

Neue Therapieoptionen und aktuelle Studien beim ACC

Medizinische Klinik und Poliklinik IV

13.04.2024 | Matthias Kroiß



Was sind Lücken

im medizinischen Management des ACC?

- **Sehr seltene Erkrankung**
 - nur etwa 100 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr
 - wenige ausgewiesene Zentren
- **Frühe richtige Diagnose entscheidend**
 - es braucht die richtigen Werkzeuge zur raschen Diagnose
- **Behandlung vielfach nicht zufriedenstellend**
 - Mitotane
 - neue Medikamententerapien
 - Lokale Therapieoptionen

Welche Arten von Studien gibt es beim ACC?

Nicht-interventionelle Studien

„Beobachtung des Verlaufs“

Beispiel: ENSAT-Register

Interventionelle Studien

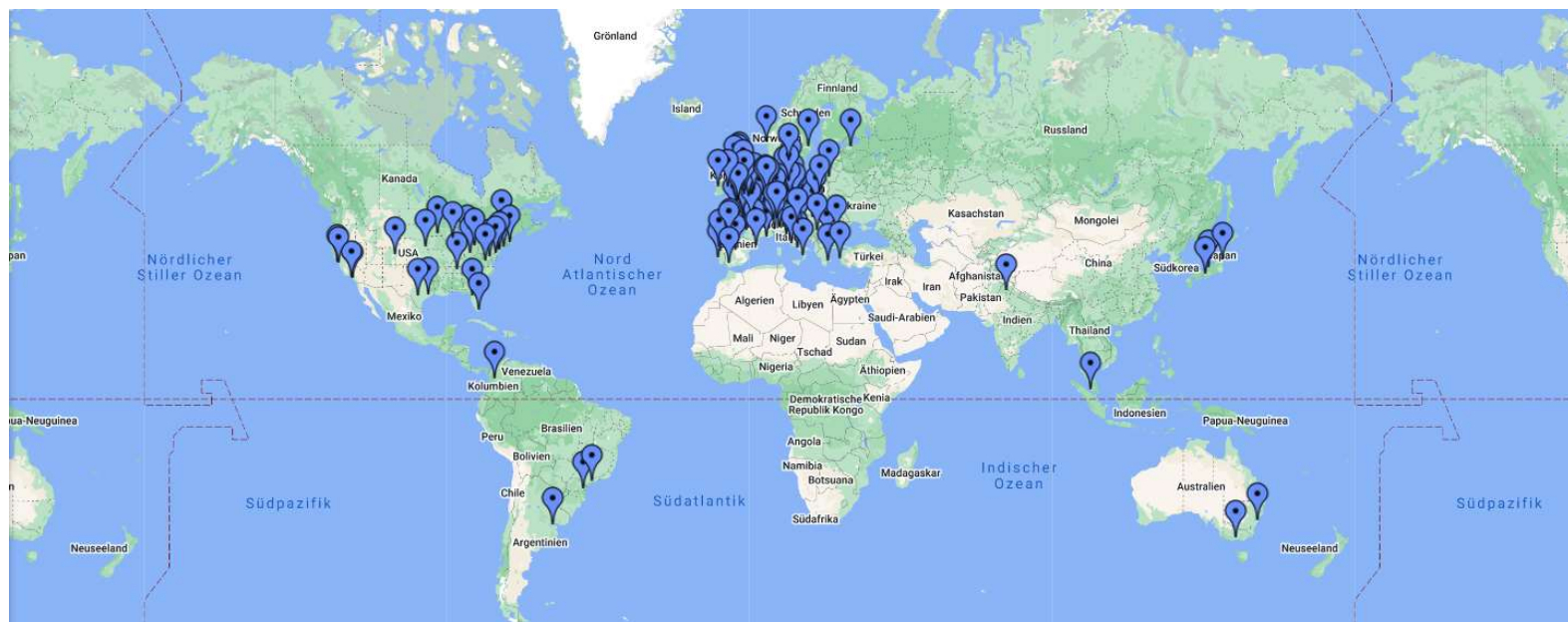
Beobachtung der Folgen
einer spezifischen Maßnahme

