

Erlangen, 24.10.2009

**Lungenkarzinom:
Hausärzte und Experten
im Dialog**



**Lungentumorzentrum
Nürnberg**

**Was können wir heute
therapeutisch erreichen?
- mit der systemischen Therapie -**

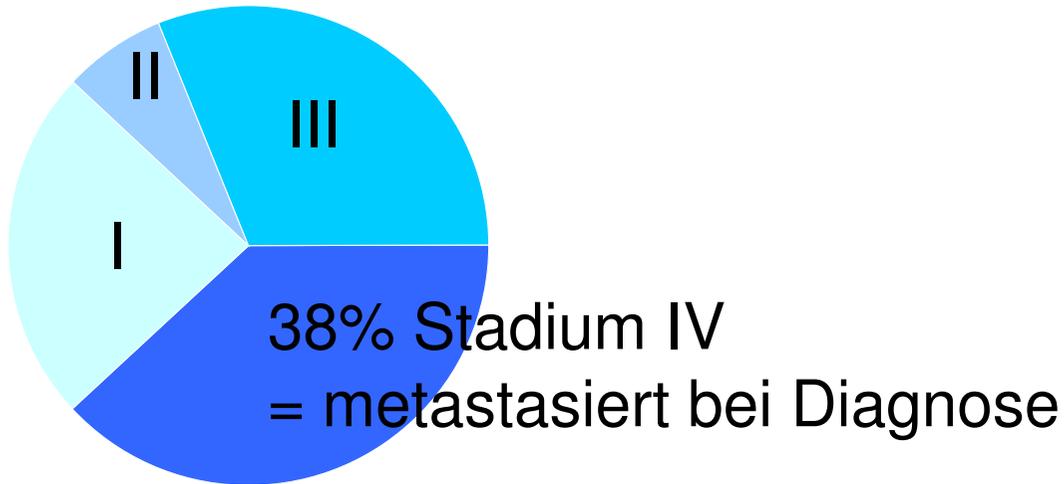
**PD Dr. med. W.M. Brückl
Nürnberg**

Fragen zur Chemotherapie beim metastasierten NSCLC:

- Bringt sie denn überhaupt etwas?
- Wie ist es bei alten / sehr kranken Patienten?
- Welchen Stellenwert haben die „neuen“ Substanzen?
- Was tun, wenn der Patient auf die Chemotherapie nicht anspricht?



Das fortgeschrittene NSCLC



Fry WA, et al. Cancer. 1996;77:1949-1995.



Ziele der palliativen Therapie:

- Symptomlinderung
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung des Überlebens



Was denken die Patienten über Chemotherapie?

Milde vs. Intensive Chemotherapie

| | 1 % Heilung | Überlebens- gewinn 3 Monate | Symptom- linderung |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------|-----------------------|
| Onkologie- Schwestern | 39/13 | 25/6 | 26/6 |
| Allgemein-Ärzte | 44/12 | 27/3 | 21/2 |
| Strahlen- therapeuten | 27/4 | 13/0 | 2/0 |
| Internistische Onkologen | 52/20 | 45/10 | 12/7 |
| Patienten | 67/53 | 53/42 | 59/43 |

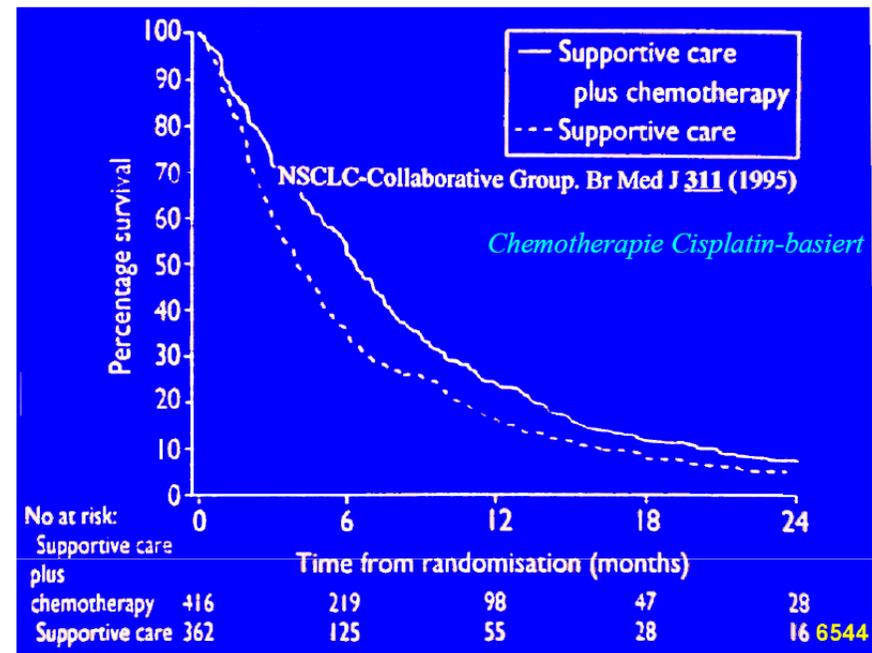
Slevin ML ea. BMJ 300 (1990)

6506



Metaanalyse: Chemotherapie versus BSC

52 randomisierte Studien,
N=9.387 Patienten
davon 778 Pat. in Vergleichsstudien
mit platinhaltiger Chemotherapie
wurden ausgewertet



BMJ 1995; 311:899 - 909

Fazit:

Reduktion des Mortalitäts-Risikos um 27%

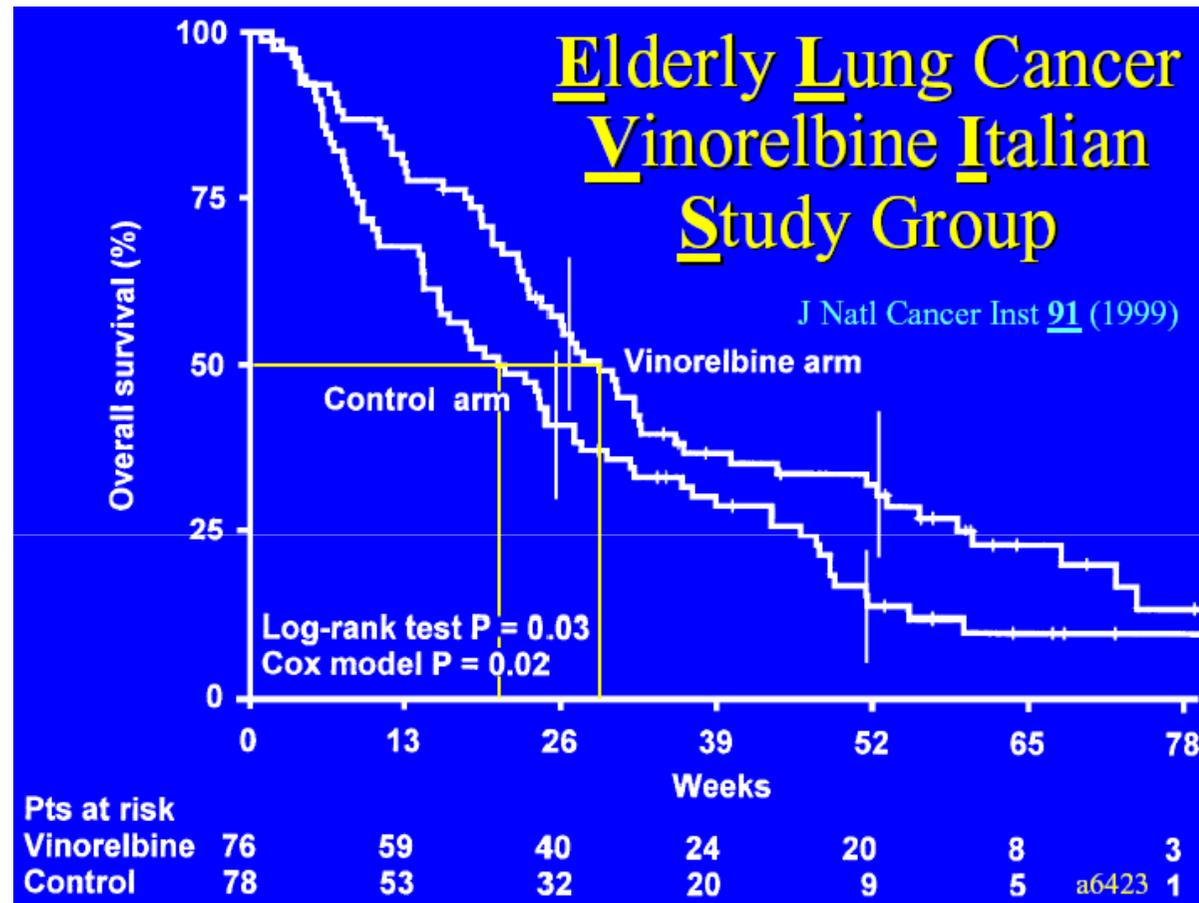
Absolute Verlängerung der Überlebenszeit nach 1 Jahr um 10%

Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,5 Monate (6 vs. 8 Monate)

Signifikante Reduktion der führenden Symptome



Auch ältere Patienten profitieren von der Chemotherapie



medianes Überleben: 7 vs 5 Monate

Phase III

N=191 Patienten geplant, **alle über 70 Jahre**

Studie nach 160 Pat. abgebrochen!



Vergleich von 4 Kombinationen Chemotherapien

Phase III Studie: Vergleich

Schiller et al. NEJM 2002

europäischer Standard

(Cisplatin / Gemcitabin)

versus

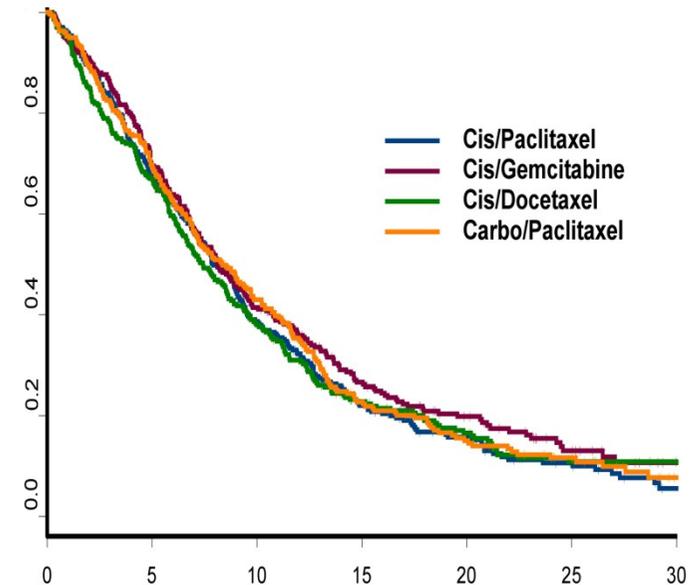
amerikanischer Standard

(Carboplatin / Paclitaxel)

sowie 2 weitere Kombinationen

⇒ Ergebnis: kein sign. Unterschied in der Effektivität!

Gesamtüberleben (OS)



| | CIS/PAC | CIS/DOC | CIS/GEM | CARBO/PAC |
|---------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| N= | 288 | 289 | 288 | 290 |
| Ansprechen | 21 | 17 | 22 | 16 |
| Progress.frei | 3,4 m | 3,7 m | 4,2 m | 3,1 |
| Überleben | 7,8 m | 7,4 m | 8,1 m | 7,9 m |

Unterschiede in den Toxizitäten

Toxizitäten der Therapiearme der Phase III-Studie von *Schiller et al., NEJM 2002*
Angaben in %

| | Toxizitäten | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| | Cisplatin/ Paclitaxel (n = 300) | Cisplatin/ Gemcitabin (n = 293) | Cisplatin Docetaxel (n = 297) | Carboplatin/ Paclitaxel (n = 293) |
| Neutropenie °4 | 57 | 39 | 48 | 43 |
| Thrombopenie °4 | 2 | 28 ^a | 1 | 1 |
| Übelkeit °3 | 25 | 37 | 24 | 9 ^a |
| Neuropathie °3 | 5 | 9 | 5 | 10 |
| Febrile Neutropenie °3/4 | 14 | 3 ^a | 10 | 4 ^a |
| Nephrotoxizität > °3 | 3 | 9 ^a | 3 | 1 |
| Gesamttoxizitäten > °3 | 73 | 72 | 67 | 57 ^a |

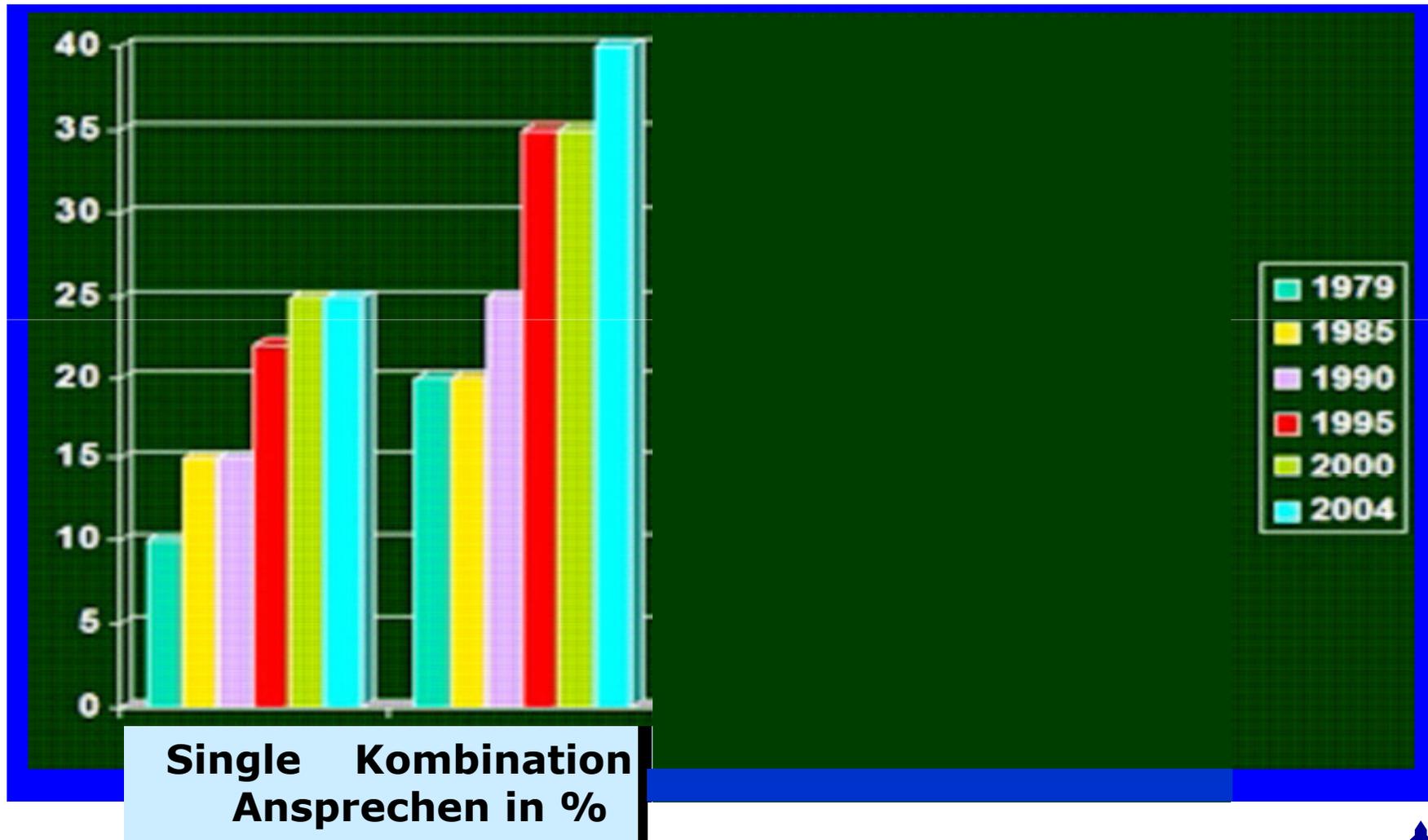
^a Unterschiede gegenüber Cisplatin/Paclitaxel signifikant.

