



## ABCSCG-C05/PETACC 8 Re-Start

Ein kurzer Überblick... Studiendurchführung... 4 Zentren berichten... Translational research... ASCO-GI 2009 San Francisco...



ASK FOR

### Sehr geehrte KollegInnen,



an die 25 Prozent der 360.000 PatientInnen in Europa, die jedes Jahr an einem kolorektalen Karzinom erkranken, befinden sich im Erkrankungsstadium III. Eine Chemotherapie nach erfolgter Operation hat die Überlebenszeit wesentlich verbessert, aber noch immer kommt es bei knapp der Hälfte der PatientInnen zum Rezidiv der Erkrankung. Es ist wichtig, neue erfolgver-

sprechende Therapien zu untersuchen. Eine davon ist die Therapie mit Cetuximab in Kombination mit der Standardchemotherapie FOLFOX-4. In diesem Sinne beteiligt sich die ABCSCG am internationalen Studienprojekt Petacc 8 (ABCSCG-C05).

Bereits im Jahr 2006 wurde diese Studie in Österreich gestartet, am 17. Juni 2008 vorübergehend gestoppt und ein Protokollamendment ausgearbeitet, weil sich gezeigt hat, dass Cetuximab alleine oder in Kombination nur bei bestimmten Patientengruppen wirksam ist. Zur Identifizierung dieses chancenreichen Patientenkollektivs wird das so genannte K-RAS-Gen als Biomarker eingesetzt.

Anlässlich dieses Re-Starts von ABCSCG-C05/Petacc 8 wurde ein Meeting in Linz veranstaltet, um die wissenschaftlichen Ergebnisse, die zum Studienamendment geführt haben, zu erörtern und die Auswirkungen auf die Fortsetzung dieses Studienprojektes zu diskutieren.

Der Newsletter soll allen teilnehmenden ABCSCG-Zentren und interessierten ÄrztInnen eine Nachlesemöglichkeit geben und die wichtigsten Studienneuheiten zusammenfassen.



Michael Gnant  
Präsident der ABCSCG



Josef Thaler  
Coordinating Investigators ABCSCG-C05/PETACC 8



Jörg Tschmelitsch  
Coordinating Investigators ABCSCG-C05/PETACC 8

## Ein kurzer Überblick worum es bei der Studie geht



In ABCSCG-C05 bzw. PETACC 8 werden PatientInnen mit vollständig resektiertem Kolonkarzinom im Erkrankungsstadium III randomisiert und erhalten entweder Folfox-4 in Kombination mit Cetuximab oder Folfox-4 alleine. Die Therapien werden über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht.

### → Abfolge der Studienereignisse

Studienstart:  
2006

Rekrutierungsstopp:  
17. Juni 2008

Protokollamendment 3:  
14. August 2008 finalisiert

EK-Approval in Österreich:  
27. Oktober 2008

Wiederaufnahme  
der Rekrutierung in Österreich:  
November 2008

### → Neue Erkenntnisse: K-RAS als Prediktor

K-RAS ist ein Onkogen, das eine grundlegende Rolle bei der Tumorgenese spielt. Mutationen in der Ras-Familie, so genannte Proto-Onkogene (H-RAS, N-RAS und K-RAS), werden in bis zu 30 % aller menschlichen Tumore entdeckt. Eine Mutation im K-RAS Gen führt zum Wachstum und zur Teilung der Tumorzellen. Bei etwa 35-45 % aller Kolonkarzinome kann eine Mutation im K-RAS Gen nachgewiesen werden. Das K-RAS Gen kodiert für ein kleines G-Protein, das in der Signaltrans-

duktion von Wachstumsfaktoren eine zentrale Rolle spielt. Mutiertes K-RAS ist konstitutiv aktiv und führt zur Aktivierung der Signaltransduktion auch ohne Wachstumsfaktoren. Theoretisch sollte eine Inhibition am Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR 1), wie sie zum Beispiel durch Cetuximab erreicht wird, daher bei mutiertem K-RAS wirkungslos sein.

### → CRYSTAL- und OPUS-Studie

Mehrere retrospektive Analysen kleinerer Studien zeigen, dass PatientInnen mit einem mutierten K-RAS-Protein im Vergleich zum Wildtyp nicht oder nur sehr wenig auf eine Cetuximab-Therapie ansprechen. Diese Daten wurden zum Anlass genommen, die großen Phase-III-Studien hinsichtlich des Ansprechens in der Subgruppe der PatientInnen mit mutiertem K-RAS retrospektive zu analysieren. Prim. Univ. Doz. Dr. Ewald Wöll vom Krankenhaus St. Vinzenz in Zams, Interne Abteilung, hat die beiden wichtigsten Studienergebnisse für uns zusammengefasst.