Beispiel: CaboACC-Studie

Das ENSAT-Register

Eine nichtinterventionelle Studie

- Register des „European Network for the Study of Adrenal Tumours“
- Zusammenlegung (2013) von nationalen Registern
- zukünftig „Verzeichnis“ lokaler Registerinhalte



Das ENSAT-Register

Ziel

systematisch die Beschwerden, Symptome, Folgeerkrankungen sowie die Sterblichkeit von Nebennierentumoren zu untersuchen

Das ENSAT-Register

Eine nichtinterventionelle Studie

- KEINE studienspezifischen Maßnahmen
 - Kein spezifischer Studienablauf
 - Keine Studienmedikation
 - Entnahme zusätzlicher Blut- und Urinproben im Rahmen ohnehin fälliger Probenentnahmen
 - Sammlung von Tumorgewebe als „Restmaterial“

Das ENSAT-Register Eine nichtintensive

- KEINE studienspezifische

- Kein spezifischer Studienmed
- Keine Studienmed
- Entnahme zusätzl
- Sammlung von T

Darüber hinaus willige ich in die Weitergabe meiner Biomaterialien und Daten in Länder außerhalb der EU auch in den Fällen ein, in denen kein Angemessenheitsbeschluss der Europäischen Kommission vorliegt und keine behördlich genehmigten Datenschutzklauseln angewendet werden. Über die möglichen Risiken einer solchen Weitergabe bin ich aufgeklärt worden (Ziff. 7c in der Information).

Ja Nein

Ich bin mit der Gewinnung von Erbsubstanz DNA aus meiner Vollblutprobe und aus ggfs. Tumorgewebe und nachfolgend gendiagnostischen Untersuchungen an dieser DNA einverstanden, auch wenn diese ggf. auch als Gesamt-Genom-Analyse durchgeführt wird.

Ja Nein

Ich willige ein, dass ich evtl. zu einem späteren Zeitpunkt erneut

Wir ermutigen alle Patienten mit ACC, an einer Registerstudie teilzunehmen!

Ja Nein

- zum Zweck der Rückmeldung für mich wichtiger gesundheitsrelevanter Ereignisse

Ja



Das ENSAT-Register Ergebnisse (Beispiele aus Würzburg)

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 00, 1–10
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgae109>
 Advance access publication 28 February 2024
 Clinical Research Article



Expression and Prognostic Relevance of PD-1, PD-L1, and CTLA-4 Immune Checkpoints in Adrenocortical Carcinoma

Laura-Sophie Landwehr,¹ Barbara Altieri,¹ Iuliu Sbiera,¹ Hanna Remde,¹ Stefan Kircher,² Julie Olabe,³ Silviu Sbiera,^{1,4} Matthias Kroiss,^{1,4,5} and Martin Fassnacht^{1,4,6}

¹Department of Internal Medicine I, Division of Endocrinology and Diabetes, University Hospital Würzburg, 97080 Würzburg, Germany
²Institute of Pathology, University of Würzburg, 97080 Würzburg, Germany
³Institute GReD (Genetics, Reproduction and Development), University Clermont Auvergne, 63001 Clermont-Ferrand, France
⁴Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg, 97080 Würzburg, Germany
⁵Department of Medicine IV, LMU University Hospital, LMU Munich, 80336 München, Germany
⁶Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Würzburg, 97080 Würzburg, Germany

Correspondence: Martin Fassnacht, MD, University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine I, Division of Endocrinology and Diabetes, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Germany. Email: Fassnacht_M@ukw.de.

Abstract

Context: Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare endocrine malignancy with poor prognosis in advanced stages. While therapies targeting the checkpoint molecules programmed cell death 1 (PD-1), its ligand PD-L1, and the cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) have revolutionized treatment in many cancers, the results in ACCs were heterogeneous.