Schiller et al. NEJM 2002



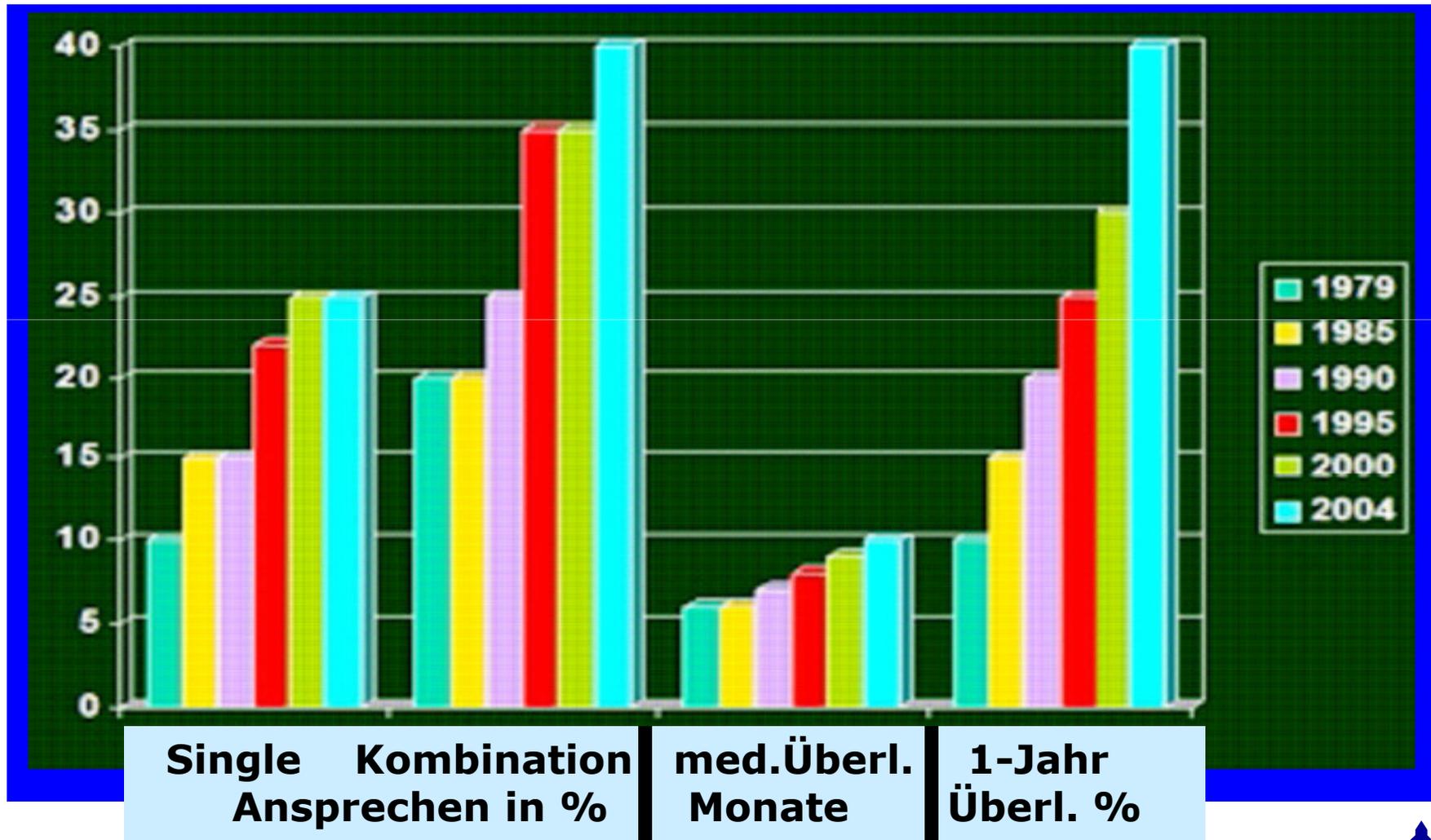
Verbesserung des Überlebens über die Zeit

Veränderung der Ansprechraten und des Überlebens beim fortgeschrittenen NSCLC



Verbesserung des Überlebens über die Zeit

Veränderung der Ansprechraten und des Überlebens beim fortgeschrittenen NSCLC bis 2004



Weiterentwicklung seit 2004

Neue zugelassene Medikamente in Abhängigkeit von:

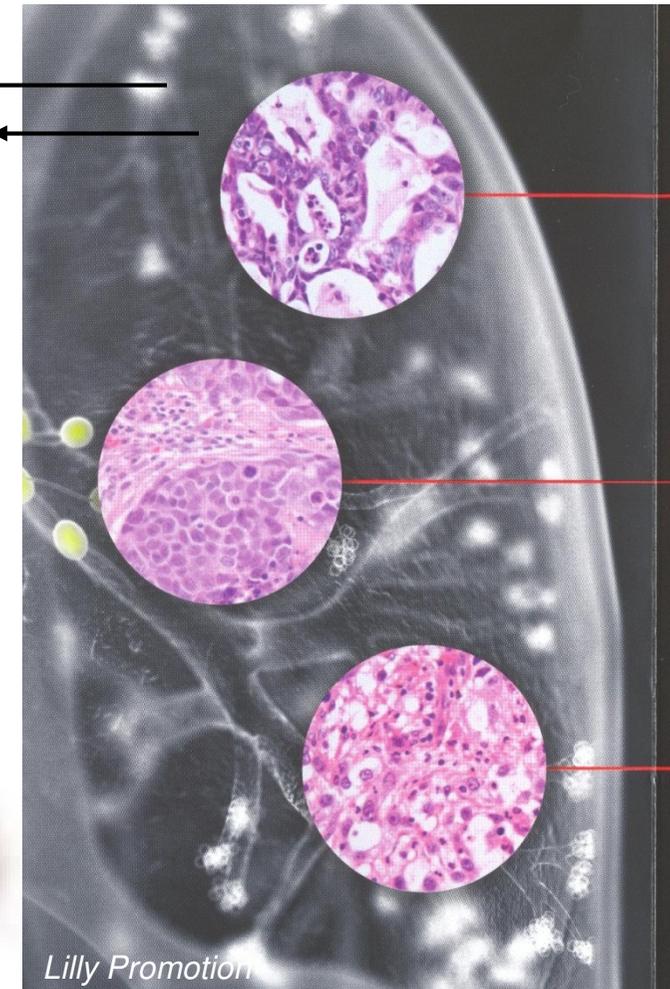
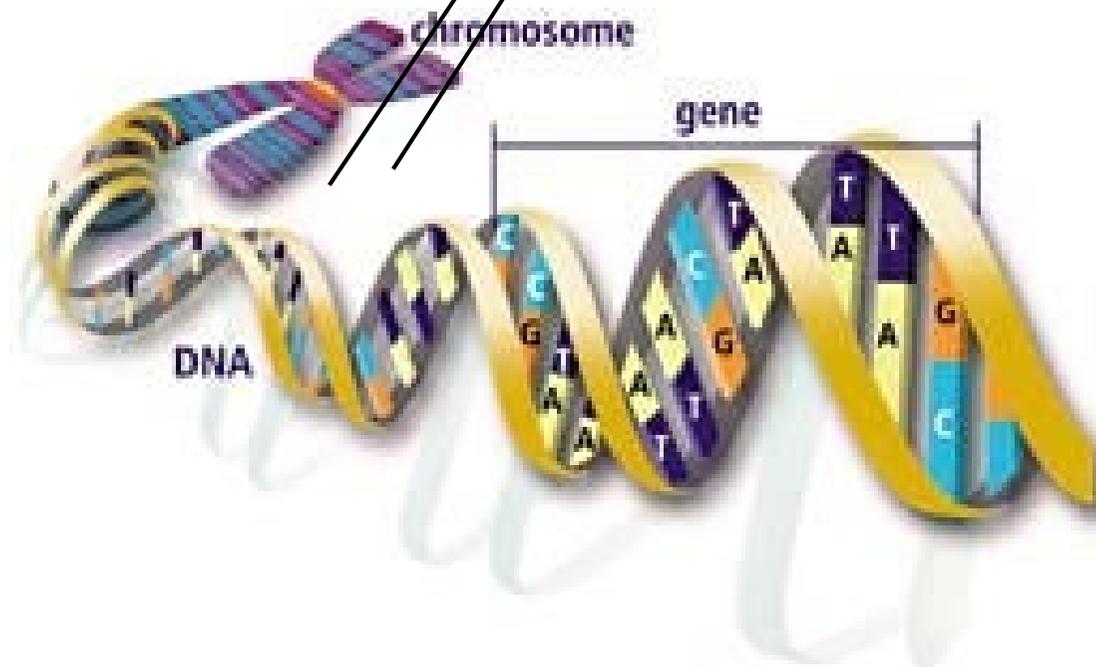
- **Histologie**
- **Genetik**

