

**Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung der Projektgruppe  
Lungenkarzinom des Tumorzentrums Erlangen/Nürnberg**

**16. Juni 2007, Nürnberg**

## ***Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom***

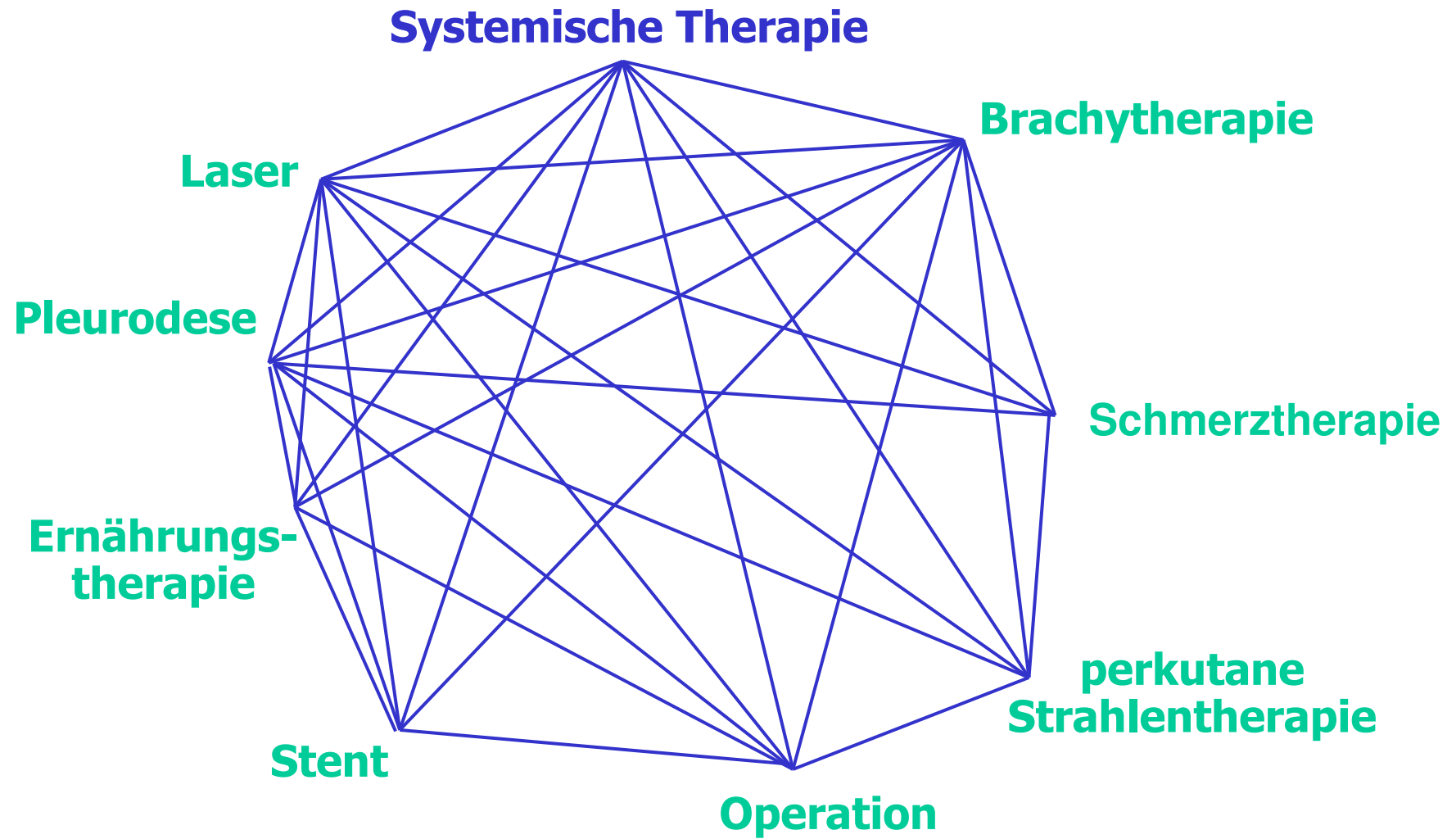
# **Die Rolle der systemischen Therapie in der palliativen Situation**

**Dr. med. Th. H. Fink**

**Pneumologische Onkologie**

**Medizinische Klinik 3**

**Klinikum Nürnberg**



**NSCLC Stadium IV / wetIIIB**

**NSCLC Stadium IV / wetIIIB**



**zeitnahe** Interventionsbedarf?

**NSCLC Stadium IV / wetIIIB**

**zeitnaher** Interventionsbedarf?

***Ja***

Intervention **rasch** und **vor** Einleitung der systemischen Therapie.  
Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für **alle** Patienten **zeitnah** gewährleistet sein.

# Metaanalyse: Poly-Chemotherapie vs. Best Supportive Care

BMJ 1995; 311:899 - 909

**52 randomisierte Studien, 9387 Patienten**

**778 Pat. in Vergleichsstudien mit platinhaltiger Chemotherapie**

## **Fazit:**

- **Platinhaltige Kombinationen zum damaligen Zeitpunkt Standard**
- **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**

# Chemotherapie vs. BSC im Stadium IIIB/IV NSCLC – Big Lung Trial (BLT)

Spiro et al., Thorax 2004

725 Patienten, Medianes Alter 65 Jahre, 80% PS 0-1

	<b>Arm A</b>	<b>Arm B</b>
Therapie	Keine Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie x 3
Tox. Myelosupp. 3/4		14 %
Tox. Nausea/Vom. 3/4		4 %
Therapiebed. Tod		5 %
Med. ÜZ	5,7 Mo	8,0 Mo HR 0.77 p=0.0006

Kein sign. Unterschied bzgl. QoL, Kosteneffektiv

# „Alt vs. Neu“

Therapie	Autor	N	MÜL (mo)	1(2)-JÜR (mo)
<b>Doce/Cb</b> <b>vs.</b> <b>MIC o. MVP</b>	<b>Booton</b> <b>et al. 2006</b>	<b>433</b>	<b>9,5</b>  <b>8,7</b>	<b>39 (13)</b>  <b>35 (13)</b>
<b>Gem/Cb</b> <b>vs.</b> <b>MIC</b>	<b>Rudd</b> <b>et al. 2002</b>	<b>442</b>	<b>10,0*</b>  <b>7,6</b>	<b>40 (12)</b>  <b>30 (6)</b>

\* p < 0,05

Kombinationen mit neuen Substanzen sind den alten tendenziell überlegen. Bessere Verträglichkeit?



# Monotherapie vs. Kombination

Therapie	Autor	n	RR (%)	PFS (mo)	MÜL (mo)	1-JÜR (%)
<b>Pac vs. Pac/Cb</b>	<b>Lilenbaum et al. 2002</b>	<b>584</b>	<b>16</b> <b>30</b>		<b>6,5</b> <b>8,5</b>	<b>31</b> <b>36*</b>
<b>Doce vs. Doce/Cis</b>	<b>Georgoulis et al. 2002</b>	<b>307</b>	<b>18</b> <b>33</b>	<b>7</b> <b>8,5</b>	<b>10</b> <b>13</b>	
<b>Gem vs. Gem/Cb</b>	<b>Sederholm et al. 2002</b>	<b>327</b>	<b>12</b> <b>30</b>	<b>4</b> <b>6</b>	<b>9</b> <b>11</b>	<b>32</b> <b>44</b>

\* p < 0,05

Kombination ist tendenziell der Monotherapie überlegen. Verträglichkeit?

# Meta-Analyse von randomisierten Studien, die Cisplatin gegen Carboplatin verglichen haben

Ardizzoni A. et al., ASCO 2006, Abstract 7011

9 Studien, n = 2968 Pat.

## Ergebnisse:

RR: **30%** (Cis) vs. **24%** (Carbo)  $p < 0,001$

Survival: gleich, tendenziell besser für Cisplatin

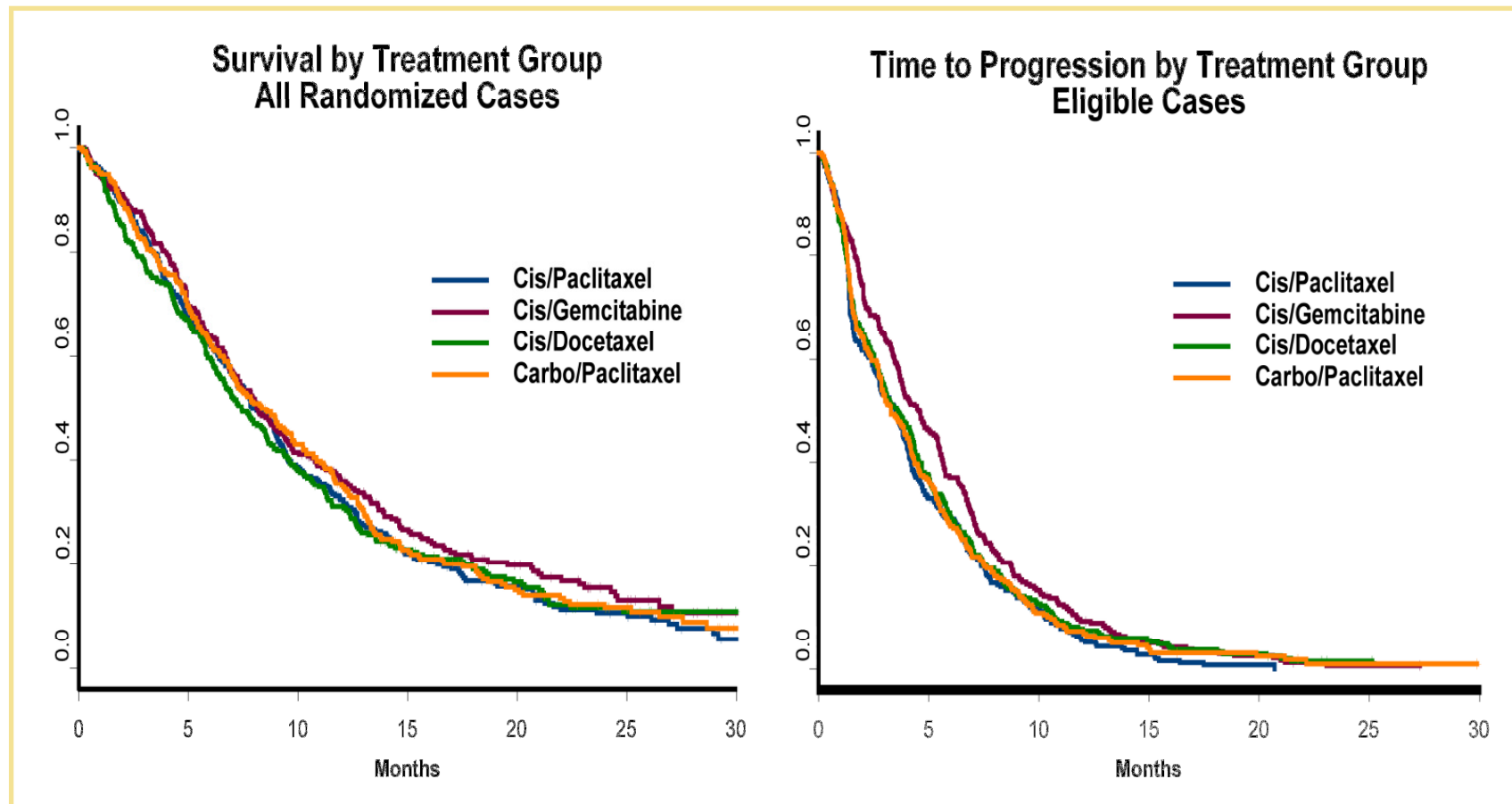
## Subgruppen-Analyse:

Vorteil für Cisplatin bzgl. Overall Survival:

- bei Nicht-Plattenepithel-Karzinomen
- in Kombination mit einer Drittgenerations-Substanz