Objective: Their expression in ACC has not been systematically studied and might explain the variable response to immune checkpoint inhibitors.
Methods: The expression of PD-1, PD-L1 and CTLA-4 was examined in 122 tumor samples from 122 patients with ACC by immunohistochemistry (threshold of >1%) and correlated with tumoral T lymphocyte infiltration and clinical endpoints. Finally, univariate and multivariate analyses of progression-free and overall survival were performed.

Results: PD-1 and PD-L1 were expressed in 26.5% and 24.7% of samples, respectively, with low expression in most tumor samples (median positive cells: 2.1% and 21.7%). In contrast, CTLA-4 expression was observed in 52.5% of ACC with a median of 38.4% positive cells. Positive PD-1 expression was associated with longer progression-free survival (HR 0.50, 95% CI 0.25-0.98, $P = .04$) even after considering prognostic factors. In contrast, PD-L1 and CTLA-4 did not correlate with clinical outcome. Additionally, PD-1 and PD-L1 expression correlated significantly with the amount of CD3⁺, CD4⁺, FoxP3⁺, and CD8⁺ T cells.

Conclusion: The heterogeneous expression of PD1, PD-L1, and CTLA-4 in this large series of well-annotated ACC samples might explain the heterogeneous results of the immunotherapies in advanced ACC. In addition, PD-1 expression is a strong prognostic biomarker that can easily be applied in routine clinical care and histopathological assessment.

Key Words: adrenocortical carcinoma, immune checkpoints, PD-1, PD-L1, CTLA-4, immunotherapy, glucocorticoids, prognostic marker

Abbreviations: ACC, adrenocortical carcinoma; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors; GC, glucocorticoid; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival;

Article

The Value of Local Therapies in Advanced Adrenocortical Carcinoma

Otilia Kimpel^{1,*}, Barbara Altieri¹, Marta Laganà², Thomas J. Vogl³, Hamzah Adwan³, Tina Dusek⁴, Vittoria Basile⁵, James Pittaway⁶, Ulrich Dischinger¹, Marcus Quinkler⁷, Matthias Kroiss^{1,8}, Soraya Puglisi⁵, Deborah Cosentini², Ralph Kickuth⁹, Darko Kastelan⁴ and Martin Fassnacht^{1,10}

- 1 Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, University Hospital, University of Würzburg, 97070 Würzburg, Germany; altieri_b@ukw.de (B.A.); dischinger_u@ukw.de (U.D.); matthias.kroiss@med.uni-muenchen.de (M.K.); fassnacht_m@ukw.de (M.F.)
 - 2 Medical Oncology Unit, Department of Medical & Surgical Specialties, Radiological Sciences & Public Health, University of Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, 25123 Brescia, Italy; martagana@gmail.com (M.L.); deborah.cosentini@gmail.com (D.C.)
 - 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, 60596 Frankfurt, Germany; t.vogl@em.uni-frankfurt.de (T.J.V.)
 - 4 Department of Endocrinology, University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, 10000 Zagreb, Croatia; tdusek@mef.hr (T.D.); darko.kastelan@kbc-zagreb.hr (D.K.)
 - 5 Internal Medicine 1, San Luigi Gonzaga Hospital, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, 10043 Orbassano, Italy; basile_vittoria@libero.it (V.B.); soraya.puglisi@unito.it (S.P.)
 - 6 Department of Endocrinology, St Bartholomew's Hospital, London EC1A 7BE, UK; j.pittaway@qmul.ac.uk
 - 7 Endocrinology in Charlottenburg, 10627 Berlin, Germany; marcusquinkler@t-online.de
 - 8 Department of Medicine IV, University Hospital, LMU Munich, Ziemssenstraße 1, 80336 München, Germany
 - 9 Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University-Hospital of Würzburg, 97080 Würzburg, Germany; kickuth_r@ukw.de
 - 10 Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg, 97070 Würzburg, Germany
- * Correspondence: kimpel_o@ukw.de; Tel.: +49-931-201-39885



Otilia Kimpel, Barbara Altieri, ...