Pemetrexed Alimta®

Bevacizumab Avastin®

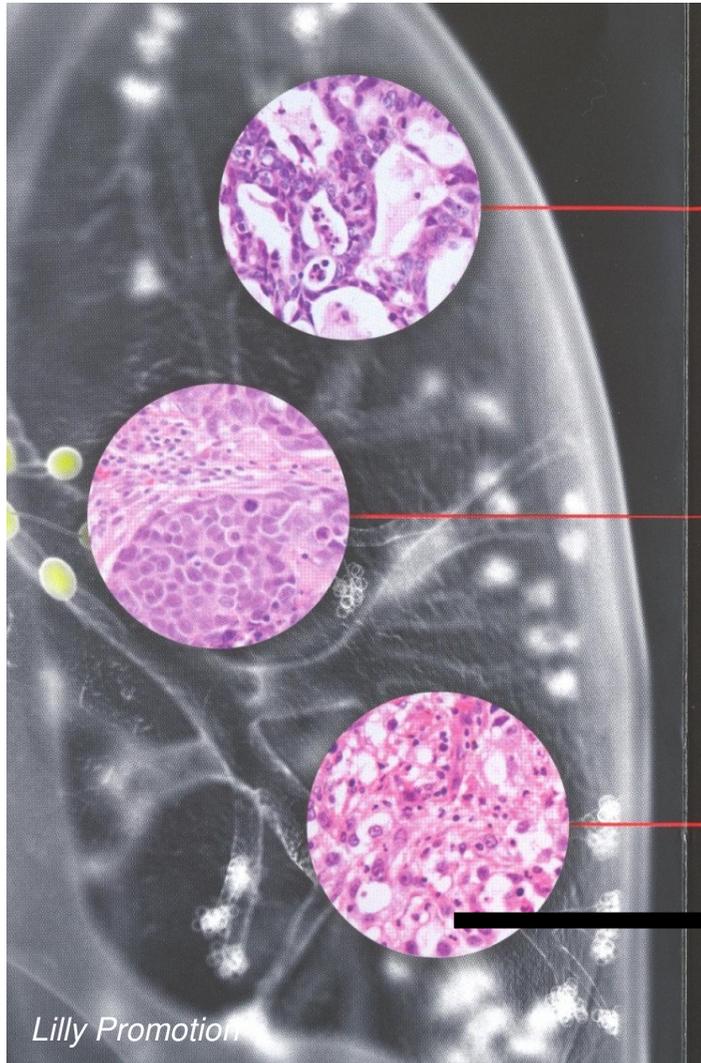
Erlotinib Tarceva®

Gefitinib Iressa®

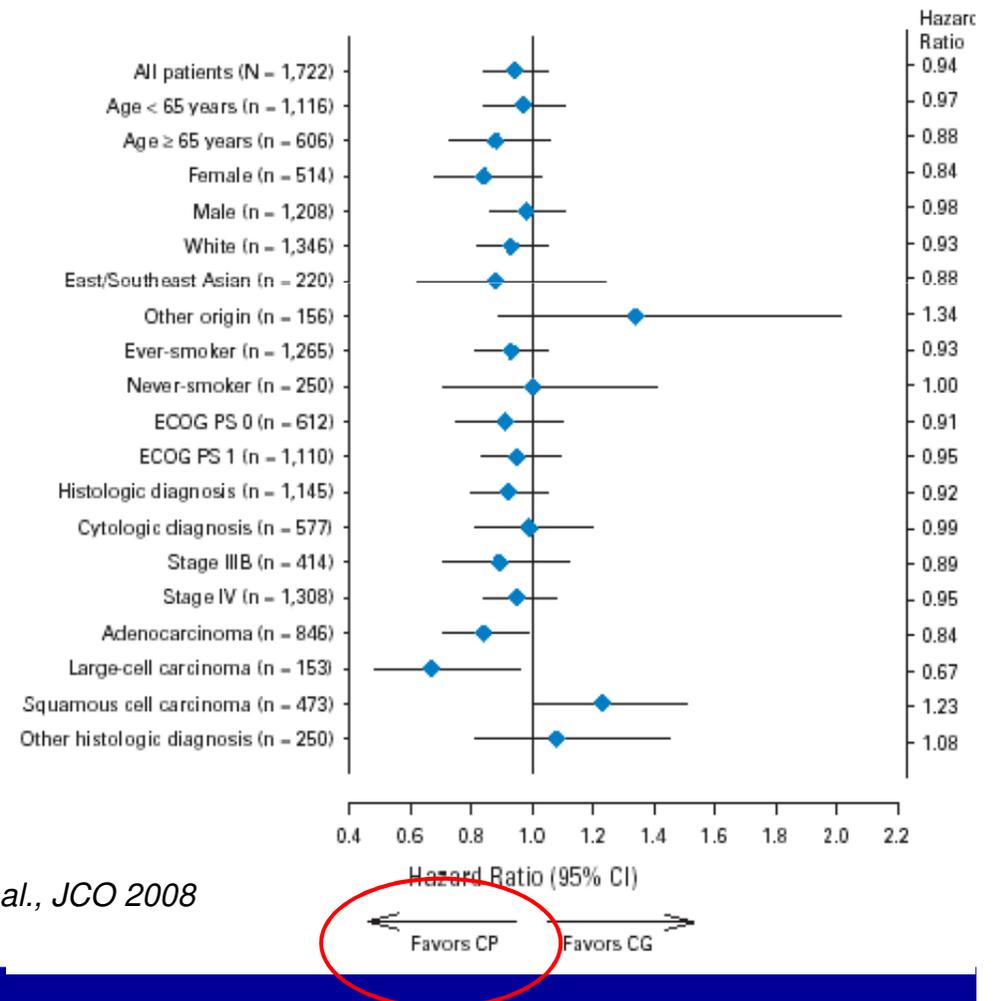


Pemetrexed -> schlechte Wirksamkeit bei Platte

Cisplatin / Gemcitabin vs
Cisplatin / Pemetrexed Phase II
N=1.725 Pat. Stadium IIIB/IV