Die größte retrospektive Datenauswertung zum Ansprechen in den Subgruppen wurde anhand der CRYSTAL-Studie durchgeführt, in die 1270 PatientInnen randomisiert wurden. Von insgesamt 540 PatientInnen stand Tumormaterial zur K-RAS Analyse zur Verfügung. Das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren lag in der Kontrollgruppe mit K-RAS-Wildtyp bei 8,7 gegenüber 9,9 Monaten in der Gruppe der PatientInnen, die Cetuximab zur Chemotherapie erhielten (HR=0,68, p=0,017). Dies entspricht einer Risikoreduktion für die Krankheitsprogression von 32%.

Dem gegenüber zeigte sich bei den 105 K-RAS-mutierten PatientInnen mit einer Hazard Ratio von 1,07 kein Unterschied (8,1 vs. 7,6%; p=0,75).

Die mediane Gesamtüberlebensdauer unter Cetuximab lag in der Wildtypgruppe bei 24,9 vs. 17,5 Monaten in der Gruppe der PatientInnen mit mutiertem K-RAS.

Auch aus der **OPUS-Studie** liegen ähnliche retrospektive Daten vor. Es wurden 233 PatientInnen bezüglich ihres K-RAS-Mutationsstatus untersucht. Die Ansprechrate bei PatientInnen mit Wildtyp, die zusätzlich zur Chemotherapie Cetuximab erhielten, lag mit 61% vs. 37% höher als nur mit Chemotherapie. Im Vergleich Wildtyp gegenüber K-RAS-Mutation lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 7,7 vs. 5,5 Monaten (Hazard Ratio 0,68; p=0,017). Diese an einer vergleichsweise großen Patientenzahl retrospektiv erhobenen Ergebnisse bestätigen Ergebnisse aus Phase-II-Studien. Insgesamt fünf randomisierte klinische Studien haben nach Auskunft der ASCO gezeigt, dass eine Therapie mit den Medikamenten Erbitux® (Wirkstoff: Cetuximab) oder Vectibix® (Wirkstoff: Panitumumab) beim fortgeschrittenen Darmkrebs nur wirksam ist, wenn die PatientInnen die intakte Variante (Wildtyp) des K-RAS-Gens exprimieren. Diese neuen Erkenntnisse wurden in die Studie ABCSCG-C05 (Petacc 8) aufgenommen.



Prim. Univ. Doz. Dr. Ewald Wöll  
KH St. Vinzenz Zams, Interne Abteilung

### → Testung in Österreich

Die K-RAS-Testung ist am Paraffinmaterial von bereits gewonnenen Proben von Primärtumoren oder Metastasen möglich. Auch geringe Gewebemengen aus Biopsien eignen sich für die Untersuchung.

[www.K-RAS.de/testverfahren.htm](http://www.K-RAS.de/testverfahren.htm)

## Studiendurchführung nach Amendment n° 3



- In die Studie können nur mehr K-RAS Wild Typ (WT) PatientInnen eingeschlossen werden.
- Es muss eine prospektive Bestimmung des K-RAS Status bei allen PatientInnen erfolgen. Für die Aussagekraft dieser Untersuchung und die Zulassung der Substanz ist es sehr wichtig, dass alle Untersuchungen auf das K-RAS Gen nach einer validierten Methodik in einem Labor durchgeführt werden.

Im Zuge des Pre-Screening Verfahrens muss eine Einverständniserklärung zur Verwendung des bei der Primäroperation entnommenen Tumormaterials (Informed

Consent, IC) unterzeichnet werden. Diese wird von Ihnen oder Ihrem Pathologen an das Zentrallabor in Frankreich geschickt und dort hinsichtlich des K-RAS Status untersucht.

Nur im K-RAS WT Fall kann die Randomisierung erfolgen. Der erlaubte Zeitraum zwischen OP und Randomisierung liegt bei maximal 56 Tagen. Allerdings kann die K-RAS-Aufklärung schon früher erfolgen, sodass mit der Therapie, wie im Protokoll vorgesehen, nach wie vor nach 28 Tagen begonnen werden kann. Spätestens nach zehn Werktagen ab Einlangen der Probe im Zentrallabor wird der K-RAS Status den Zentren mitgeteilt, zumeist ist dies früher der Fall.