Simple Summary: Local therapies (LTs) are suggested by most experts and guidelines for the treatment of advanced ACC. However, there are only a few published studies on LTs, and there are no clear recommendations regarding which patients benefit from which treatments. Therefore,

Interventionelle Studien

Charakteristika

Phase	Ziel	Population	Setting	Kontrolle
I	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesunde • Onkologie: Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • ~20 Patienten • Wenige Zentren 	<ul style="list-style-type: none"> • keine
II	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf Wirksamkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Kranke • Onkologie: nach Standardtherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • 20-50 Patienten • Wenige Zentren 	<ul style="list-style-type: none"> • keine
III	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Kranke 	<ul style="list-style-type: none"> • >100 Patienten • Viele Zentren 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo oder Standardtherapie

Klinische Studien

Onkologische Endpunkte

Endpunkt	Akü ;-)	Messparameter	Dimension	Surrogatparameter
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> OS overall survival 	<ul style="list-style-type: none"> Time to event Anteil zu einem Zeitpunkt 	<ul style="list-style-type: none"> Zeit Fraktion 	<ul style="list-style-type: none"> nein
Progressionsfreies Überleben	<ul style="list-style-type: none"> PFS 	<ul style="list-style-type: none"> Time to event Anteil zu einem Zeitpunkt 	<ul style="list-style-type: none"> Monate (Median) 	<ul style="list-style-type: none"> ja
Bildgebendes Ansprechen des Tu.	<ul style="list-style-type: none"> OR 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil von Patienten, nach RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> % Änderung Tumordurchmesser 	<ul style="list-style-type: none"> ja
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> QoL 	<ul style="list-style-type: none"> Fragebögen-Scores z.B. EORTC QLQ C30 	<ul style="list-style-type: none"> Scorewert 	<ul style="list-style-type: none"> ja

Klinische Studien

Was sagt die Deutsche Krebshilfe?