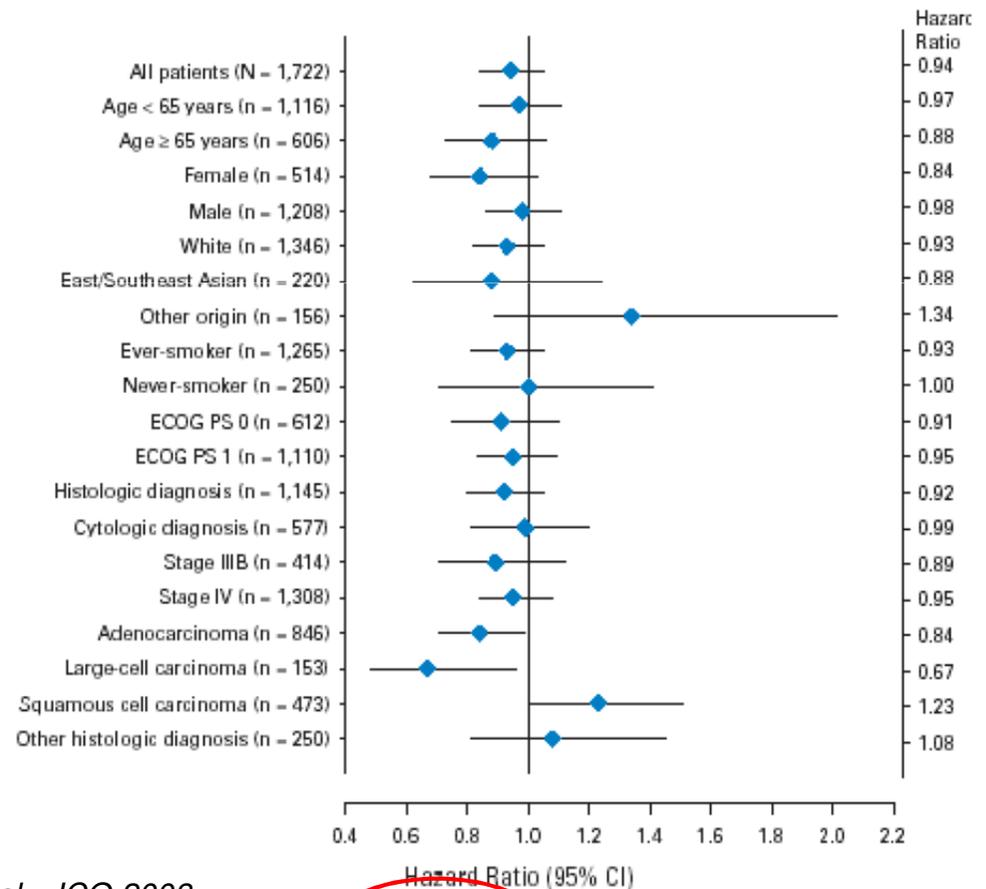
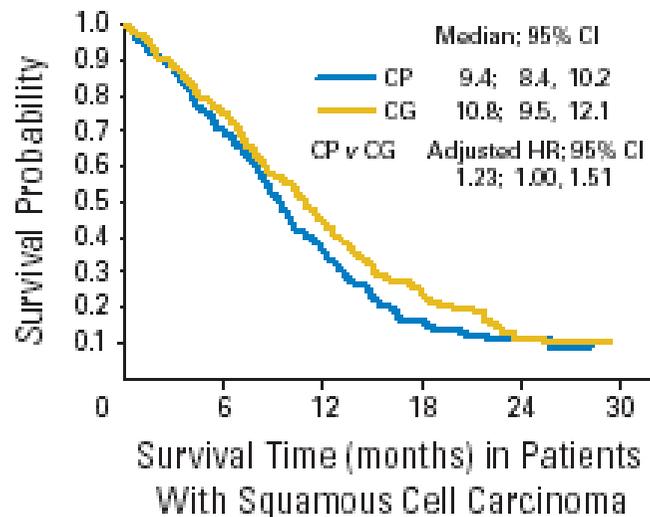
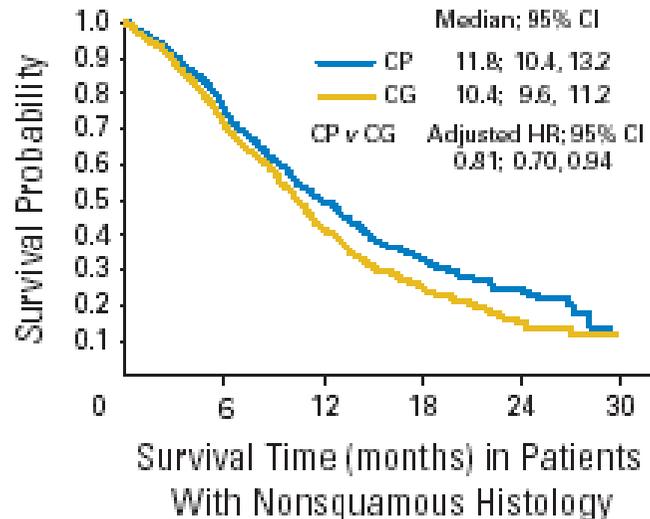
Lilly Promotion



Scagliotti et al., JCO 2008

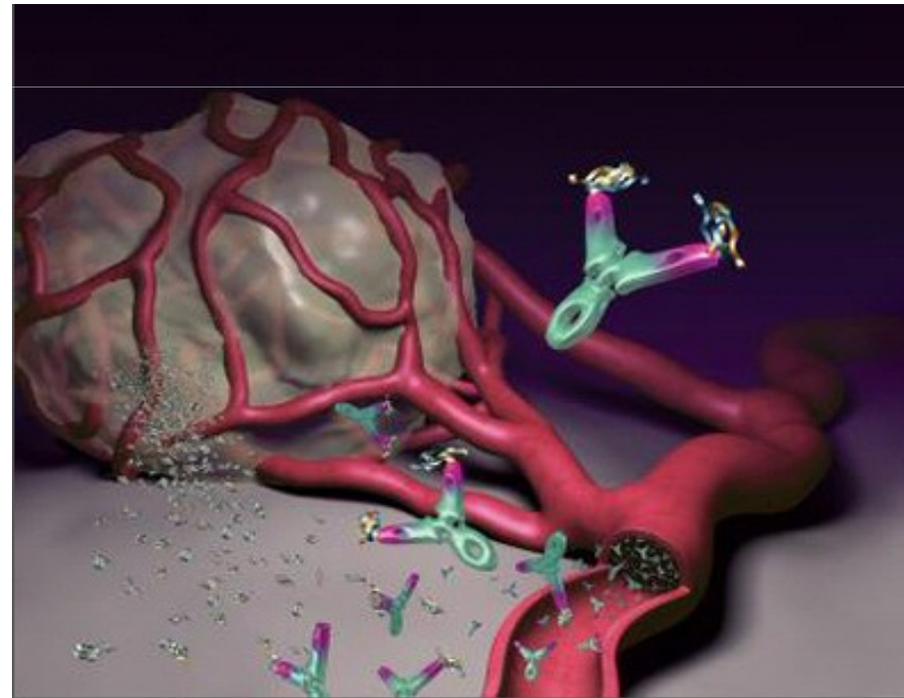
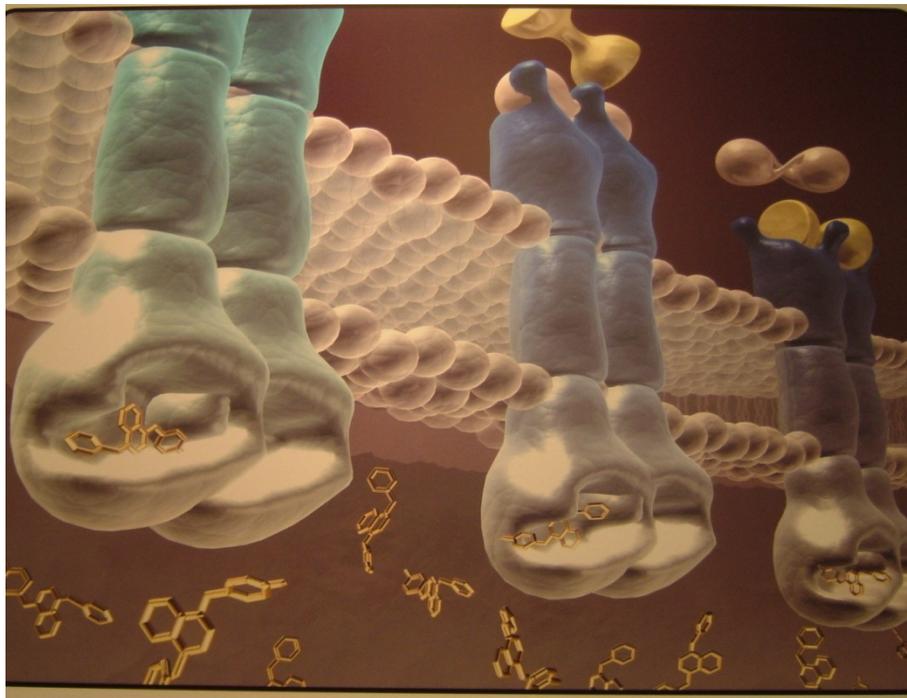
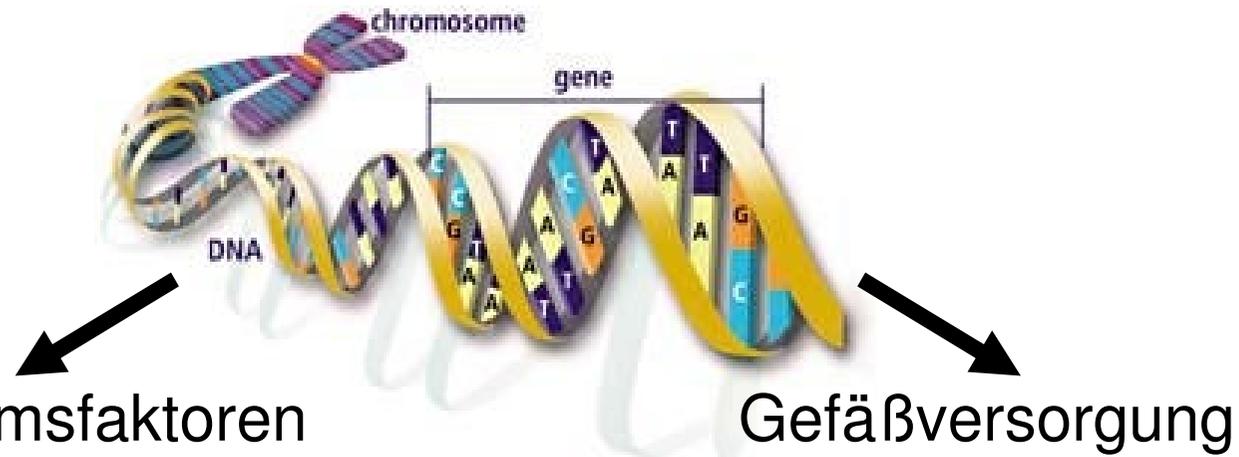
Pemetrexed -> schlechte Wirksamkeit bei Platte