# E1594: Ergebnisse (4 Arme)

Schiller et al., 2000



# Metaanalyse Gemcitabine

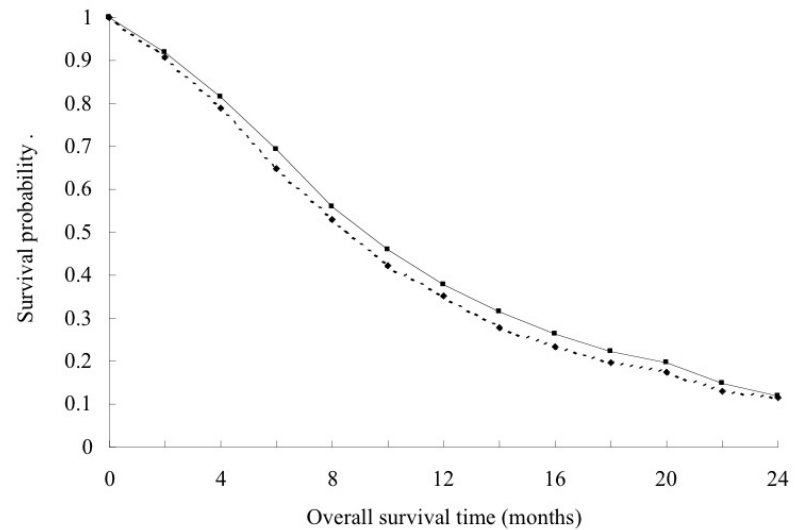
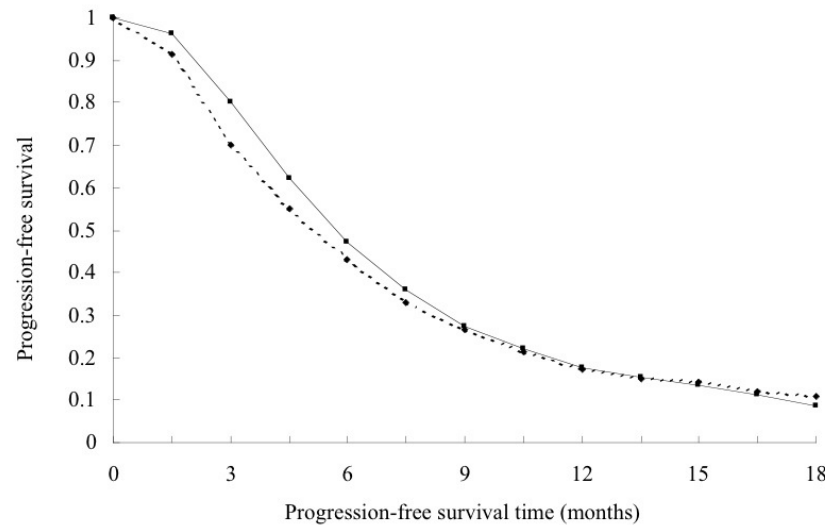
## Le Chevalier et al., Lung Cancer 2005

### Progression-free survival + Overall survival

Gemcitabine/platinum regimens (N=1739)  
Platinum/comparator regimens (N=2510)

—————  
- - - - -

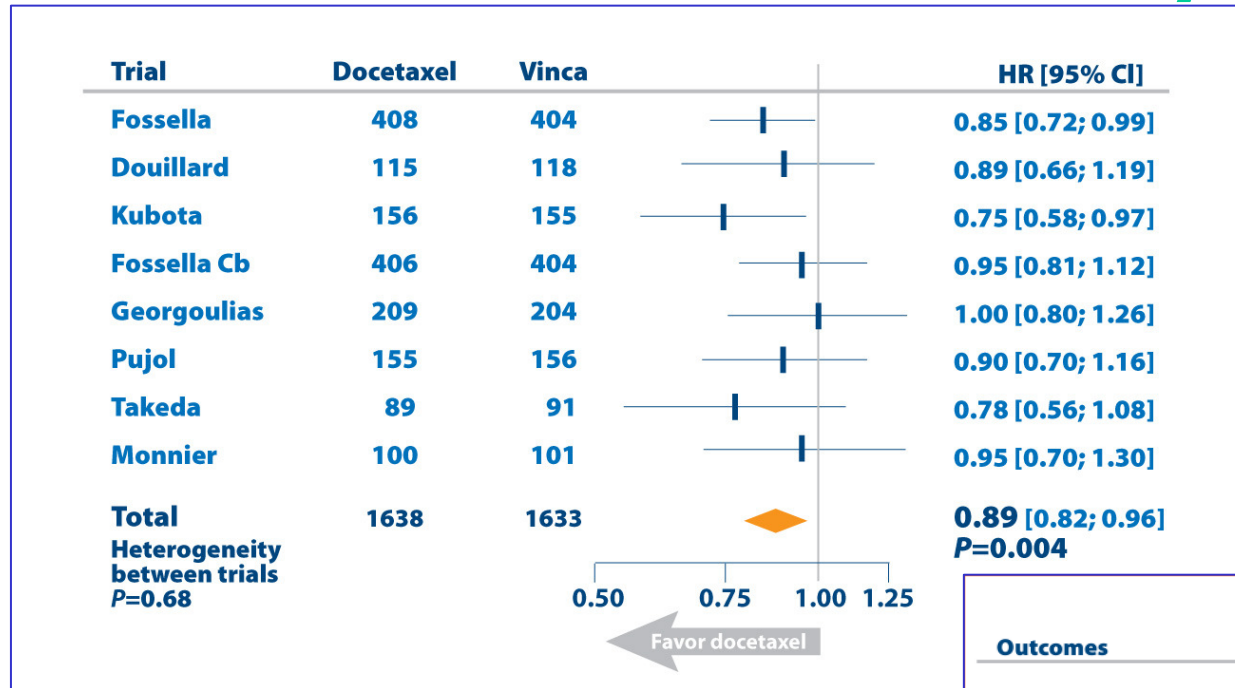
Gemcitabine/platinum regimens (N=1861)  
Platinum/comparator regimens (N=2695)



Effektivität von Gem/Platin im Vergleich zu anderen platinhaltigen Kombinationen

13 Studien, > 4500 Patienten

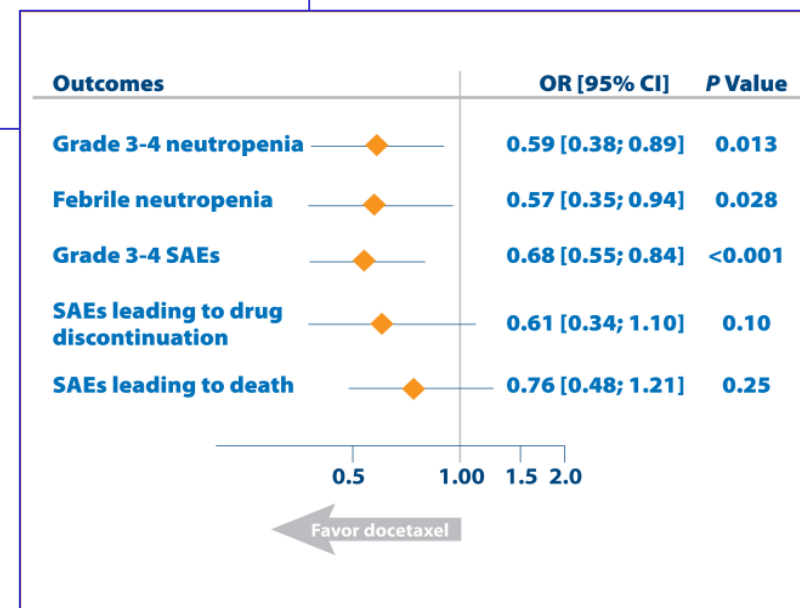
# Metaanalyse Docetaxel: Überleben + Safety



Douillard et al.,  
ASCO 2006,  
Abstract 7034

Vergleich von Docetaxel und  
Vincaalkaloiden (jeweils mono  
oder in Kombination)

7 Studien, 2867 Patienten



# Pem-Carbo vs. Gem-Carbo bei Stadium IIIB/IV NSCLC

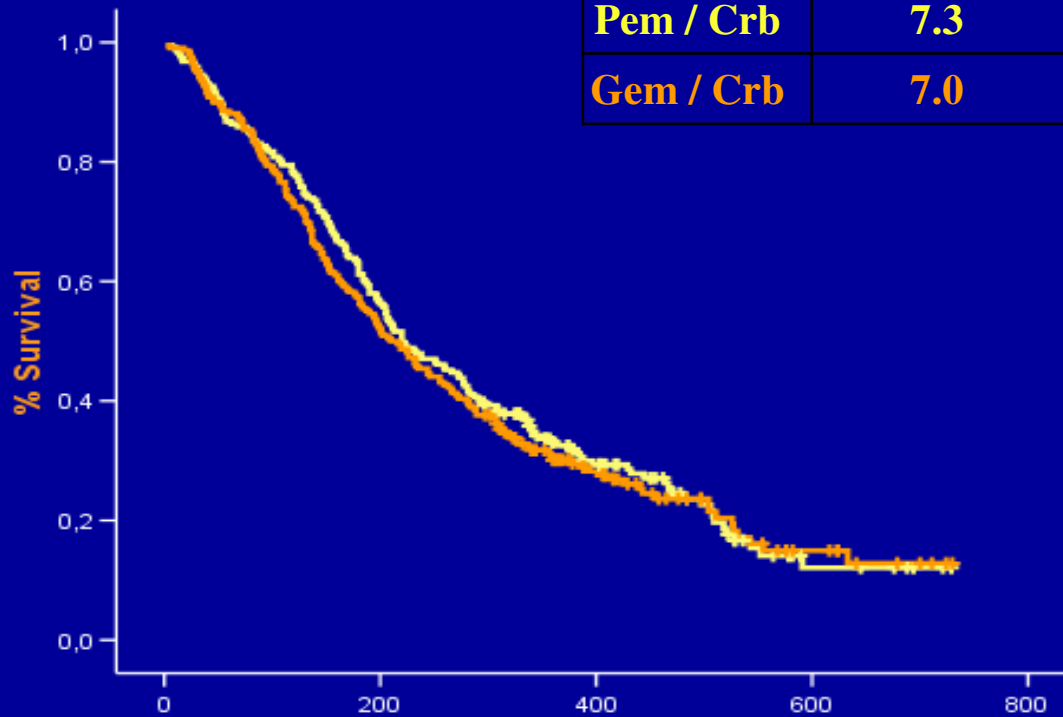
Gronberg et al, ASCO 2007

Arm A n=219	Pem 500 mg/m <sup>2</sup> + Carbo AUC 5 (Tag 1)	Maximal 4 Kurse alle 3 Wochen. Folsäure- und vitamin B12-Supplementierung in beiden Armen
Arm B n=218	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1 & 8) + Carbo AUC 5 (Tag 1)	
Patienten ≥75 Jahren erhielten 75% der Dosis		

# Pem-Carbo vs. Gem-Carbo bei Stadium IIIB/IV NSCLC

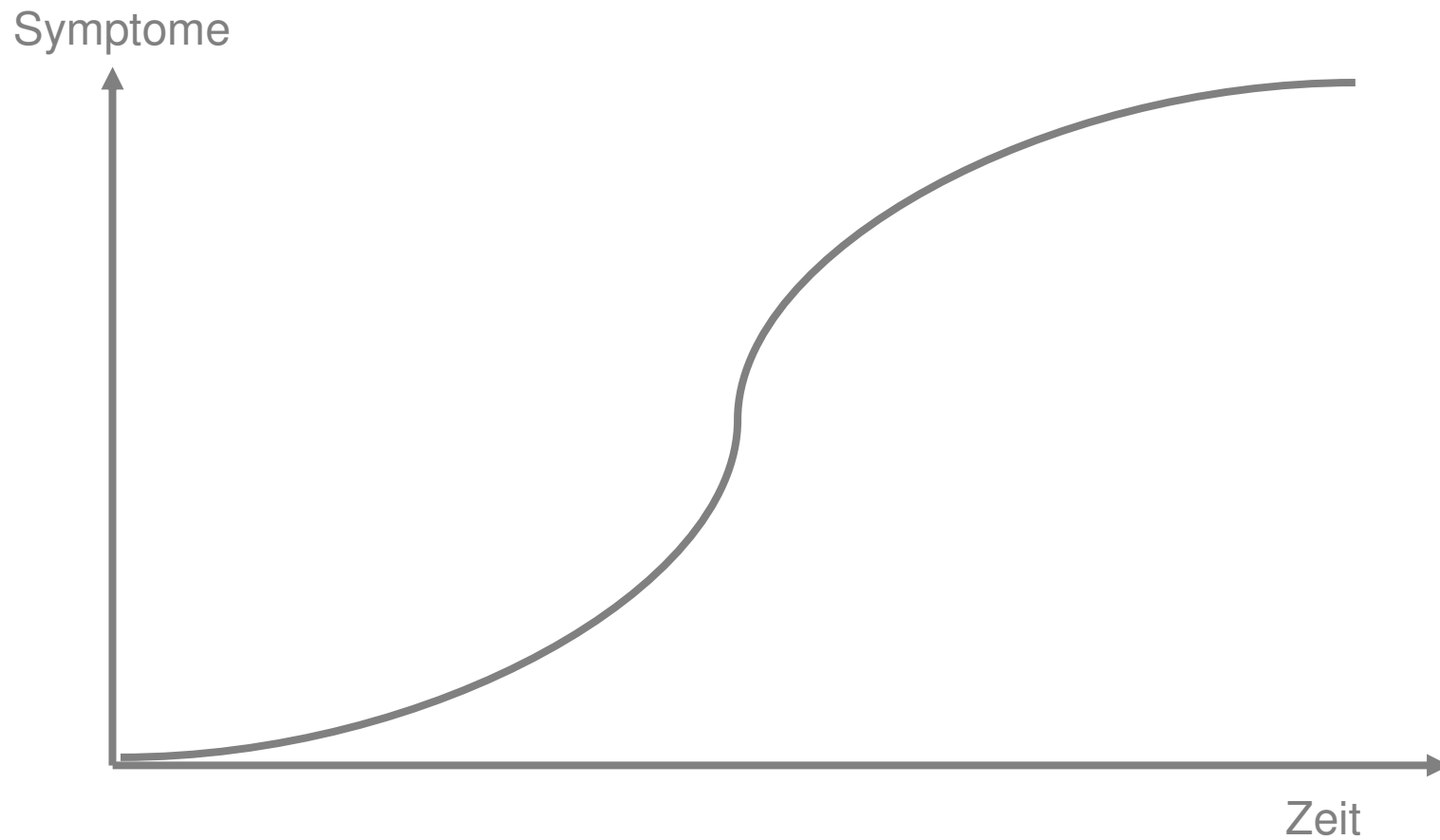
Gronberg et al, ASCO 2007

## Overall survival



	Median OS (Months)	95 % CI	
<b>Pem / Crb</b>	<b>7.3</b>	<b>6.1 – 8.6</b>	
<b>Gem / Crb</b>	<b>7.0</b>	<b>5.8 – 8.2</b>	<b>p = .60</b>