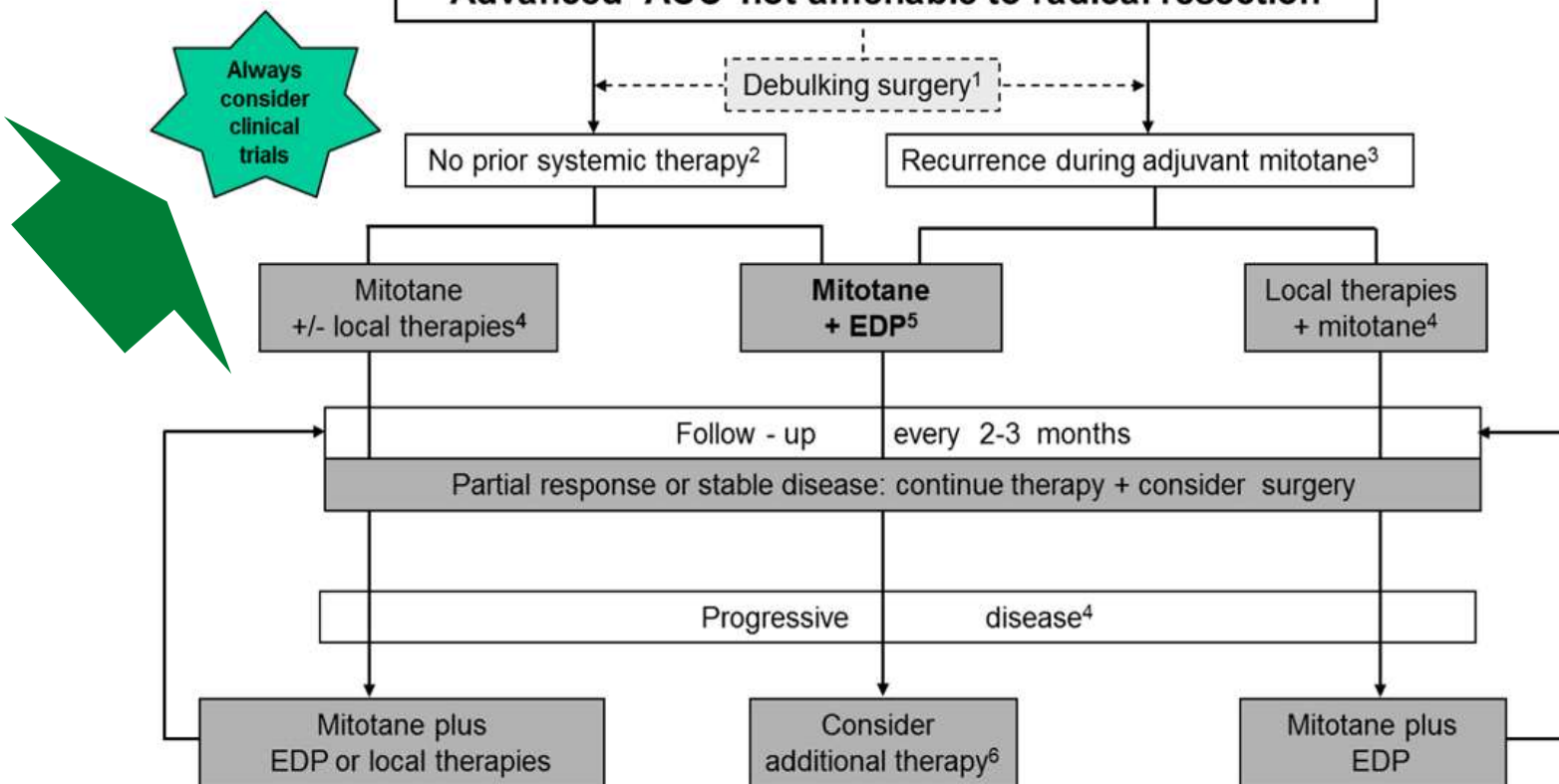


Soll ich an einer klinischen Studie teilnehmen?

- Der mit Abstand wichtigste Grund ist, dass jede Studie und damit auch **jeder Teilnehmer** an einer solchen Studie dazu beiträgt, **neue, innovative Therapiemöglichkeiten zu entwickeln** oder vorhandene Behandlungsmethoden zu verbessern.
- **Jeder Einzelne kann also seinen ganz persönlichen Beitrag zum Erkenntnisgewinn für die Gesellschaft leisten.**
- Wenn Sie als Patient an einer Studie teilnehmen, erhalten Sie **die beste zur Zeit bekannte Therapie**. Sie werden **besonders intensiv betreut**, regelmäßig untersucht, engmaschig überwacht und nach Methoden behandelt, die **alle Anforderungen der Qualitätssicherung** erfüllen
- Klinische Studien sind **sicher**. Sie werden nach internationalen Qualitätsstandards geplant, von erfahrenem, qualifizierten Personal durchgeführt und von unabhängigen Gremien überprüft.

Rolle von Studien

beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom



ESE/ENSAT Leitlinie: Fassnacht et al, EJE 2016

Klinische Studien beim Nebennierenkarzinom

- **Phase I**
ATR101 beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom
Smith et al. Invest New Drugs 2020
- **Phase II**
Sunitinib beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom
Kroiss et al. J Clin Endocrinol Metab
- **Phase III**
FIRM-ACT-Studie: Chemotherapie mit Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotan als Behandlungsstandard
Fassnacht et al New Engl J Med 2012
- OSI-906-Studie: Erste Phase III-Studie mit einer Tablettentherapie speziell beim Nebennierenkarzinom
Fassnacht et al. Lancet Oncol 2016
- ADIUVO: adjuvantes Mitotane beim Nebennierenkarzinom mit niedrigem Risiko
Terzolo et al. Lancet 2023

Wie finde ich heraus ob eine klinische Studie für mich in Frage kommt?

- Generelles Problem: Studien durch die Pharmaindustrie sind bei seltenen Erkrankungen selten
- **Aber:** es gibt Beispiele für Studien durch die Pharmaindustrie auch beim Nebennierenkarzinom

Studienregister des Bayerischen Zentrums für Krebsforschung

Studien durchsuchen...

adrenocortical

Durchsuchen...

