).

Die Studie wird von Astellas finanziell unterstützt und Enzalutamid wird den Patienten als Studienmedikament zur Verfügung gestellt. Der Zusatzaufwand für die Patienten ist gering. An mehreren SAKK-Zentren konnte die Studie bereits aktiviert werden und am 10.06.16 wurde der erste Patient in Olten für die Studienteilnahme registriert.

Wir sind froh über die Realisierung dieser Studie und hoffen auf motivierte Studienzentren, überzeugte Zuweisungen und Enthusiasmus bei der Durchführung.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 das Ziel, eine umfassende Serum-Biobank mit rund 70.000 Proben von 1930 Patienten zu schaffen. Zusätzlich sollen die dazugehörigen klinischen Daten erhoben werden, um verschiedene diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker von Prostataerkrankungen erforschen und validieren zu können. Das Prostatakarzinom ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsart und tritt hauptsächlich bei Männern auf, die zu rund 60

tentem geleitet wird. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 das Ziel, eine umfassende Serum-Biobank mit rund 70.000 Proben von 1930 Patienten zu schaffen. Zusätzlich sollen die dazugehörigen klinischen Daten erhoben werden, um verschiedene diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker von Prostataerkrankungen erforschen und validieren zu können. Das Prostatakarzinom ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsart und tritt hauptsächlich bei Männern auf, die zu rund 60

tentem geleitet wird. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 das Ziel, eine umfassende Serum-Biobank mit rund 70.000 Proben von 1930 Patienten zu schaffen. Zusätzlich sollen die dazugehörigen klinischen Daten erhoben werden, um verschiedene diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker von Prostataerkrankungen erforschen und validieren zu können. Das Prostatakarzinom ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsart und tritt hauptsächlich bei Männern auf, die zu rund 60

tentem geleitet wird. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 das Ziel, eine umfassende Serum-Biobank mit rund 70.000 Proben von 1930 Patienten zu schaffen. Zusätzlich sollen die dazugehörigen klinischen Daten erhoben werden, um verschiedene diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker von Prostataerkrankungen erforschen und validieren zu können. Das Prostatakarzinom ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsart und tritt hauptsächlich bei Männern auf, die zu rund 60

SAKK 63/12

Schaffung einer umfassenden Serum-Biobank in der Schweiz

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung will mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 eine Serum-Biobank für Prostatakarzinome schaffen, um die Diagnosemöglichkeiten und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Derzeit gibt es in der Schweiz keine umfassende Biobank für urogenitale Erkrankungen, die von einem interdisziplinären Exper-

tentem geleitet wird. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 das Ziel, eine umfassende Serum-Biobank mit rund 70.000 Proben von 1930 Patienten zu schaffen. Zusätzlich sollen die dazugehörigen klinischen Daten erhoben werden, um verschiedene diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker von Prostataerkrankungen erforschen und validieren zu können. Das Prostatakarzinom ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsart und tritt hauptsächlich bei Männern auf, die zu rund 60

TAB. 1 Diagnostische Gruppen	
Diagnostische Gruppe	Patientencharakteristika
A	Opportunistisches Screening oder benignes Prostatasyndrom (BPS) mit Prostatabiopsie
B	Lokalisierter/lokal fortgeschrittener Prostatakrebs, der mit dem Ziel einer Heilung behandelt wird
C	Biochemischer Rückfall nach kurativer Behandlung mit RP
D	Hormon-sensitiver, metastasierter Prostatakrebs ohne kurative Therapie, welcher mit ADT behandelt wird (medikamentös oder operativ)
E	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Prozent über 65 Jahre alt sind. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ist diese Erkrankung harmlos und schreitet nur langsam voran. Deswegen kann es zu Überdiagnosen und Überbehandlungen kommen. Dies bedeutet eine Diagnose und invasive Behandlung eines indolenten Krebses, was die Lebensqualität verringern kann, ohne dabei die Lebensdauer positiv zu beeinflussen. Diese Gefahr der Überdiagnose und Überbehandlung stellt eine der Hauptproblematiken der Prostatakarzinom-Vorsorge und Diagnose dar.

Problematik bei Diagnosemethode und Therapie

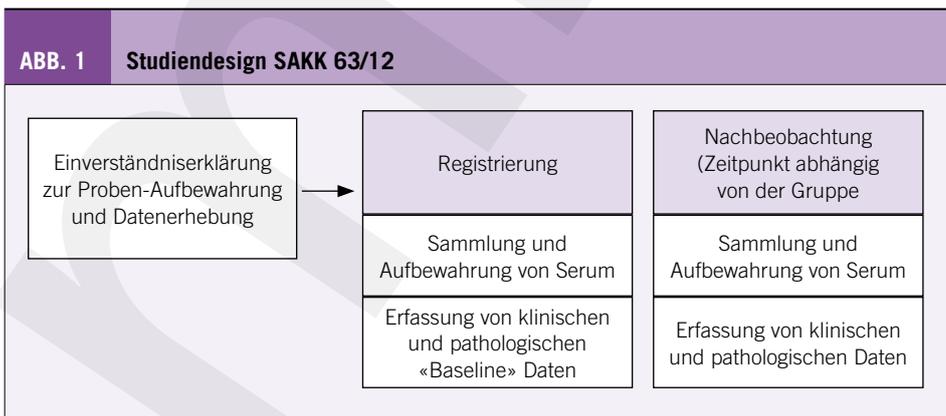
Die Haupt-Diagnosemethode für Prostatakarzinome ist der Prostata-Spezifische-Antigen-Test (PSA-Test). Der Mangel an dessen Spezifität führt jedoch zu einer erheblichen Anzahl unnötiger Biopsien mit potenziellen Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist der für die Prostatakarzinom-Diagnose richtungweisende Schwellenwert (Cut-off-Wert) für PSA nicht ausreichend definiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose von nicht signifikanten und kaum lebensbedrohlichen Krebs-erkrankungen wird durch das Verringern des Schwellenwertes erhöht.

