

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

16. Juni 2007, Nürnberg

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

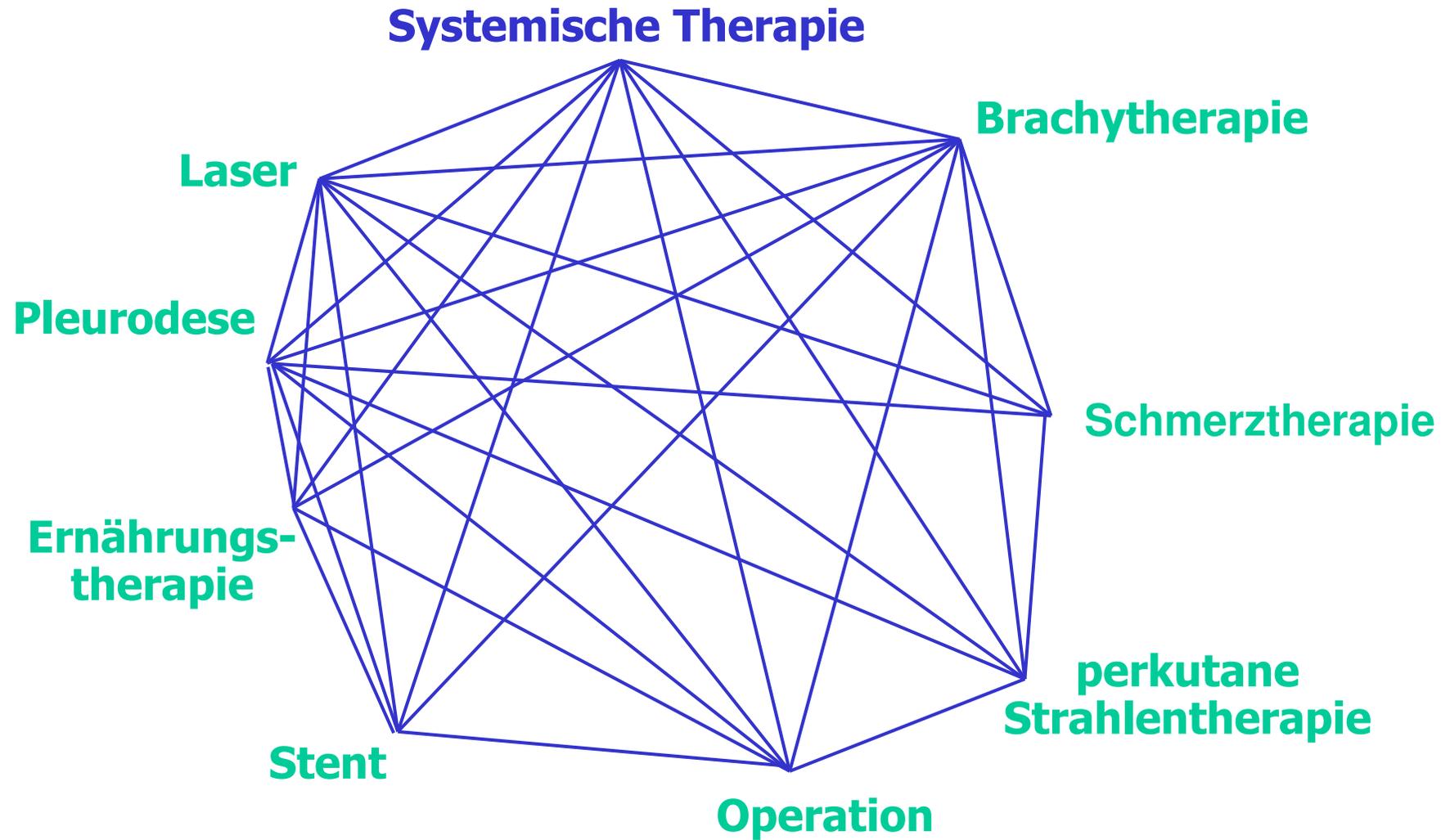
Die Rolle der systemischen Therapie in der palliativen Situation

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

	Arm A	Arm 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)
Doce/Cb vs. MIC o. MVP	Booton et al. 2006	433	9,5 8,7	39 (13) 35 (13)
Gem/Cb vs. MIC	Rudd et al. 2002	442	10,0* 7,6	40 (12) 30 (6)

* 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 (%)
Pac vs. Pac/Cb	Lilenbaum et al. 2002	584	16 30		6,5 8,5	31 36*
Doce vs. Doce/Cis	Georgoulis et al. 2002	307	18 33	7 8,5	10 13	
Gem vs. Gem/Cb	Sederholm et al. 2002	327	12 30	4 6	9 11	32 44