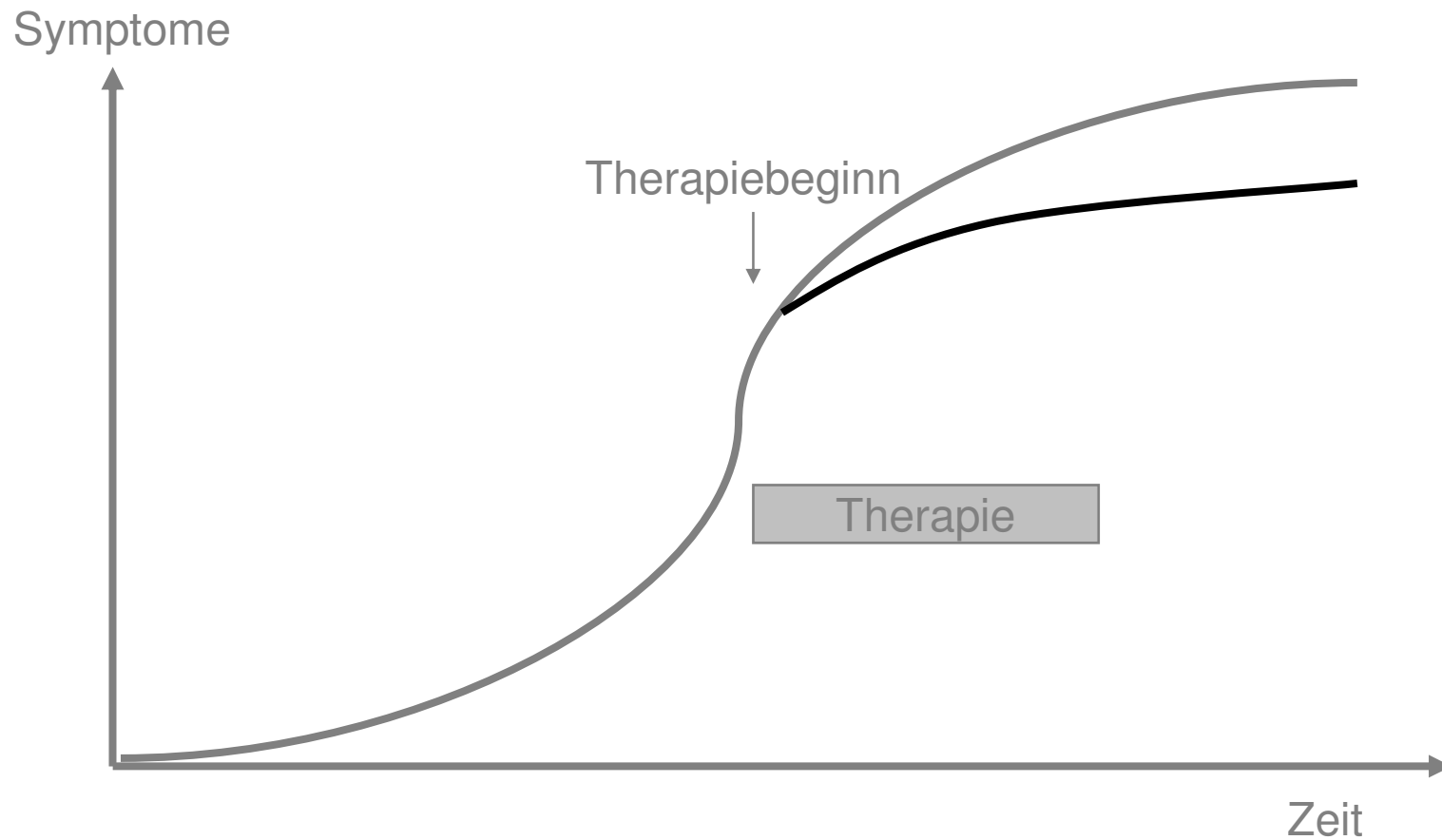
# Zeitpunkt der Therapie





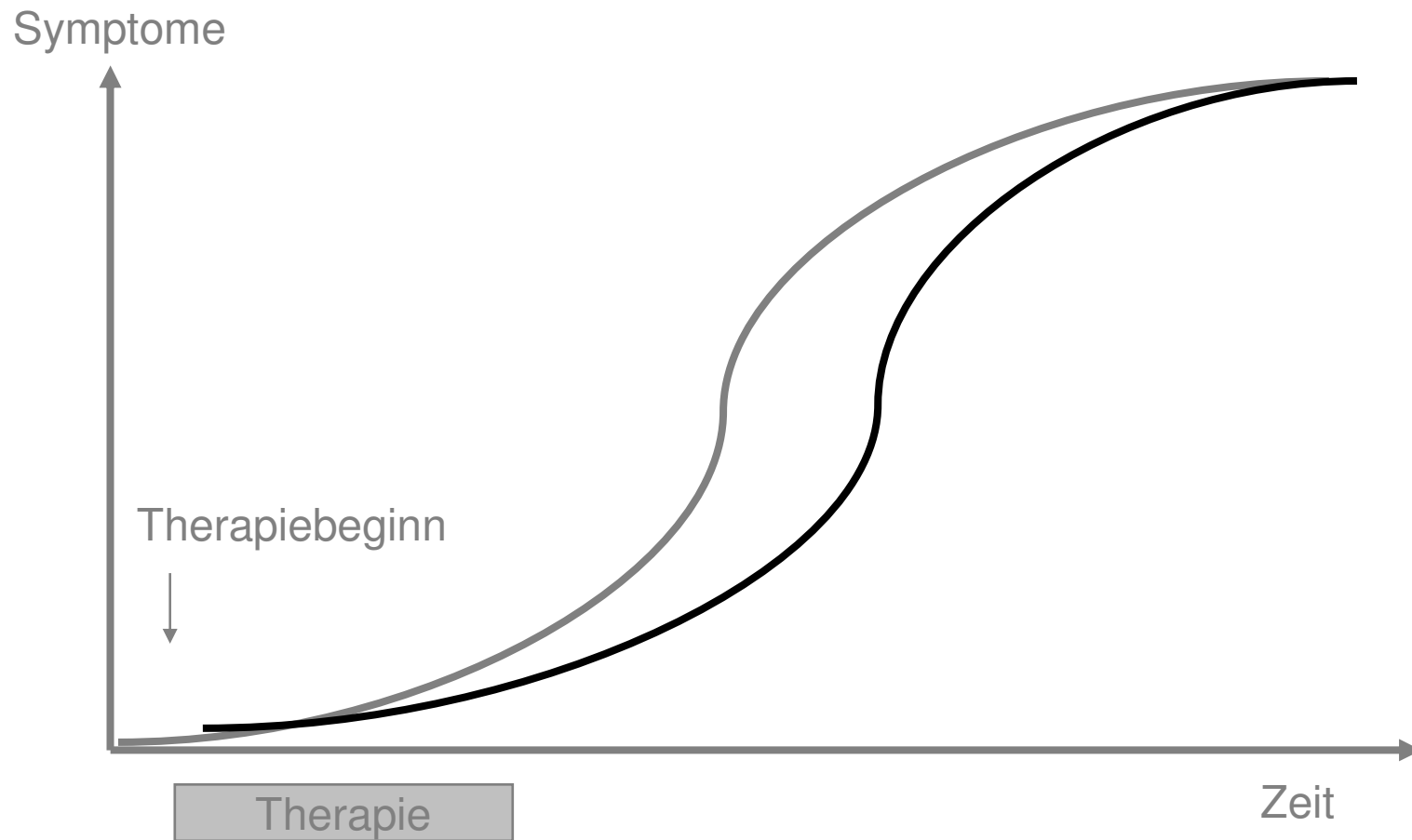
# Zeitpunkt der Therapie

## Klassischer Therapiebeginn



# Zeitpunkt der Therapie

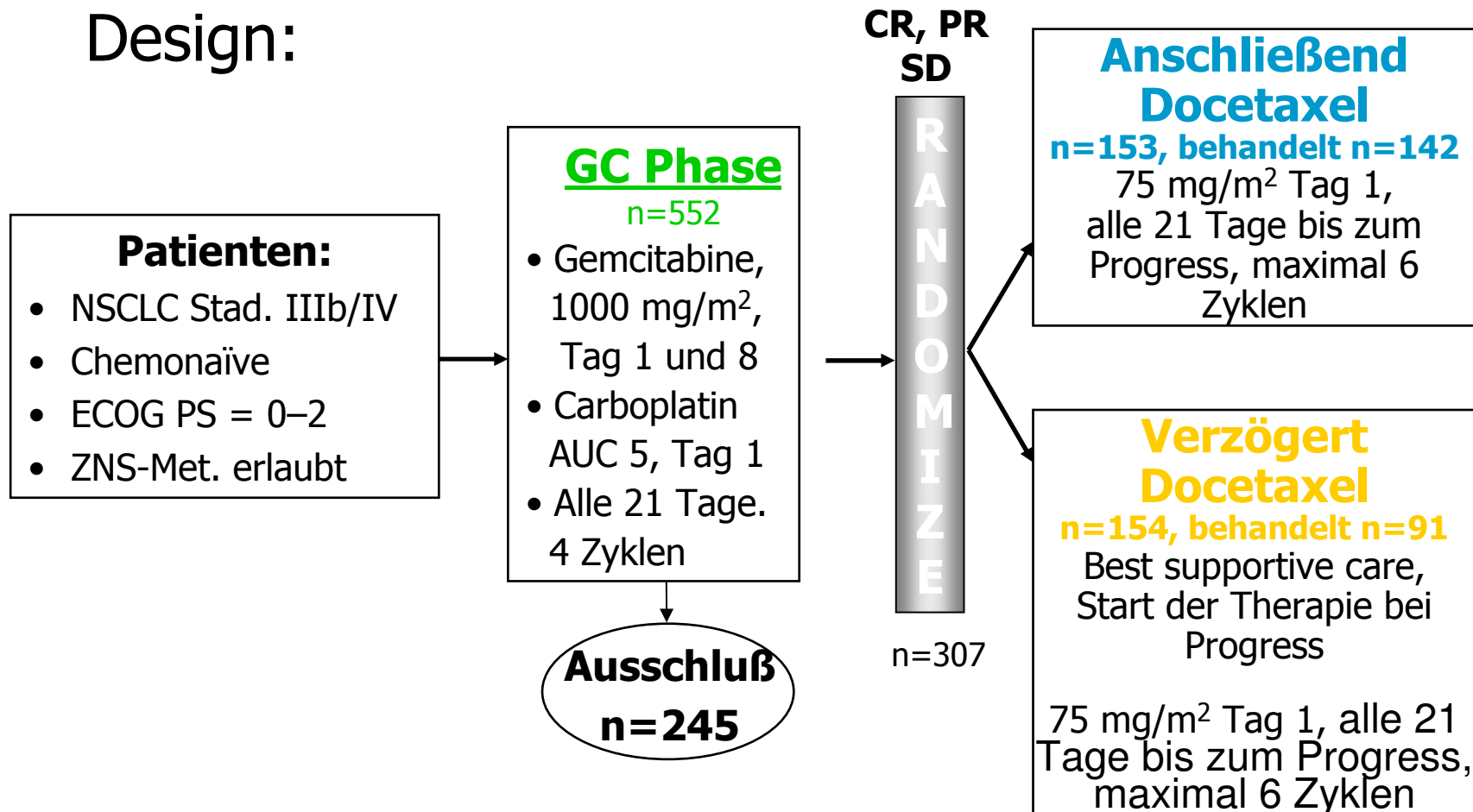
früher Therapiebeginn



# Sofortige vs. Verzögerte Therapie mit Docetaxel nach Gem-Carbo bei fortgeschrittenem NSCLC

Fidias et al, ASCO 2007