Wenn PatientInnen randomisiert werden können, ist noch ein weiterer IC zu unterzeichnen. Für alle PatientInnen, die vor dem 17. Juni 2008 in die Studie eingeschlossen wurden, soll die K-RAS Bestimmung retrospektiv durchgeführt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass der entsprechende IC unterzeichnet ist.

### → Timelines der Studie

- Follow Up Periode von 7 Jahren nach Einschluss der/des letzten Patientin/Patienten für die Überlebensanalyse (primärer Endpunkt ist DFS der RAS-WT PatientInnen nach 3 Jahren)
- Geplantes Ende der Rekrutierungsphase = 30. Juni 2009
- Studienende = Juni 2016

## Zentren berichten über ihre Erfahrungen



Seit der Wiederaufnahme der Rekrutierung ist in Österreich die Rekrutierungstätigkeit erst zögerlich angelaufen. In 4 Zentren ist die Randomisierungsfortsetzung ohne Probleme geglückt.

**Prim. Univ. Doz. Dr. Michael A. Fridrik**  
AKh Linz, Innere Medizin 3, Zentrum für Hämatologie und medizinische Onkologie

„Nach Amendment 3 wurden die Zentren von Quintiles umfangreich geschult. So wurde uns die Implementierung der Neuerungen zur Studie leicht gemacht. Der zusätzliche Probenversand der Tumorblöcke ist für unsere Pathologie im Haus kein Problem. Im Wissen, dass die PatientInnen jetzt von der Therapie profitieren können, sollten wir sie auch überzeugen, an der Studie teilzunehmen.“



**Univ. Doz. Dr. Johannes Gänzer**  
BKH Hall, Abteilung für Innere Medizin

„Die Kooperation mit dem französischen Labor, das die K-Ras-Testung durchführt, funktioniert sehr gut. Die zeitliche Vorgabe für die Randomisierung nach der OP kann deshalb ohne größere Probleme eingehalten werden. Mit der Testung wird ein Patientenkollektiv eruiert, das von dieser Therapie tatsächlich profitieren kann – das ist für mich ein Argument mehr, PatientInnen von einer Studienteilnahme an ABCSG-C05 zu überzeugen.“



**Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler**  
Klinikum Wels-Grieskirchen, IV. Interne Abteilung

„Das Petacc-Konsortium besteht aus über einem Dutzend europäischer Studiengruppen. Für die ABCSG ist es von großer Bedeutung, diese Studie im Petacc-Verbund erfolgreich durchzuführen, auch für spätere Forschungsprojekte. Nützen wir die Chance!“



**Univ.-Prof. Dr. Felix Keil**  
LKH Leoben, Klin. Abteilung für Onkologie

„Mit klinischen Studien können wir unseren PatientInnen frühzeitig unter kontrollierten Bedingungen viel versprechende Medikamente anbieten und sie so früh wie möglich vom medizinischen Fortschritt profitieren lassen. ABCSG-C05 bzw. Petacc 8 ist ein gutes Studienbeispiel dafür. Die verbesserte Auswahl des Patientenkollektivs spricht für die Fortsetzung der Randomisierung.“

## Aktuelle Randomisierung

International wurden bisher 2387 PatientInnen gescreent und 2217 PatientInnen tatsächlich in die Studie eingebracht. Österreich liegt im Vergleich mit anderen europäischen Ländern im guten Mittelfeld mit Potential nach oben. Die ABCSG-Zentren haben 127 PatientInnen gescreent und letztendlich 115 PatientInnen in die Studie randomisiert. Bis Juni soll in Österreich noch vielen PatientInnen die Teilnahme an ABCSG-C05 ermöglicht werden!