* 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

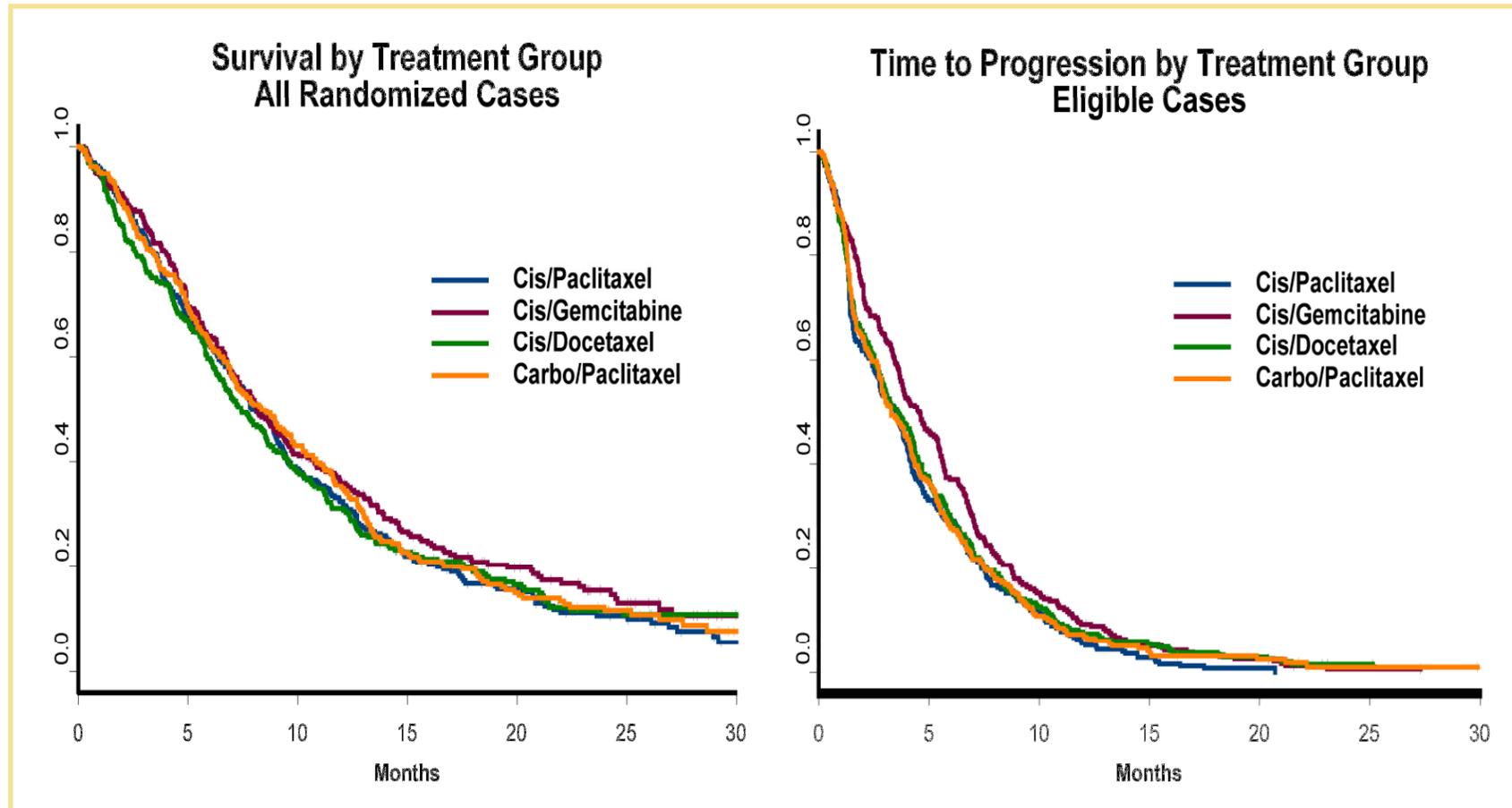
Subgruppen-Analyse:

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

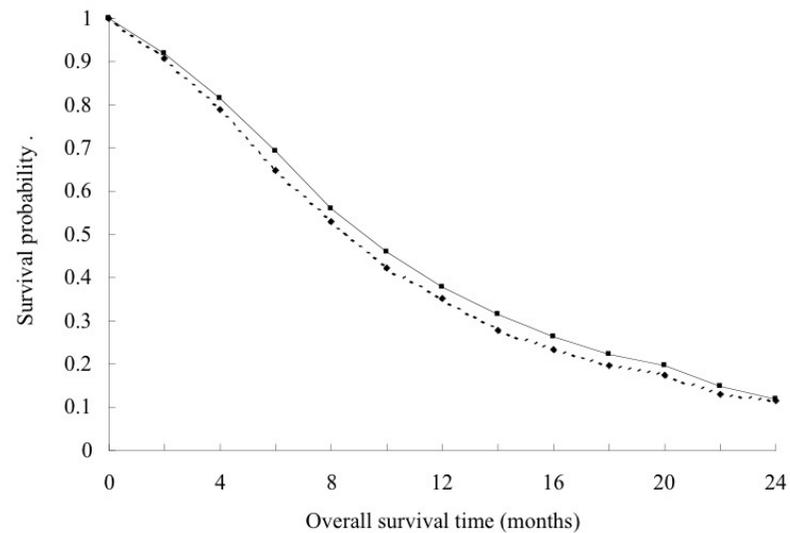
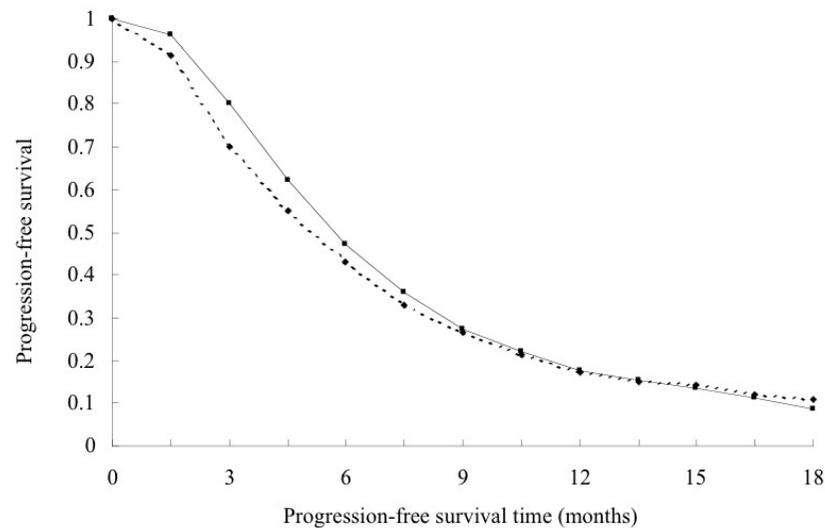
Le Chevalier et al., Lung Cancer 2005

Progression-free survival + Overall survival

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

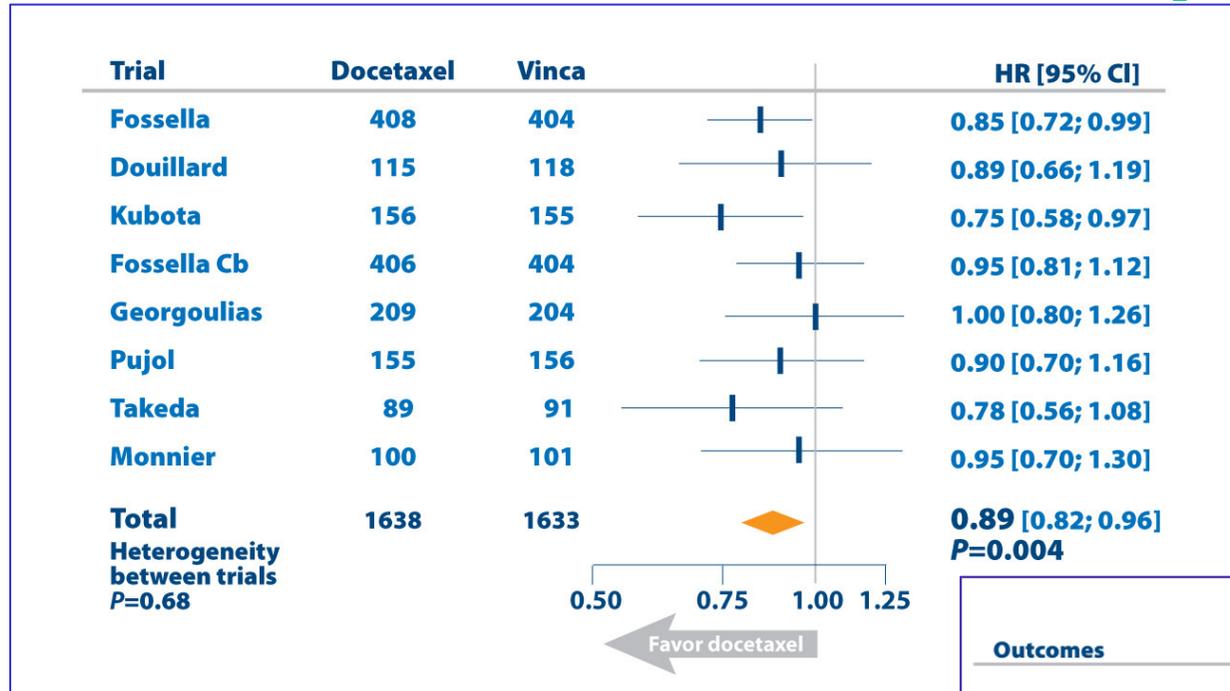
—————
- - - - -

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



Effektivität von Gem/Platin im Vergleich zu anderen platinhaltigen Kombinationen
13 Studien, > 4500 Patienten