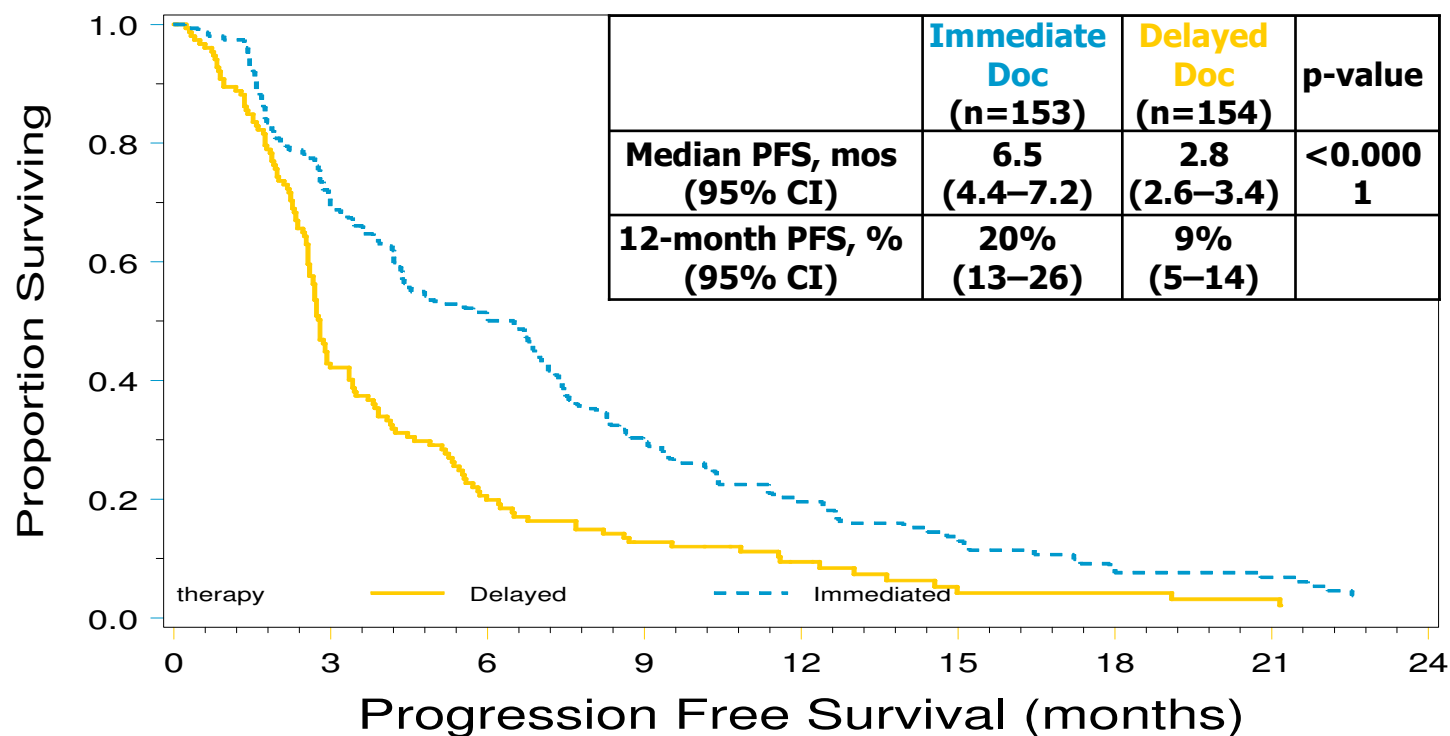
Design:



# Sofortige vs. Verzögerte Therapie mit Docetaxel nach Gem-Carbo bei fortgeschrittenem NSCLC

Fidias et al, ASCO 2007

## Progressions-freies Überleben



I: 153

72

27

11

5 Patients at risk

D 154

28

10

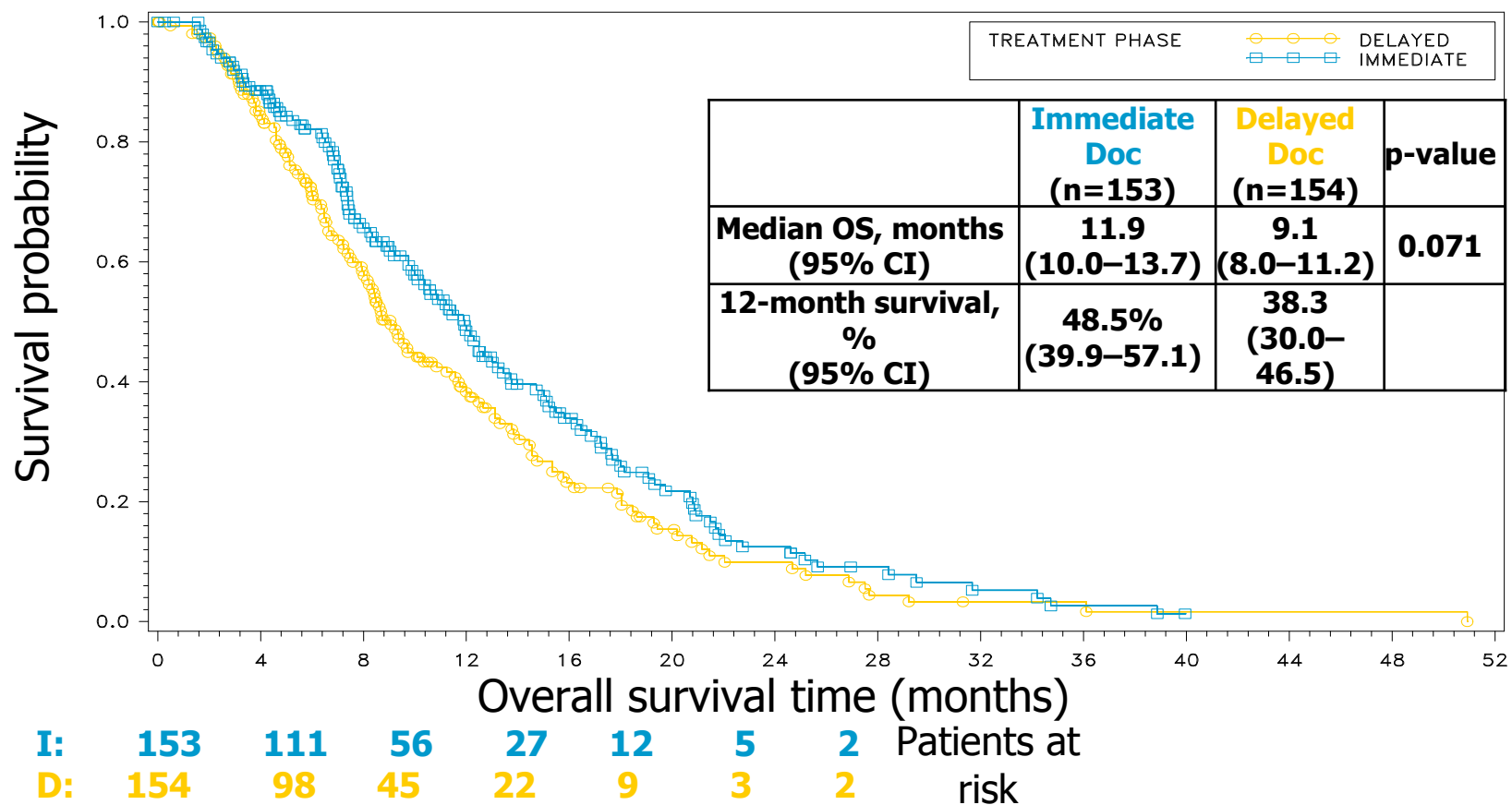
4

:

# Sofortige vs. Verzögerte Therapie mit Docetaxel nach Gem-Carbo bei fortgeschrittenem NSCLC

Fidias et al, ASCO 2007

## Overall Survival

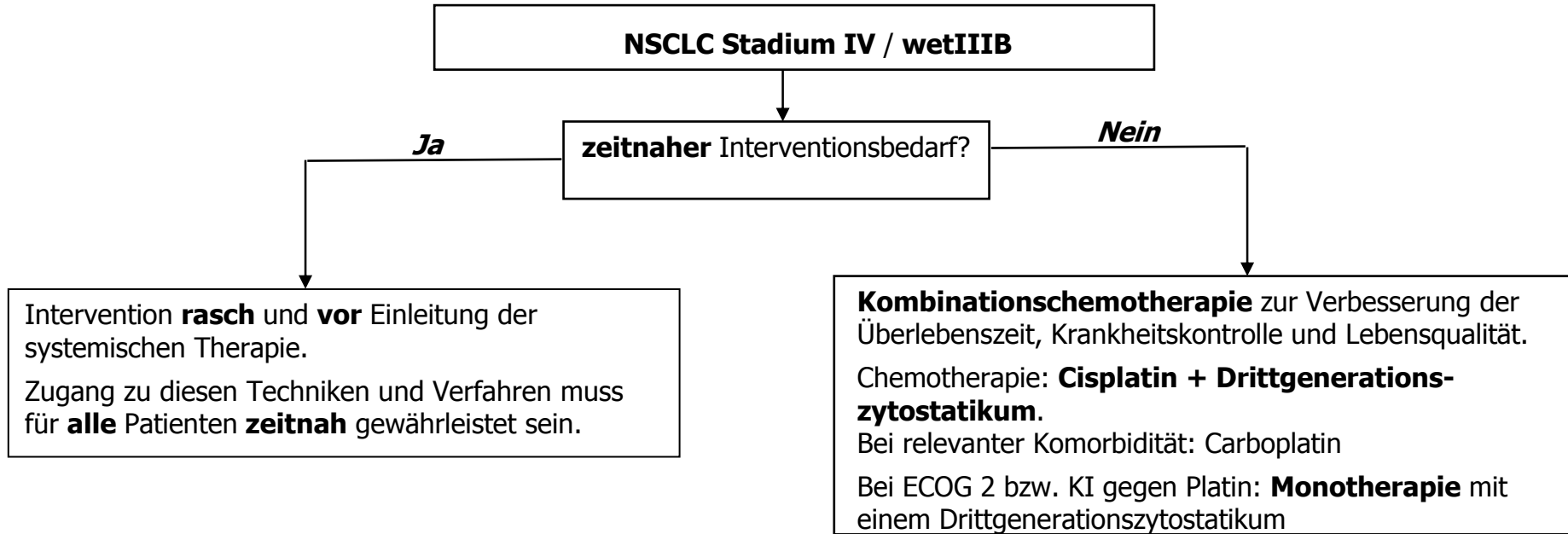


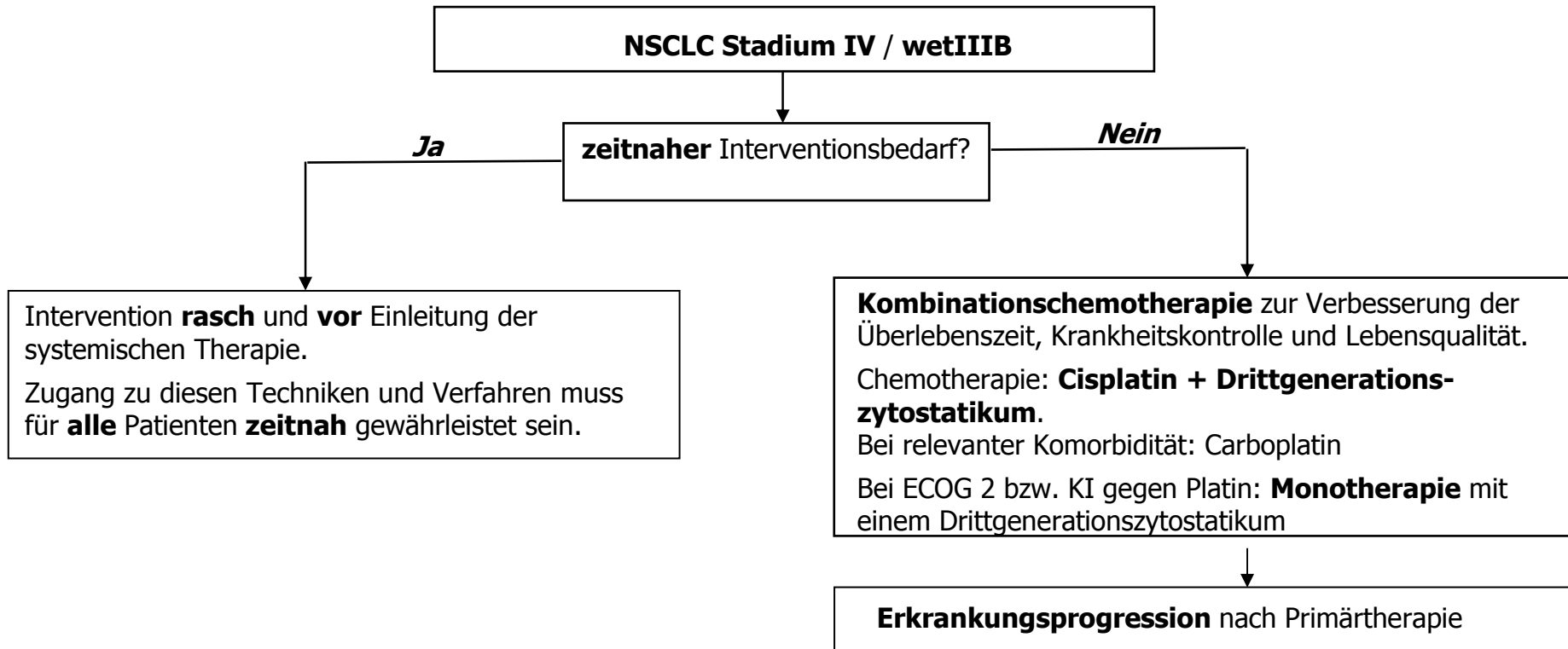
**NSCLC Stadium IV / wetIIIB**

**zeitnaher** Interventionsbedarf?

*Ja*

Intervention **rasch** und **vor** Einleitung der systemischen Therapie.  
Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für **alle** Patienten **zeitnah** gewährleistet sein.



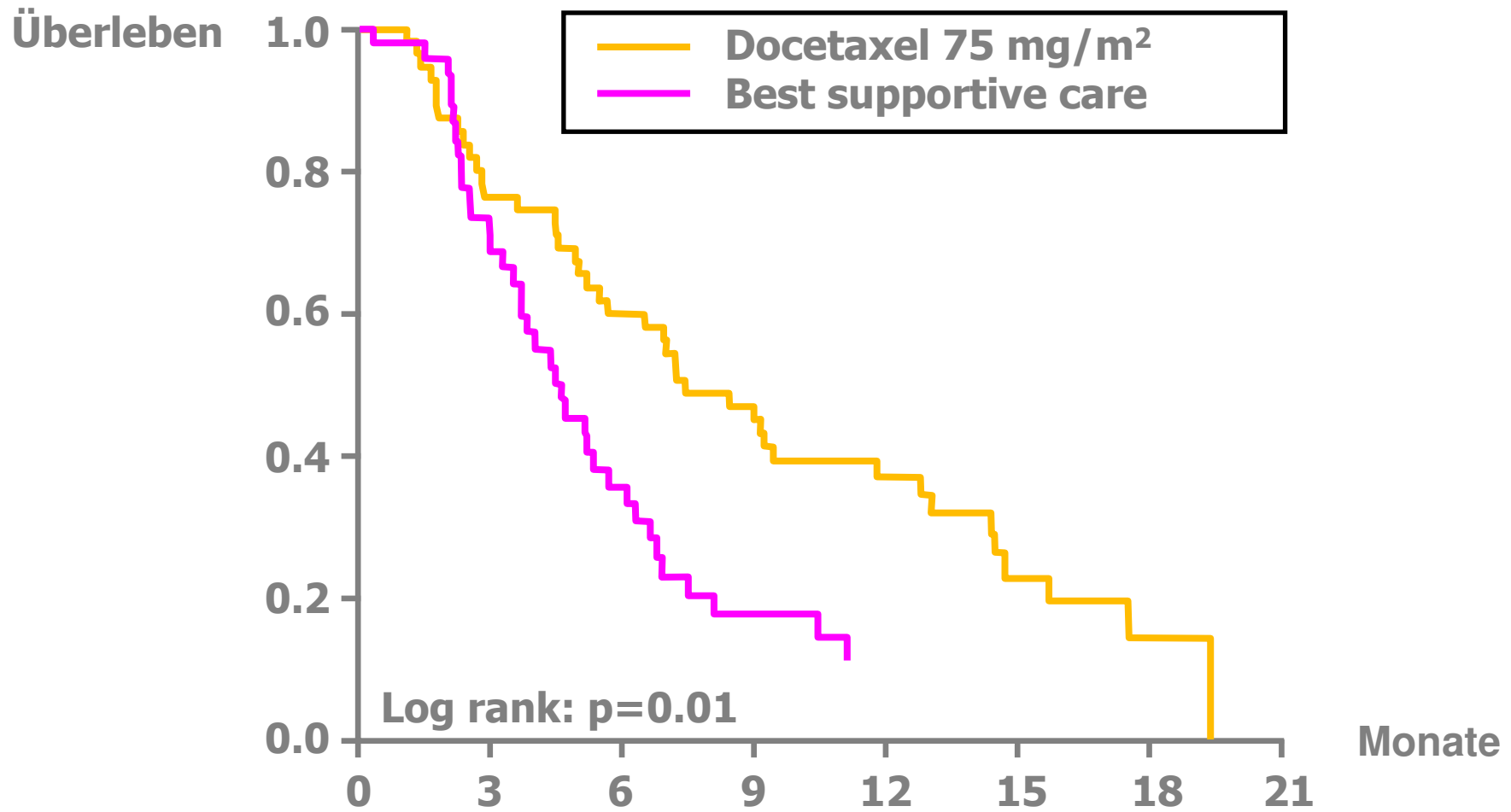




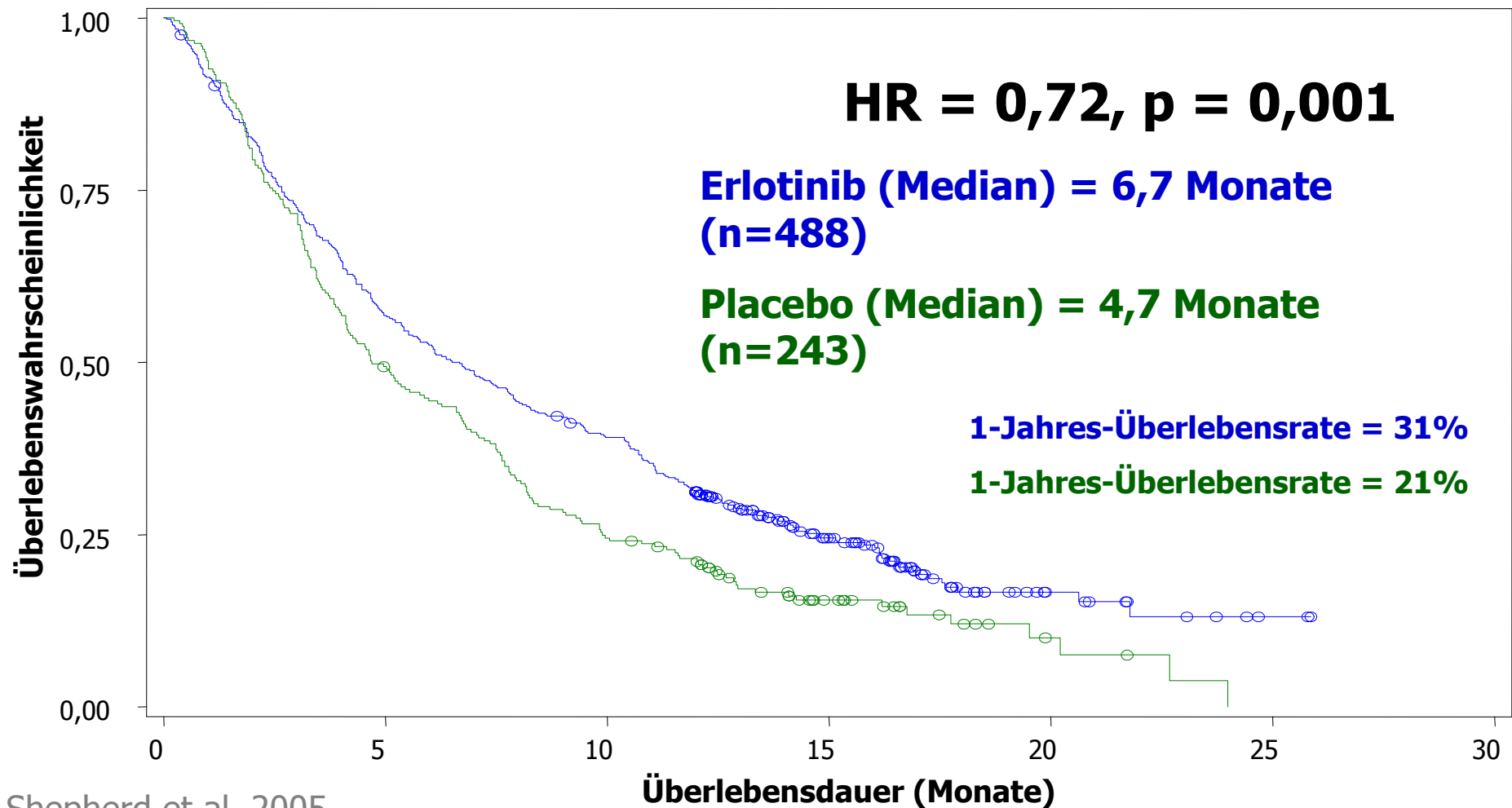
## Randomisierte Studien zur „Second-Line“ Therapie

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Therapie</b>	<b>RR</b>	<b>MÜZ</b>	<b>1-JÜR</b>	<b>Ergebnis</b>
Shepherd	204	A:D75/100 B:D100 C:BSC	7% 7%	7.5 5.9 4.6	37 19 19	DOC 75mg/m <sup>2</sup> sig. besser als BSC
Foszella	373	A:D100 B:D75 C:N/I	12% 8% 1%	5,5 5,7 5,6	21 32 19	DOC 75mg/m <sup>2</sup> sig. besser als N/I