2 Studien

Aktuell rekrutierend

FILTER ZURÜCKSETZEN

Indikation

- Bauchspeicheldrüse (Pankreas) (0)
- Blut (Leukämie), Lymphknoten, Knochenmark (0)
- Brust (0)
- Darm (Dickdarm, Mastdarm) (0)
- Gallenblase und Gallenweg (0)
- Gehirn und Rückenmark (ZNS) (0)
- Harnblase, Harnleiter, Niere (0)
- Haut (0)
- Infektiologie (0)
- Kopf-Hals Bereich (0)
- Leber (0)
- Lunge (0)
- Magen (0)

AIO-ENC-0118/ass_CaboACC

Rekrutierung aktiv

Phase II Study to Evaluate the Effects of Cabozantinib in Patients With Unresectable/Metastatic Adrenocortical Carcinoma

Indikation: Nebenniere

- Region München
- Region Würzburg

Charakteristika

NCT	NCT03612232
EudraCT	2018-001802-27
Gesetzliche Grundlage	AMG
Phase	II
Therapielinie	Zweitlinie, Drittlinie, >Drittlinie, Advanced
Anzahl Prüfzentren	multizentrisch
Einschlussalter	ab 18 Jahre

studien.bzkgf.de

Was ist die CaboACC-Studie?

Eine multizentrische, offene Phase II Studie zur Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit sowie Wirksamkeit von Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resektablem oder metastasiertem) Nebennierenrindenzinom.

- **Primärer Endpunkt:**
Progressionsfreies Überleben nach 4 Monaten (PFS4)
- Sekundäre **Endpunkte:** Gesamtansprechen, bestes Ansprechen, Sicherheits-/Nebenwirkungsprofil, **Lebensqualität**
- Explorativ: Targets am archivierten Tumormaterial, Pharmakokinetik, Biomarker (Immun, Steroide)

Patientencharakteristika

▪ Wichtigste **Einschlusskriterien**

- Progredientes ACC, ENSAT IV, nicht kurabel
- **Vortherapie** mit EDP und Mitotane (außer wenn abgelehnt)
- ECOG 0-2, akzeptable Laborwerte

▪ Wichtigste **Ausschlusskriterien**

- Mitotanespiegel > 2 mg/l (NEU: mit Sponsor-Approval > 5 mg/L) und Mitotane bis < 28 Tage vor Studienbeginn
- Spezifische Abstände zu anderen Therapien (Chemo, Radiatio)
- Blutungsrisiko, Antikoagulation, frische Operationen/Frakturen

Aktueller Stand

Eingeschlossene Patienten	32
Anzahl Patienten gescreened	40
Anzahl Patienten behandelt	32
Anzahl Patienten Studie beendet	28



Einschluss in die Studie bis 30.06. möglich

Bei Relevanz für Sie bitte mit Studienzentren Kontakt aufnehmen

CaboACC-Studie

Kontakte

Matthias Kroiß

LMU

matthias.kroiss@
med.uni-muenchen.de
089 4400-52221

Jacqueline Putz

LMU

zet@med.uni-muenchen.de
089 4400-52414

Martin Fassnacht

UKW

Fassnacht_M@ukw.de
0931 201-39200

Miriam Reuter, Michaela Haaf

UKW

Reuter_M1@ukw.de
0931 201-39717



Zusammenfassung

- Studien sind essentiell für klinischen Fortschritt
- Bei seltenen Erkrankungen sollten möglichst alle Patienten in Registerstudien behandelt werden
- Beim Nebennierenkarzinom besteht erheblicher Bedarf an verbesserter Diagnostik und neuen Therapien
- **Es ist wichtig, dass Patienten und Angehörige auf Geldgeber und Industrie einwirken, um die Wahrscheinlichkeit klinischer Studien zu steigern!**
- Eine Reduktion der Bürokratie ist essentiell, damit Akademiker weiter klinische Studien machen können.