Cisplatin / Gemcitabin vs
Cisplatin / Pemetrexed Phase II
N=1.725 Pat. Stadium IIIB/IV



Scagliotti et al., JCO 2008

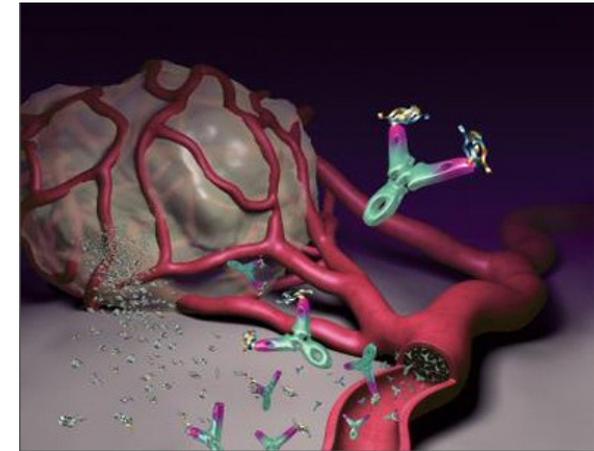
Ziele spezifischer Medikamente



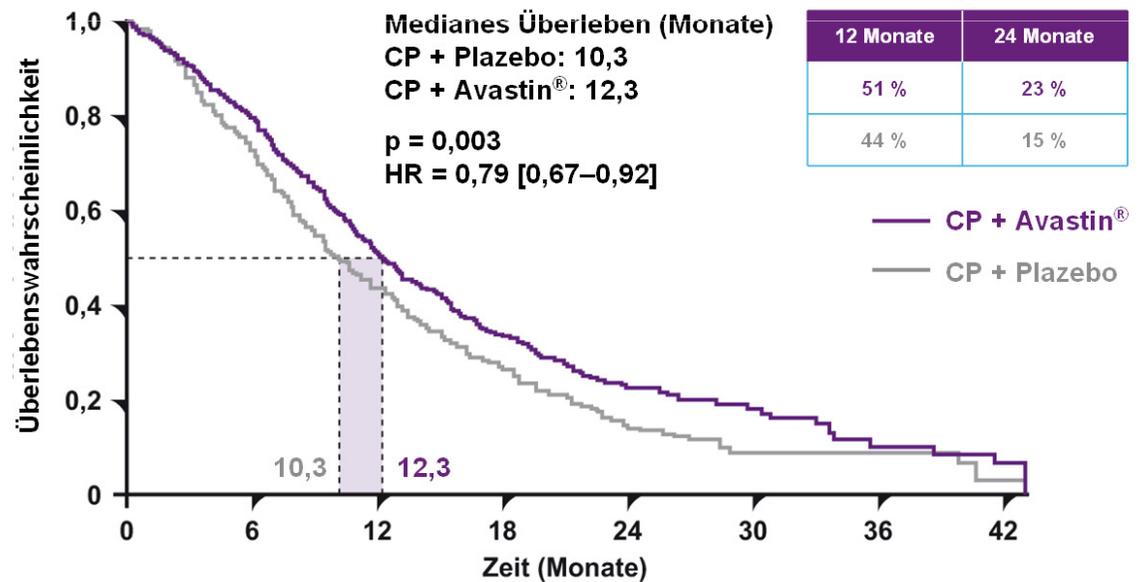
Gefäßversorgung

Vascular Endothelial Growth Factor VEGF - Antikörper

Bevacizumab (Avastin®)



Sandler et al, NEJM 2006
Reck et al. JCO 09
Crino et al., WCLC 09



Wachstumsfaktoren

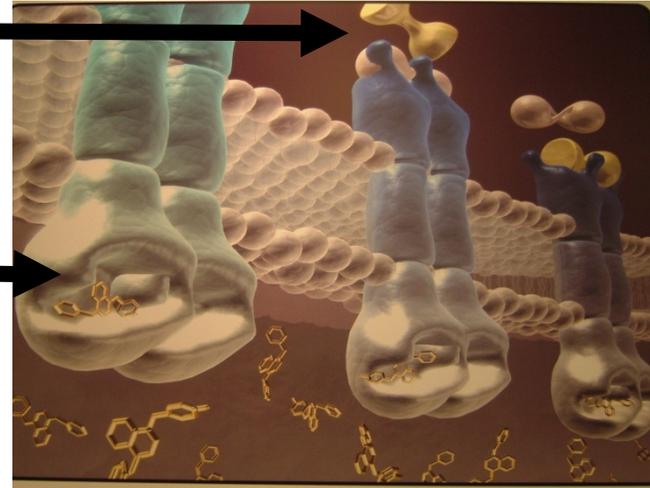
EGF-R Antikörper

Cetuximab (Erbix[®])

Tyrosinkinase-Inhibitor TKI

Erlotinib (Tarceva[®])

Gefitinib (Iressa[®])