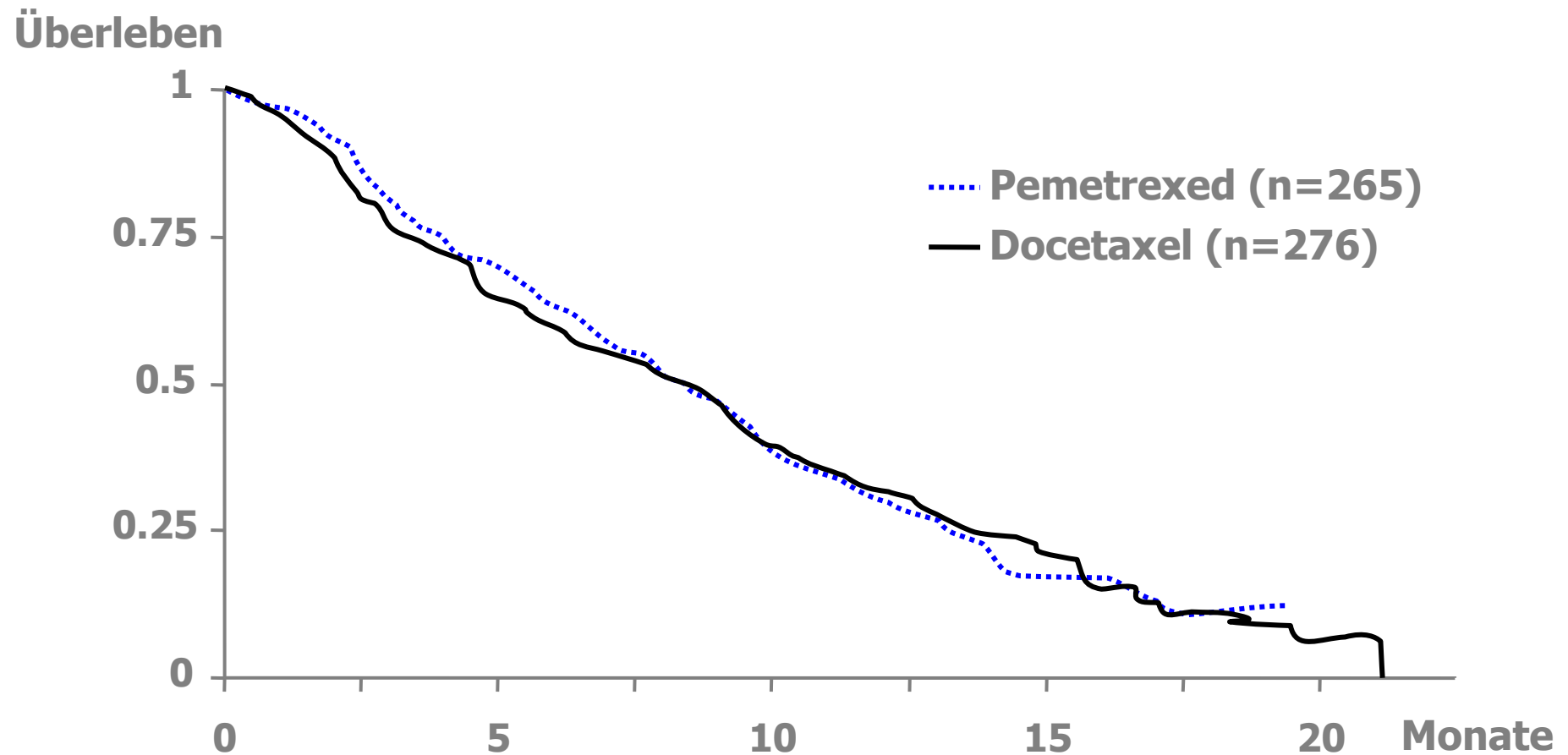
# Second-line Therapie



# BR-21: Überleben



# Pemetrexed vs. Docetaxel

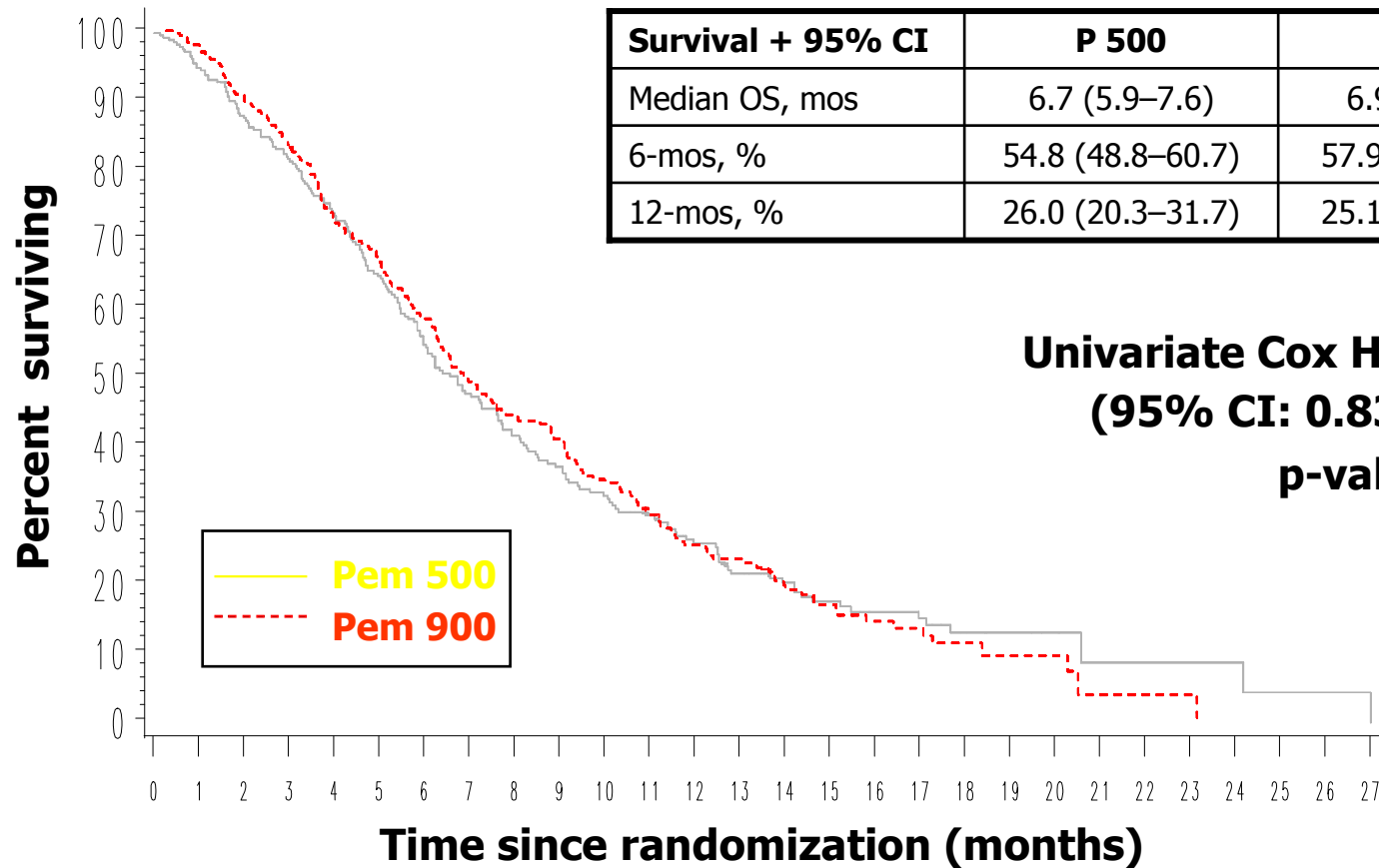


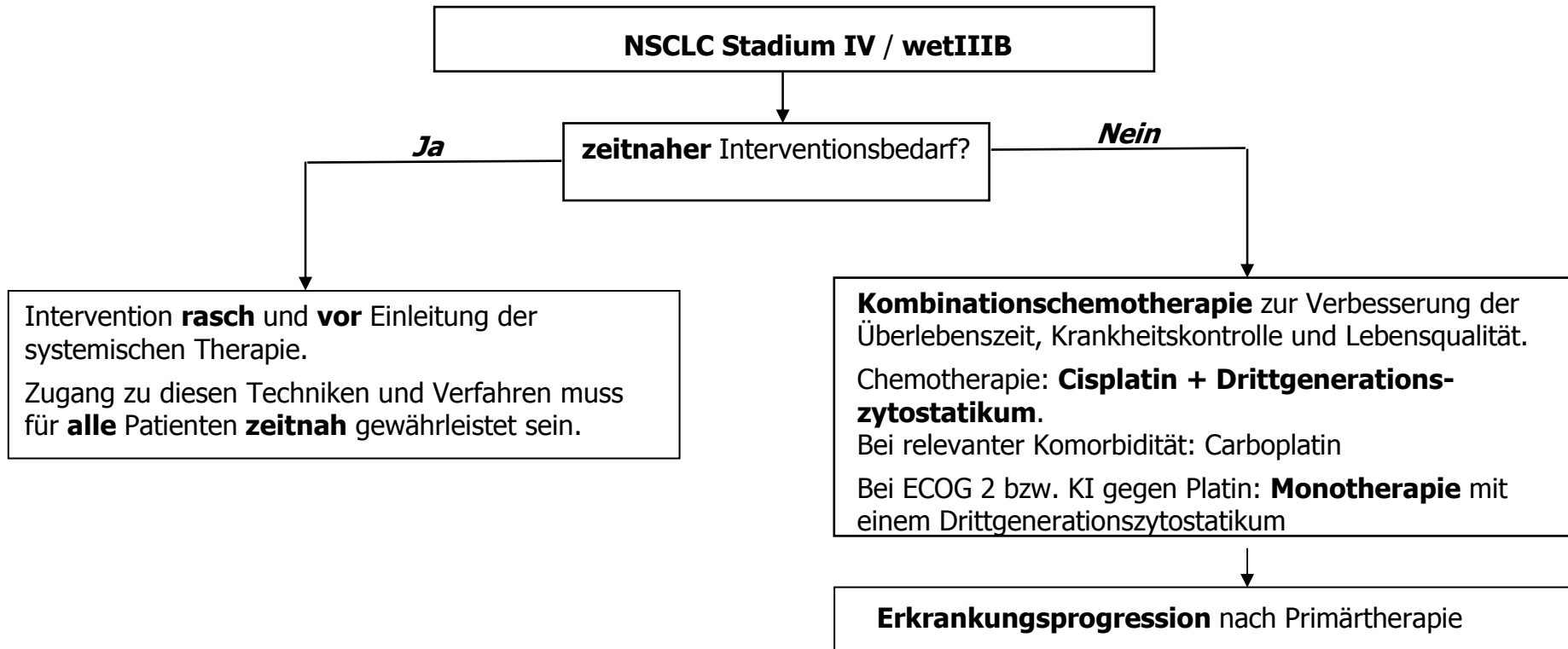
Hanna N, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-1597.

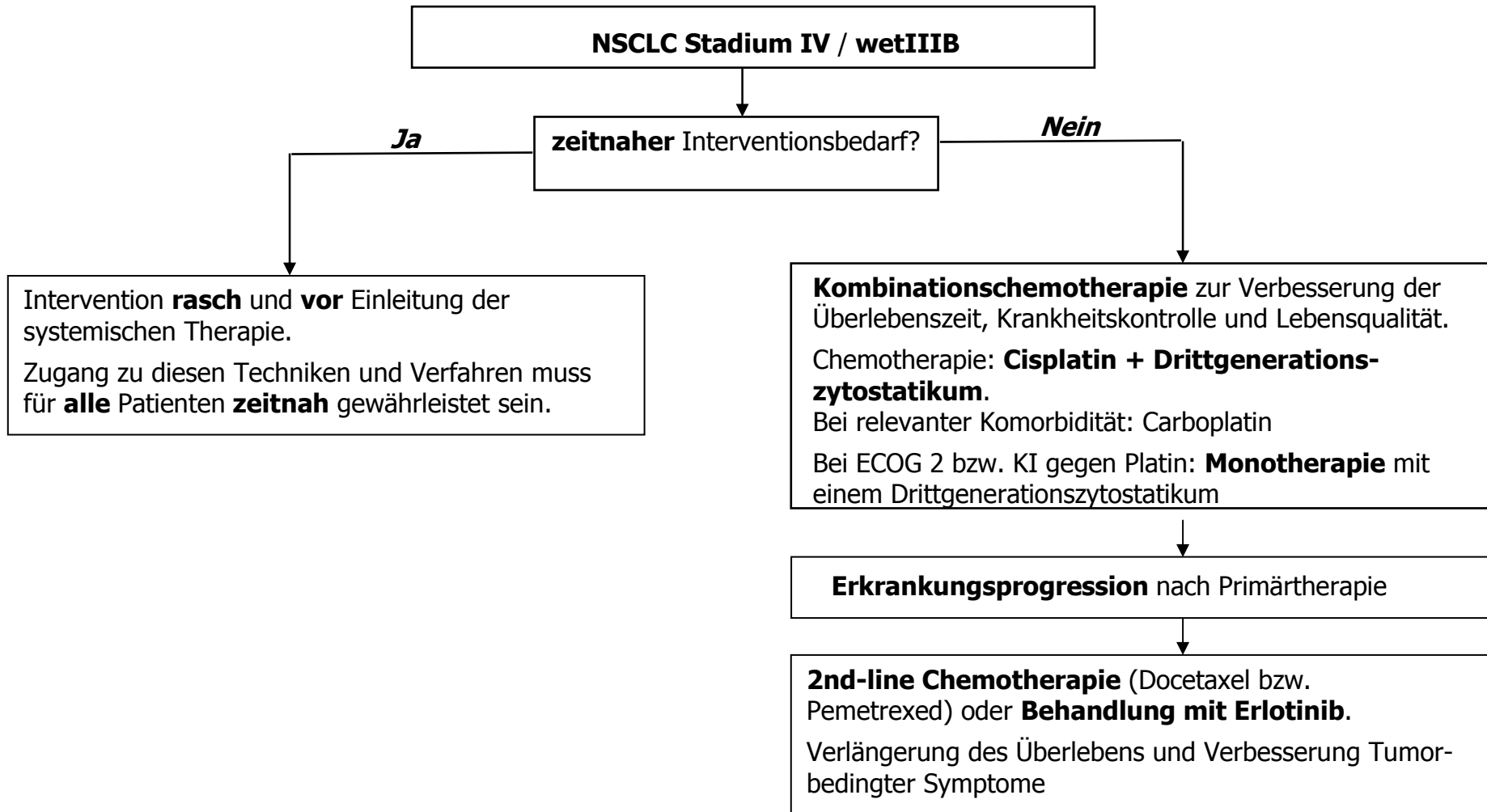
# Pemetrexed 900 vs. 500 mg/m<sup>2</sup> bei second-line NSCLC