Zentrum	Principal Investigator	PatientInnenzahl
LKH Steyr	OA Dr. Johannes Andel	4
Univ. Klinik f. Innere Medizin Innsbruck	A.O. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	11
AKH der Stadt Linz	Prim. Univ. Doz. Dr. Michael Fridrik	3
BKH Hall/Tirol	Univ. Doz. Dr. Johannes Gänzer	11
Univ. Klinik f. Innere Med. III Salzburg	Univ. Prof. Dr. Richard Greil	13
A. ö. KH Oberpullendorf	WHR Prim. Dr. Friedrich Hofbauer	3
LKH Leoben	Univ. Prof. Dr. Felix Keil	8
LKH Rankweil	OA Dr. Alois Lang	4
KH Wr. Neustadt	OA Dr. Alfred Lenauer	2
LKH Wolfsberg	OA Dr. Robert Steinacher	5
Schwerpunkt Krankenhaus Oberwart	Prim. Univ. Doz. Dr. Manfred Prager	2
LKH Bregenz	OA Dr. Franz Schmid	4
KH der Barmherzigen Brüder St. Veit	Prim. Univ. Prof. Dr. Jörg Tschmelitsch	9
Klinikum Wels-Grieskirchen	Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Thaler	12
BKH Lienz	Dr. Manfred Warscher	1
KH St. Vinzenz Zams	Prim. Univ. Doz. Dr. Ewald Wöll	3
BKH Kufstein	OA Dr. August Zabernigg	6
LKH Klagenfurt	Prim. Univ. Prof. Dr. Dietmar Geissler	2
AKH der Stadt Wien, Univ. Klinik f. Innere Med. I	Univ. Prof. Dr. Günther Steger	3
A. ö. KH der Elisabethinen Linz	Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Függer	3
KH der Barmherzigen Schwestern Ried	Dr. Björn Jagdt	3
Med. Univ. Klinik Graz, Onkologie	Univ. Prof. Dr. Hellmut Samonigg	3
KH der Barmherzigen Brüder Wien	Univ. Prof. Dr. Friedrich Herbst	0

Tabelle: aktueller Rekrutierungsstand der österreichischen Zentren (Stand: 3.4.2009)

## Translational research (zusätzliche genetische Untersuchungen)



Die Teilnahme am Translational research-Programm der Studie ist optional. Erforderlich sind Blut- und Tumorproben, die nach Frankreich geschickt werden. Mit der Unterzeichnung des ICs bestätigen Sie die Teilnahme. Viele Fragen sollen mit dem Translational research-Programm beantwortet werden:

- Gibt es eine Korrelation zwischen der EGFR Expression und dem Outcome bei Kolorektalkarzinom-PatientInnen?

- Kann die Expression des EGFR für prädikative Aussagen hinsichtlich einer Therapie mit Cetuximab herangezogen werden?

- Gibt es einen Einfluss des Microenvironments auf den klinischen Response bei einer Cetuximab-therapie?

- Gibt es einen biologischen Marker hinsichtlich des klinischen Response auf eine Behandlung mit Cetuximab?

Zur Beantwortung dieser Fragen können Sie mit der Teilnahme am Translational research-Programm der Studie beitragen!

### → Neue Ausrichtung der Studie

Primäres Studienziel ist der Vergleich des Disease Free Survivals (DFS) der Studienpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen. Als neues sekundäres Studienziel kommt der Vergleich des DFS in der gesamten Studienpopulation hinzu, ausschliesslich bis zum 17. Juni 2008 (Rekrutierungsstopp) randomisierte PatientInnen. Diese Auswertung erfolgt nur dann, wenn sich ein signifikanter Effekt auf das DFS in der K-RAS WT Population herausstellt. Eine Interimsanalyse erfolgt nur für das primäre Studienziel bei den K-RAS WT PatientInnen.



Bei dem im Jänner 2009 in San Francisco stattgefundenen ASCO-GI Meeting wurden in den Bereichen Magen-, Pankreas- und Kolorektalkarzinom interessante neue Studienergebnisse vorgestellt. Auch zu einer selteneren Tumorentität, den neuroendokrinen Tumoren, wurde eine Phase-III-Studie präsentiert. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer von der Univ.-Klinik für Innere Medizin I in Innsbruck hat die interessantesten Highlights zusammengefasst:

## ➔ Magenkarzinom:

Mit Spannung erwartet wurde die Präsentation der FLAGS-Studie, in der die Kombination aus einem oralen Fluoropyrimidin S-1 mit Cisplatin gegenüber einem Standardregime aus Cisplatin plus 5-Fluorouracil (5-FU) bei PatientInnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Magenkarzinom in einem weitgehend kaukasischen Patientengut (n=1053) verglichen wurde. Das Ansprechen lag in beiden Therapiearmen bei ca. 30%. S-1 in Kombination mit Cisplatin war Cisplatin/5-FU hinsichtlich des Gesamtüberlebens (8.6 vs 7.9 Monate) nicht überlegen. S-1 kann aufgrund dieser Ergebnisse zumindest bei kaukasischen PatientInnen nicht als valide Alternative zu infusionalem 5-FU angesehen werden.

## ➔ Neuroendokrine Tumore:

Der Frage, ob das langwirksame Somatostatin-Analogon Octreotide LAR bei neuroendokrinen Tumoren (NET) des Darms den Tumorprogress beeinflussen kann, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-IIIb-Studie bei PatientInnen mit metastasiertem NET des Darms nachgegangen. Octreotide LAR hat sich gegen Placebo mit einem deutlichen Benefit des progressionsfreien Überlebens von 14.3 gegenüber 6.0 Monaten durchgesetzt. Octreotide LAR ist somit, wie schon durch Phase-II-Studien bestätigt, als Standardtherapie zur Krankheitsverlangsamung in dieser Patientenpopulation anzusehen.