Wachstumsfaktoren

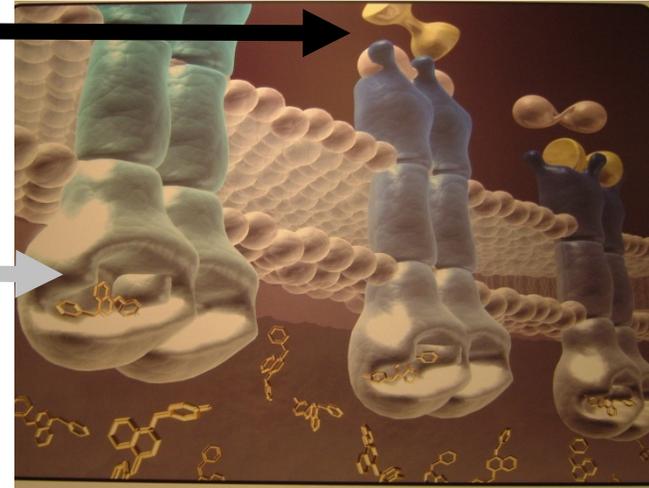
EGF-R Antikörper

Cetuximab (Erbix[®])

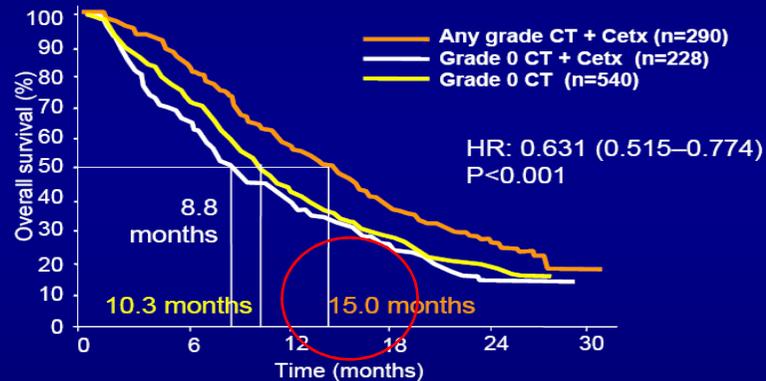
Tyrosinkinase-Inhibitor TKI

Erlotinib (Tarceva[®])

Gefitinib (Iressa[®])



1st line mit Chemo



| First cycle skin rash | n | Median OS (mos) |
|-----------------------|-----|-----------------|
| Gr 1–3 | 290 | 15.0 |
| Gr 2–3 | 120 | 14.7 |

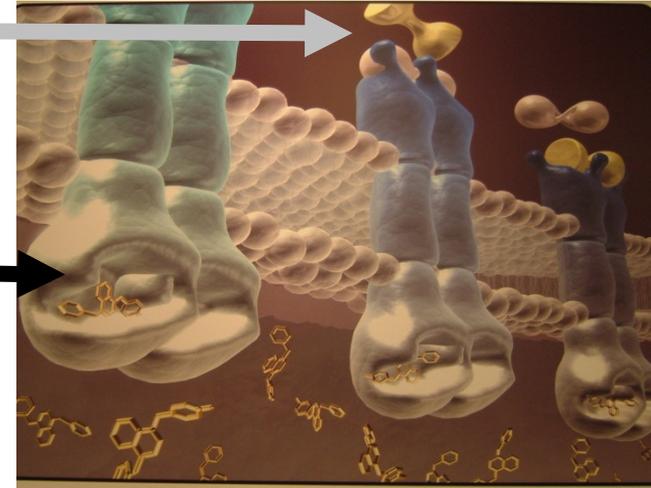
O'Byrne et al., ASCO 09



Wachstumsfaktoren

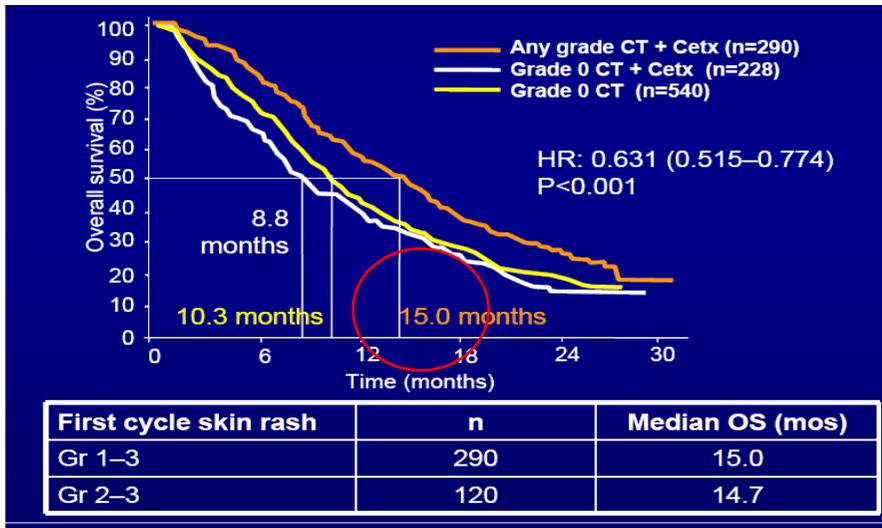
EGF-R Antikörper
 Cetuximab (Erbix[®])

Tyrosinkinase-Inhibitor TKI
 Erlotinib (Tarceva[®])
 Gefitinib (Iressa[®])