Cullen et al, ASCO 2007

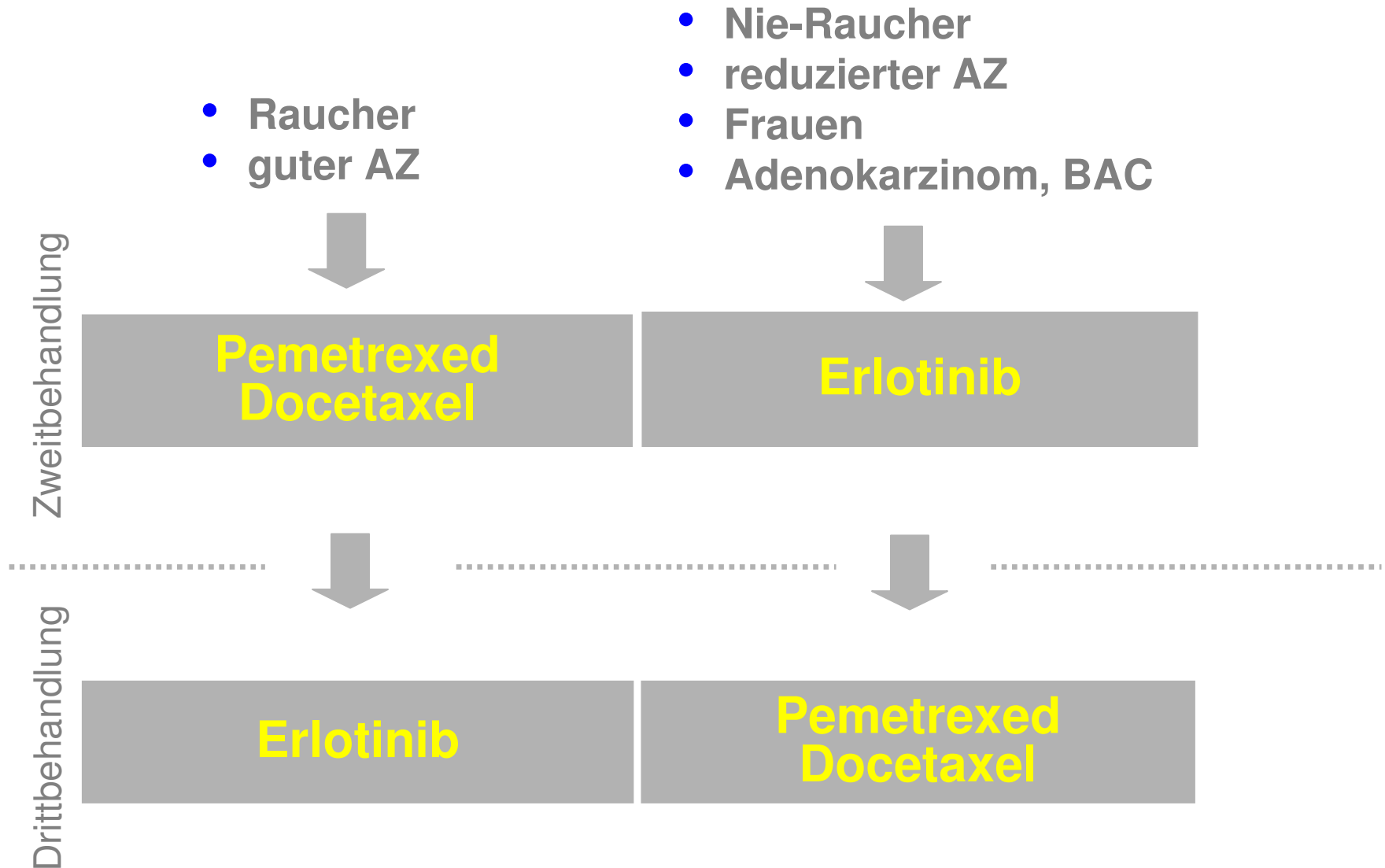
## Overall survival







# NSCLC nach Erstbehandlung

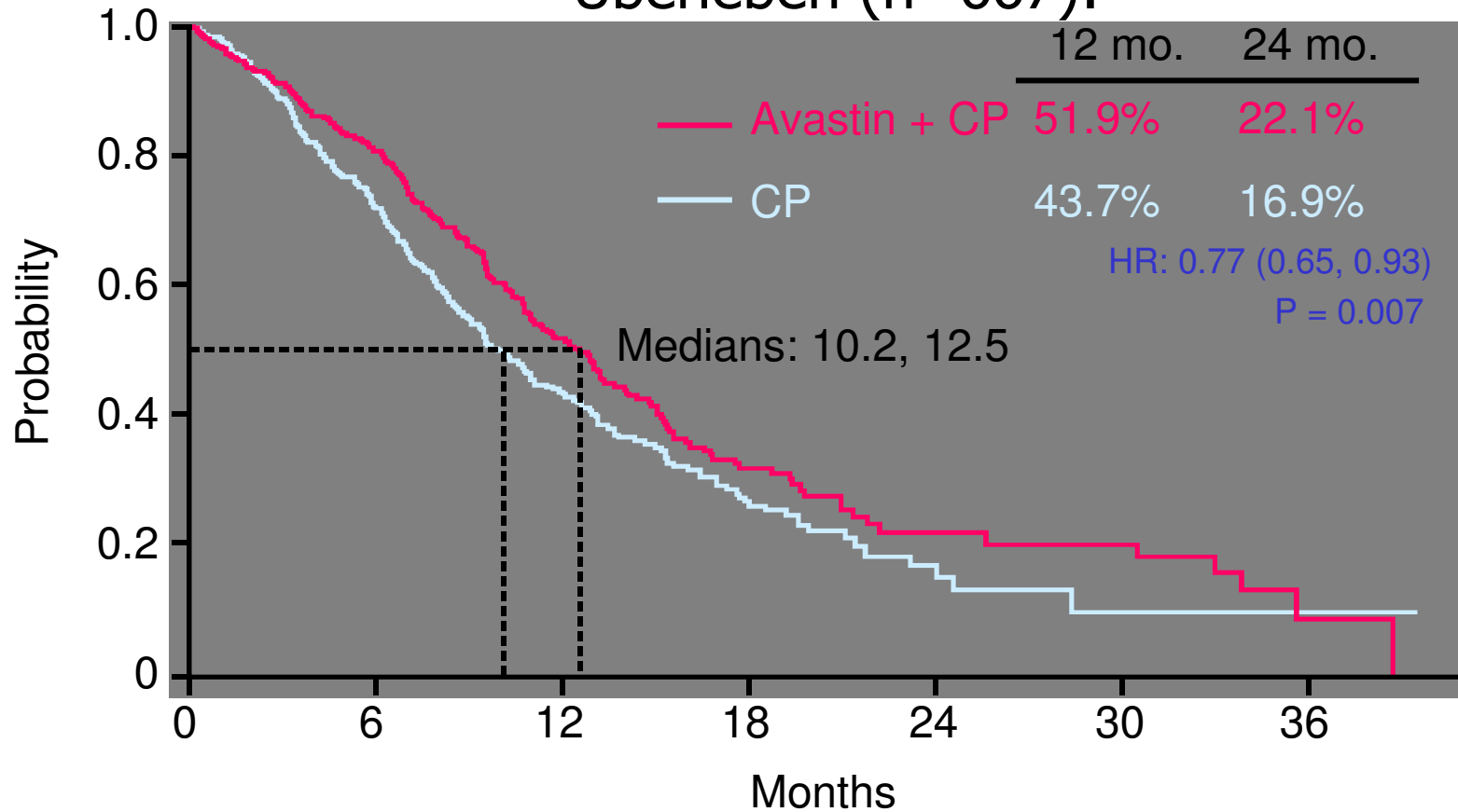




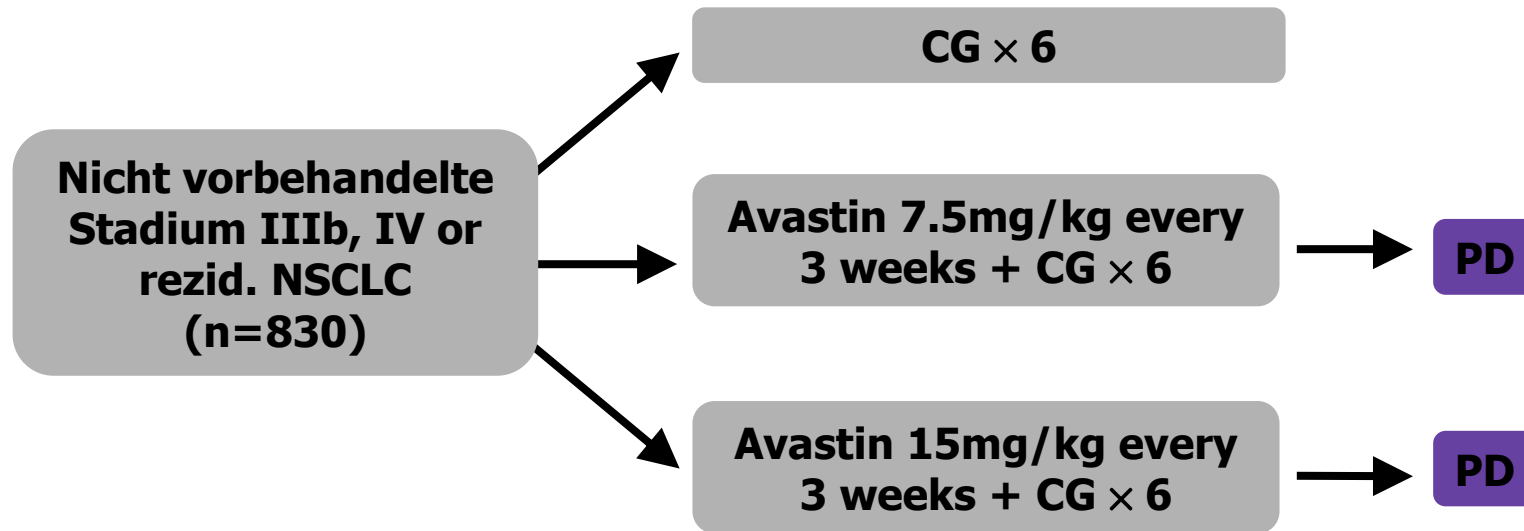
# Bevacizumab +/- Chemotherapie in der first-line Therapie - Stadium IV NSCLC

Sandler et al, NEJM 2006

Überleben (n=667):



# Gemcitabin/Cisplatin +/- Avastin



Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 3 Wochen; Gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 alle 3 Wochen

Primärer Endpunkt: Progressions-freies Überleben

# Gemcitabin/Cisplatin +/- Avastin

Manegold et al, ASCO 2007

	Gem/Cis	Gem/Cis/ Beva 7,5mg/kg	Gem/Cis/ Beva 15mg/kg
Patientenzahl	347	345	351
Hypertonus (°3/4 in %)	2	6	9
Hämoptysen (°3/4 in %)	<1	1,5	<1
Zum Tode führende AEs (%)	4	4	5
Responserate (%)	20	34	30
Medianes PFS (mo)	6,1	6,7*	6,5**