## ➔ Kolonkarzinom:

In der CECOG/CORE 1.2.001-Studie wurden Tumorproben von 117 PatientInnen mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom auf den K-RAS-Status nachuntersucht. Bei PatientInnen mit K-RAS-Wildtyp-Tumor konnte eine deutlich höhere Ansprechrate und ein Trend zu einem längeren Gesamtüberleben erreicht werden. Die Ansprechrate bei PatientInnen mit K-RAS-Wildtyp-Tumor lag bei 53 Prozent im Vergleich zu 36 Prozent bei PatientInnen mit mutiertem K-RAS.

Darüber hinaus wurden während der Tagung die Ergebnisse der CELIM-Studie vorgestellt, die die Daten der CRYSTAL- und CECOG/CORE 1.2.001-Studie weiter stützen. Sie zeigen, dass die Hinzunahme von Cetuximab zu einer Standardchemotherapie bei PatientInnen mit nicht resektablen Lebermetastasen zu hohen Ansprechraten führt: So konnte in der CELIM-Studie bei 79 Prozent der PatientInnen mit K-RAS-Wildtyp-Tumor eine deutliche Reduktion der Tumorgroße erreicht werden. Bei 42 Prozent der PatientInnen wurde eine Resektion durchgeführt und bei 35 Prozent konnte der Tumor sogar komplett entfernt werden (R0 Resektion).

In einer großen Phase-II-Studie (n=154) unter österreichischer Mitbeteiligung wurde bei PatientInnen mit nichtvorbehandeltem Kolonkarzinom die Kombination aus Pantimumab plus FOLFIRI untersucht. Im Rahmen des Kongresses wurden die ersten Sicherheitsdaten präsentiert. Grad3/4-Toxizitäten betrafen v.a. die Haut (20), die Entwicklung von Diarrhoe (16%) sowie Infektionen (10%) und Neutropenie (10%). Die Kombination aus FOLFIRI plus Pantimumab kann somit als sicher und gut verträglich eingestuft werden.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer präsentiert das österreichische Studienergebnis von ABCSG-R03 am ASCO in Orlando, 29. Mai - 2. Juni 2009



Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I  
Innsbruck

## Hold the Date

### → Colorectal Task Force-Sitzung in Wien

COLORECTAL TASK FORCE

Freitag, 19. Juni 2009

12.00 bis 14.30 Uhr

Börsensäle, Wien (Maria Theresien Saal)

Wipplingerstraße 34, 1010 Wien

Im Anschluss beginnt das **7. POST-ASCO Update 2009!**

### → ABCSG/AGMT Meeting

ABCSG & AGMT Tagung

4.-5. September 2009

Wir wiederholen die Veranstaltungskooperation aufgrund des großen Erfolges im Vorjahr!

## Highlight

ASCO *Making a world of difference in cancer care*

### → ABCSG-R03: Präsentation des österreichischen Studienergebnisses am ASCO

Eine Erfolgsmeldung der Colorectal Task Force (CRTF) der ABCSG: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer von der Univ.-Klinik für Innere Medizin I in Innsbruck und Mitglied der Arbeitsgruppe CRTF der ABCSG wurde vom ASCO-Committee eingeladen, das Studienergebnis von ABCSG-R03 zu präsentieren. Bei der Phase II-Studie geht es um Durchführbarkeit und Verträglichkeit einer präoperativen Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Capecitabine und Radiotherapie bei PatientInnen mit lokal operablem Rektumkarzinom im Stadium T3-T4NxM0. An der Studie sind 10 ABCSG-Zentren beteiligt.

### → American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Orlando, 29. Mai - 2. Juni 2009

ASCO *Making a world of difference in cancer care*

Detaillierte Informationen zu den aktuellen Entwicklungen der Kolorektal-Studien finden Sie auf unserer Website [www.abcsbg.at](http://www.abcsbg.at) unter dem Button **Kolorektal News**.



**Newsletter**  
Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group

COLORECTAL TASK FORCE

**Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group**  
Boltzmanngasse 24-26, A-1090 Wien  
Tel.: +43 (0)1 408 92 30, Fax: +43 (0)1 409 09 90  
E-Mail: [info@abcsbg.at](mailto:info@abcsbg.at)

Mit freundlicher  
Unterstützung von:  
**MERCK  
SERONO**