Zusätzlich zu den Problemen bei der Diagnose gibt es weitere gewichtige Punkte, die zusätzlicher Untersuchung und einer besseren, risikoangepassten Patientenstratifizierung bedürfen:

- ▶ Aktive Behandlung versus verzögerte Therapie in der heterogenen Patientengruppe mit lokalisiertem Prostatakarzinom.
- ▶ Intensivierte Behandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs mit hohem Todesfallrisiko.
- ▶ Der optimale Therapieansatz für Patienten mit hohem Risiko eines lokalen Rezidivs nach einer radikalen Prostatektomie.
- ▶ Die Behandlung von Patienten mit steigendem PSA (biochemisches Rezidiv) nach einer kurativen Therapie (entweder radikale Prostatektomie oder Radiotherapie).
- ▶ Die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC).

Aufteilung in fünf diagnostische Gruppen

Patienten mit einem Prostatakarzinom werden in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt, da Prostatakarzinome viele verschiedene molekulare und phänotypische Eigenschaften haben. Zum einen sind viele Patienten von einer gutartigen Erkrankung betroffen; zum Beispiel von einer benignen Vergrößerung der Prostata, die durch eine Prostatahyperplasie verursacht wird. Zum anderen können Patienten an einem fortschreitenden malignen Prostatakarzinom leiden, welches von lokalisiert, lokal fortgeschritten bis zu metastasiert und kastrationsresistent reichen kann. Hinsichtlich der Forschungsarbeit SAKK 63/12 werden fünf diagnostische Gruppen (und Untergruppen) etabliert – siehe Abbildung 1. Damit soll die Untersuchung des Grossteils der Patienten, die an einem Prostatakarzinom leiden, gewährleistet werden.



Studiendesign: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie, die eine prospektive Serum-Entnahme bei 5 Patientengruppen mit spezifischen Indikationen für PSA-Tests umfasst. Das Serum wird in einer Biobank aufbewahrt. Zusätzlich zur Entnahme von Seren werden Biopsien und Gewebe in der Biobank referenziert und wichtige klinische und pathologische Informationen prospektiv auf studienspezifischen Prüfbögen dokumentiert und in einer anonymisierten Datenbank aufbewahrt. Anschließend erfolgt eine longitudinale Nachbeobachtung.

Studiename: Eine prospektive Kohortenstudie mit Erhebung klinischer Daten und Sammlung von Serum von Patienten mit einer Prostataerkrankung

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, Spitalzentrum AG Biel, Hôpital Fribourgeois, HUG, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital St. Gallen, Clinica Luganese, Kantonsspital Luzern

Coordinating Investigator: Dr. med. Daniel Engeler, Kantonsspital St. Gallen, daniel.engeler@kssg.ch

Clinical Project Manager: Dr. Vincent Bize, SAKK Koordinationszentrum Bern, vincent.bize@sakk.ch

Kommentar von Dr. Daniel Engeler zur Studie

Das Ziel der Forschungsarbeit ist der Aufbau einer umfassenden Biobank für das Prostatakarzinom in verschiedenen Krankheitsstadien mit qualitativ guten Daten und Biomaterial. Das Arbei-



Dr. D. Engeler

ten mit longitudinalen Daten und auch wiederholt akquiriertem Biomaterial ist besonders beim Prostatakarzinom sehr interessant. Immer häufiger werden Diagnostik- und Therapieentscheide individuell im Sinne einer «personalized medicine» angestrebt, wobei die jeweils verwendeten biologischen Entscheidungsgrundlagen häufig nicht abschliessend geklärt sind. Hier hofft man durch Analyse von Biomarkern im weitesten Sinne vorwärts zu kommen. Zudem ist bei der Forschungsarbeit wertvoll, dass sie multizentrisch gesamtschweizerisch wie auch interdisziplinär angelegt ist und somit eine möglichst breite Realität abbildet. Entscheidend bei der Initiierung der Biobank waren Überlegungen zu den wissenschaftlichen Fragestellungen, die mit Hilfe des Biomaterials sowie der klinischen Daten beantwortet werden sollen. Hierzu wurden verschiedene Sample-Size-Berechnungen für die verschiedenen Krankheitsstadien aufgestellt und Subprojekte für teils bekannte oder auch noch zu etablierende Biomarker geplant. Material aus der Biobank kann auf Antrag auch für neue akademische und auch industrielle Zwecke bei entsprechender Projektqualität zur Verfügung gestellt werden. Nach einem etwas zögerlichen Start hat die Forschungsarbeit nun gut Fahrt aufgenommen und es werden monatlich in einer zunehmenden Anzahl Zentren mehr als 30 Patienten rekrutiert.