\*p=0,0002; \*\*p=0,03

# Oral verfügbare Angiogenesehemmer

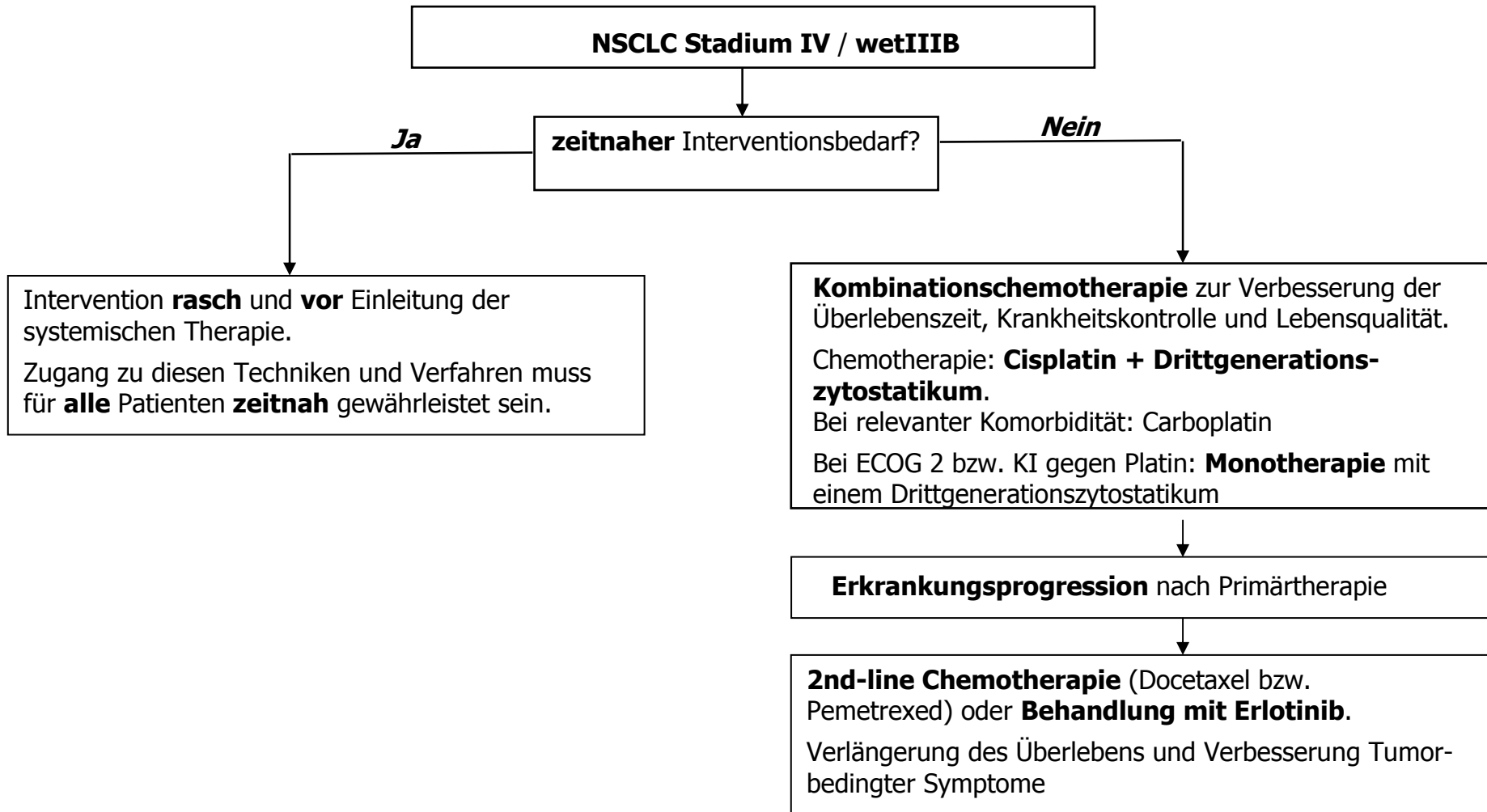
## Monotherapie bei (mehrfach) vorbehandeltem NSCLC

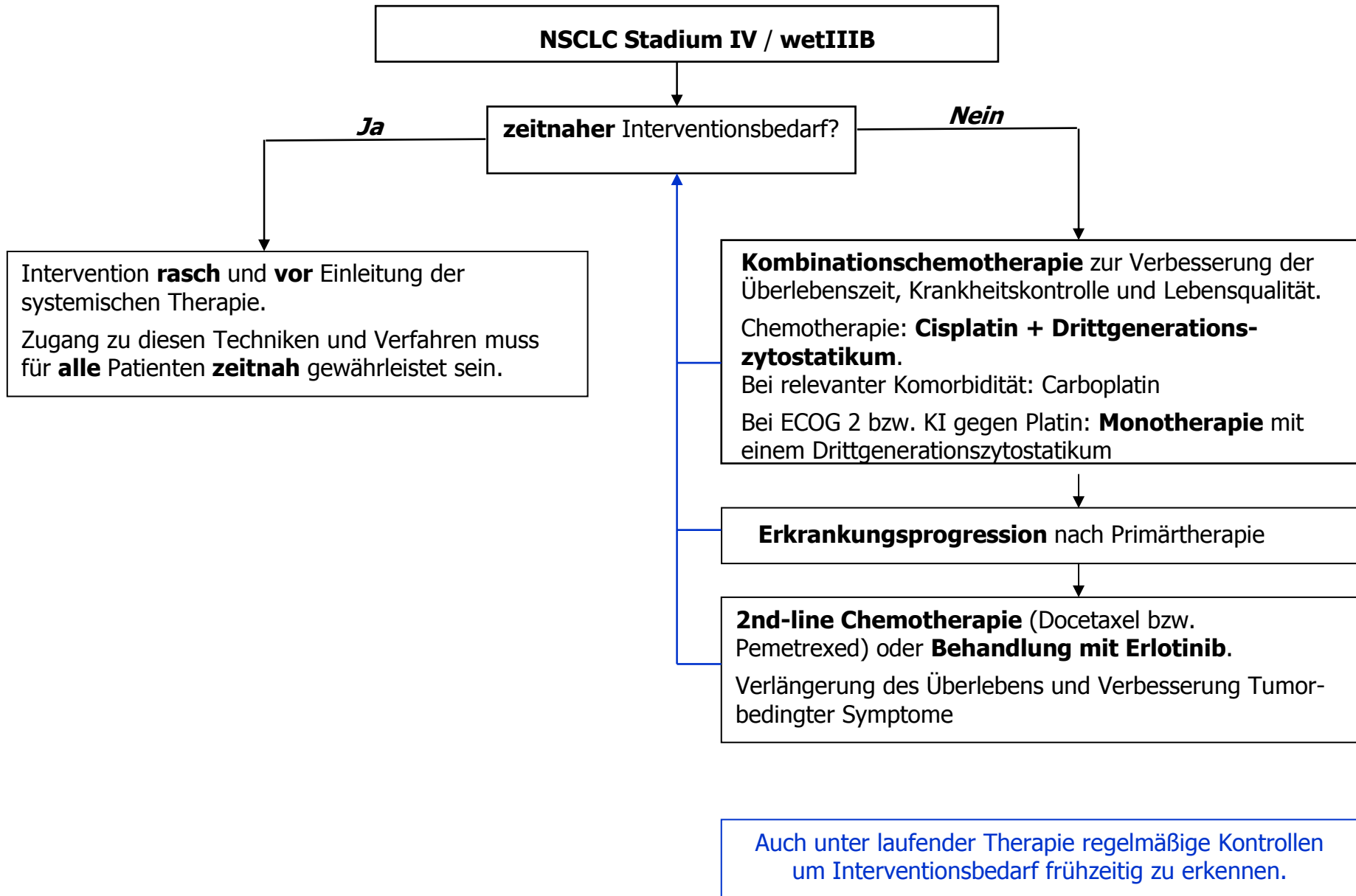
<b>Substanz</b>	<b>Autor</b>	<b>n</b>	<b>DCR (%)</b>	<b>PFS (wo)</b>	<b>MÜL (wo)</b>
<b>ZD6474*</b>	Natale et al. 2006	83	45	11,0	
<b>Sunitinib</b>	Socinski et al. 2006	63	52,4		23
<b>Sorafinib</b>	Gatzemeier et al. 2006	54	59	24/12	

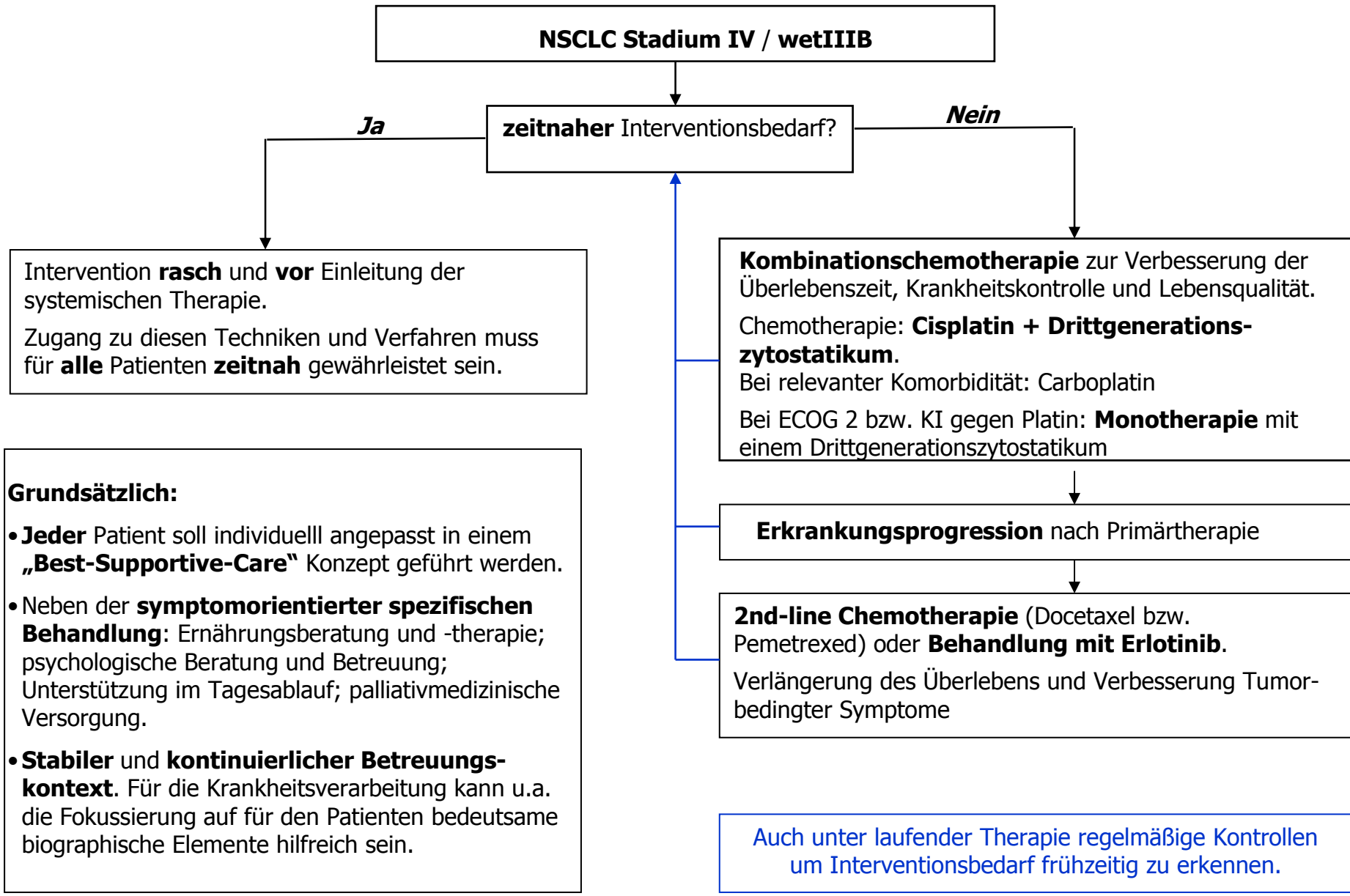
\* Random vs. Gefitinib

# Zusammenfassung

- Standard im Stadium IV des NSCLC (1<sup>st</sup>-line) ist die platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einem 3-Generations-Zytostatikum
- Cisplatin hat möglicherweise Vorteile gegen über Carboplatin bzgl. Response, evtl. auch Überleben
- In der 2<sup>nd</sup>-line-Situation stehen Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib zur Verfügung
- Es gibt vielversprechende Ansätze durch die Hemmung der Angiogenese
- **Höchste Priorität muss weiterhin die optimale supportive Therapie haben!**







**Grundsätzlich:**

- **Jeder** Patient soll individuell angepasst in einem „**Best-Supportive-Care**“ Konzept geführt werden.
- Neben der **symptomorientierter spezifischer Behandlung**: Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Unterstützung im Tagesablauf; palliativmedizinische Versorgung.
- **Stabiler** und **kontinuierlicher Betreuungskontext**. Für die Krankheitsverarbeitung kann u.a. die Fokussierung auf für den Patienten bedeutsame biographische Elemente hilfreich sein.

Auch unter laufender Therapie regelmäßige Kontrollen um Interventionsbedarf frühzeitig zu erkennen.



# **S3-Leitlinie Lungenkarzinom!**