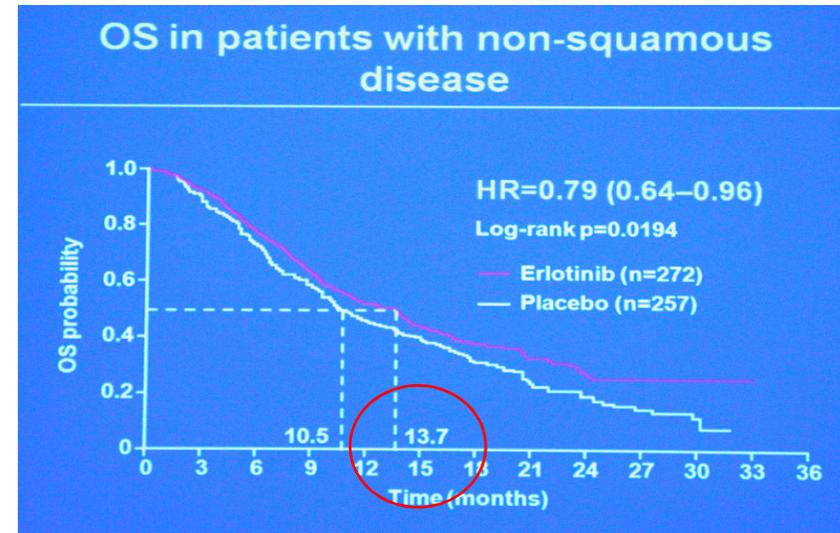


1st line mit Chemo

Erhaltungs-Therapie nach Chemo



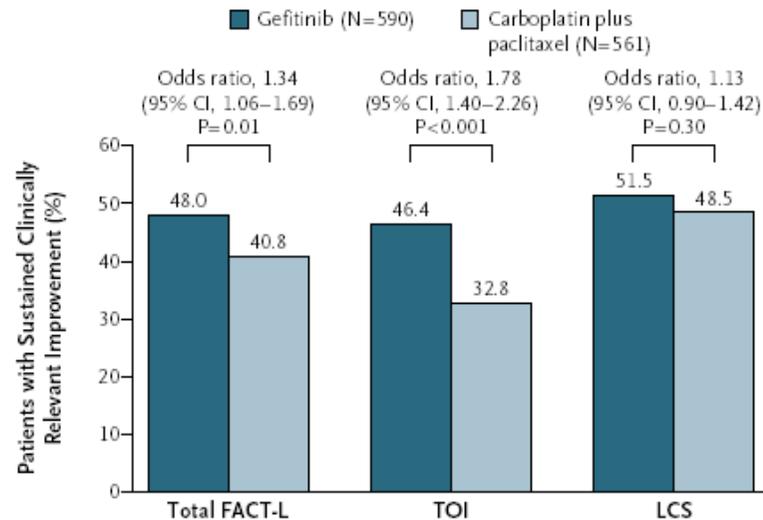
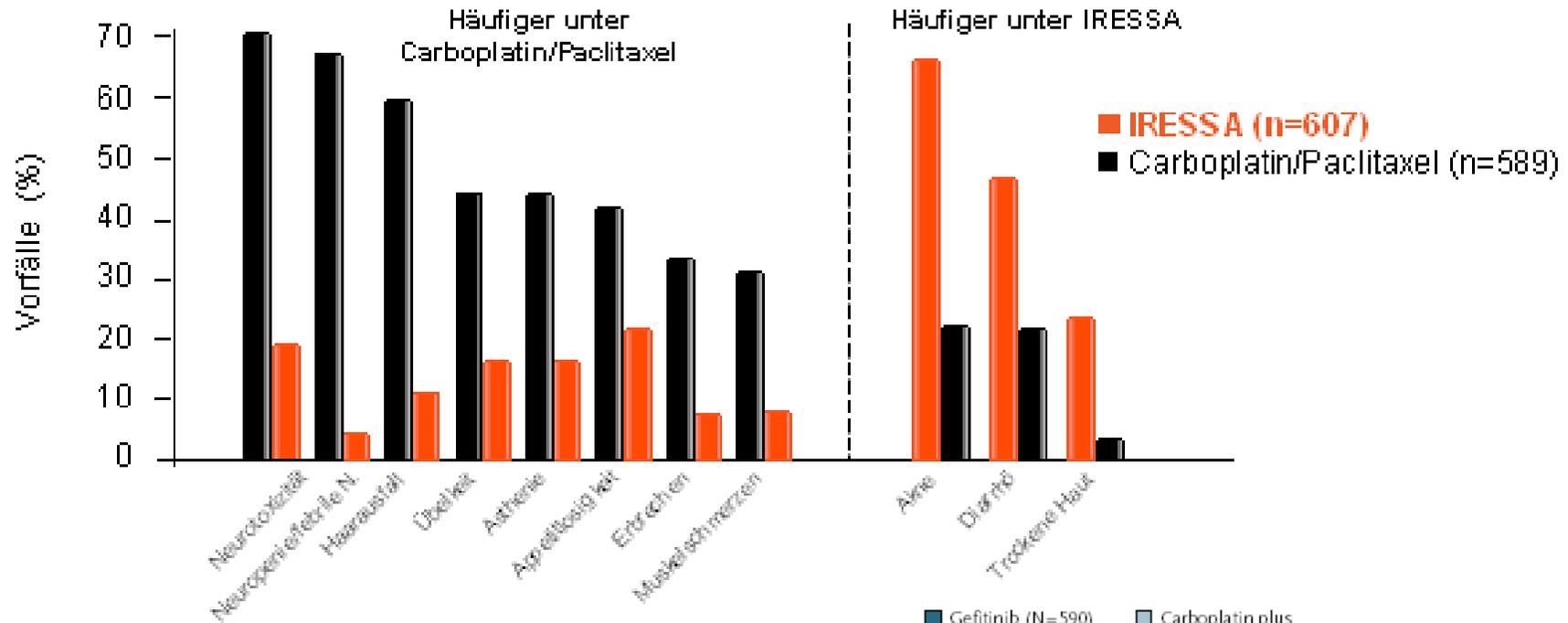
O'Byrne et al., ASCO 09



Cappuzzo et al, WCLC 09



Gefitinib und Toxizität / Lebensqualität



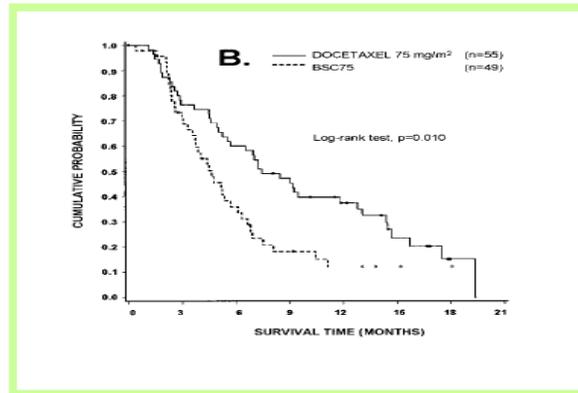
Mok et al., NEJM 2009



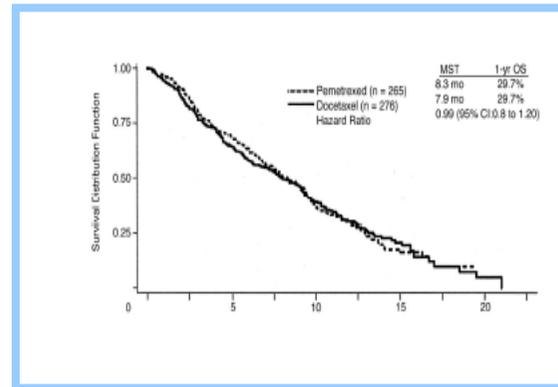
Therapie in der Zweitlinie

Optionen:

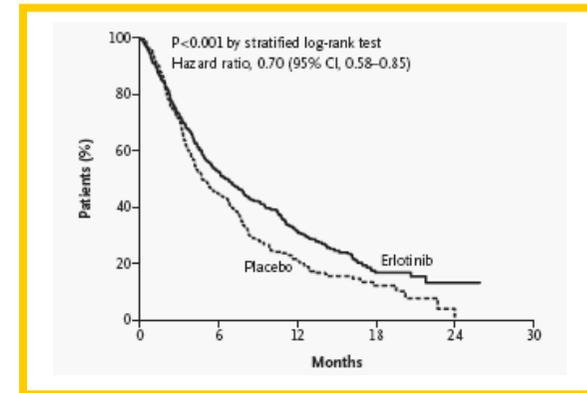
Docetaxel Taxotere® (Doc), Pemetrexed Alimta® (Pem), Erlotinib Tarceva® (Erl)



Shepherd et al.
JCO 2000



Hanna et al.
JCO 2004



Shepherd et al.
NEJM 2005

| | Beob. | Doc. | Doc. | Pem. | Beob. | Erl. |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ansprechen | - | 7% | 8,8 % | 9,1 % | <1 | 8,9% |
| Tumorkontrolle | - | 50% | | | | 44% |
| 1-Jahres Überleben | 11% | 37% | 29,7% | 29,7% | 21% | 31% |
| Gesamtüberleben | 4,6 m | 7,0 m | 7,9 m | 8,3 m | 4,7 m | 6,7 m |



Klinischer Benefit

| | Docetaxel (in %) | BSC (in %) | P |
|------------------------------|----------------------------|----------------------|------|
| Morphin | 32 | 49 | .01 |
| übrige Analgetika | 39 | 55 | .03 |
| Tumor bedingte Medikation | 30 | 49 | <.01 |
| Gewichtsverlust (> 10%) | 10 | 15 | .07 |

Shepherd et al., JCO 2000



Fragen zur Chemotherapie beim metastasierten NSCLC:

- Bringt sie denn überhaupt etwas?
=> ja
- Wie ist es bei alten / sehr kranken Patienten?
=> auch hier z.T. gut möglich
- Welchen Stellenwert haben die „neuen“ Substanzen?
=> erweitern die Möglichkeiten der Behandlung, z.T. werden sie die herkömmliche Chemotherapie ersetzen
- Was tun, wenn der Patient auf die Chemotherapie nicht anspricht?
=> Möglichkeit der 2. 3. und 4. Linien Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Lebensqualität



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Dr. Kraus, Prof. Stein,
Chirurgen

Prof. Ficker, PD Dr. Brückl, Dr. Würflein,
Internisten

Dr. Birkenhake
Radioonkologe