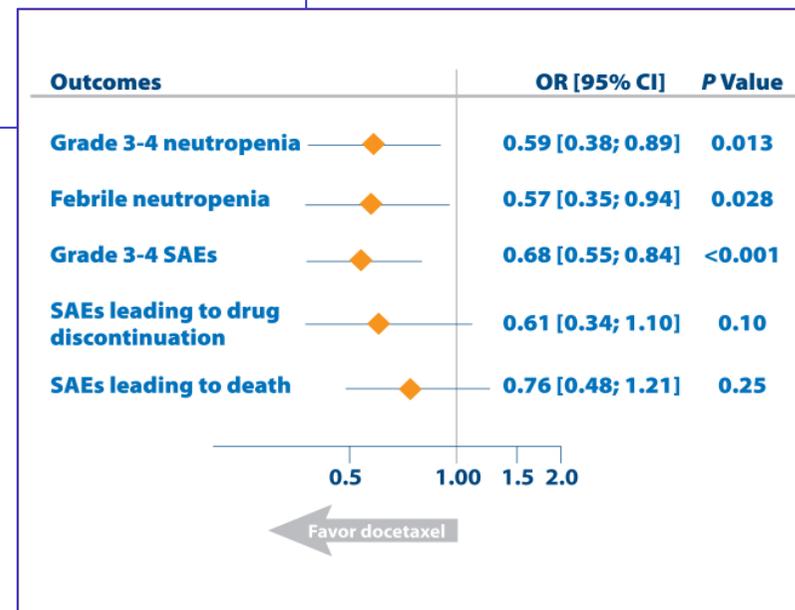
Metaanalyse Docetaxel: Überleben + Safety



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

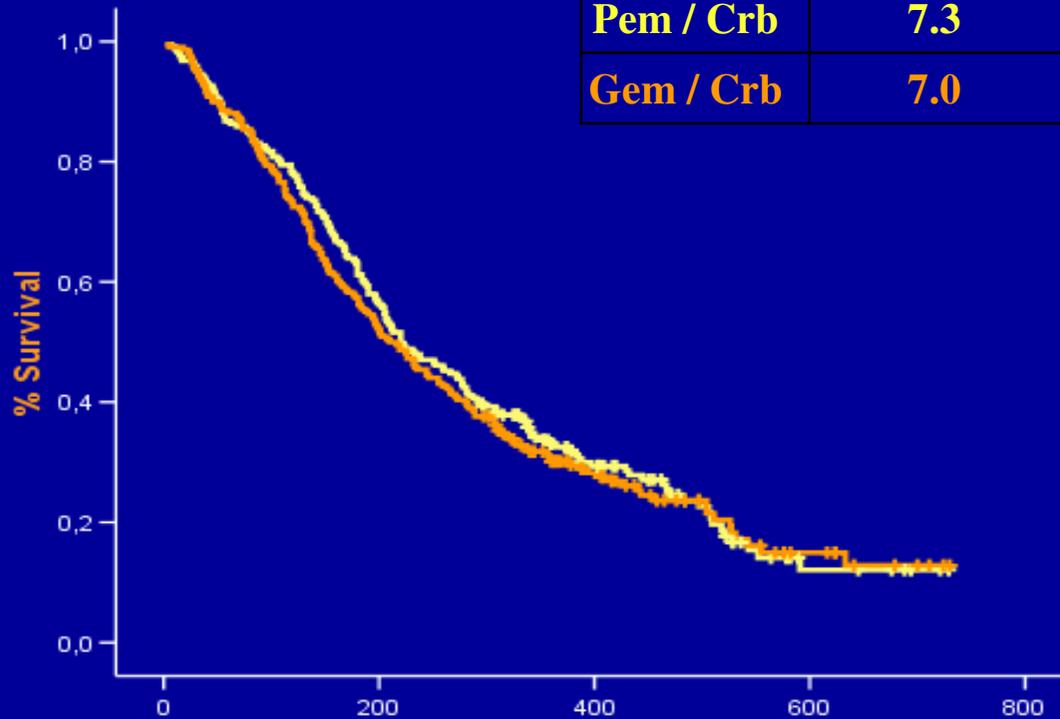
Gronberg et al, ASCO 2007

Arm A n=219	Pem 500 mg/m ² + 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 ² (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

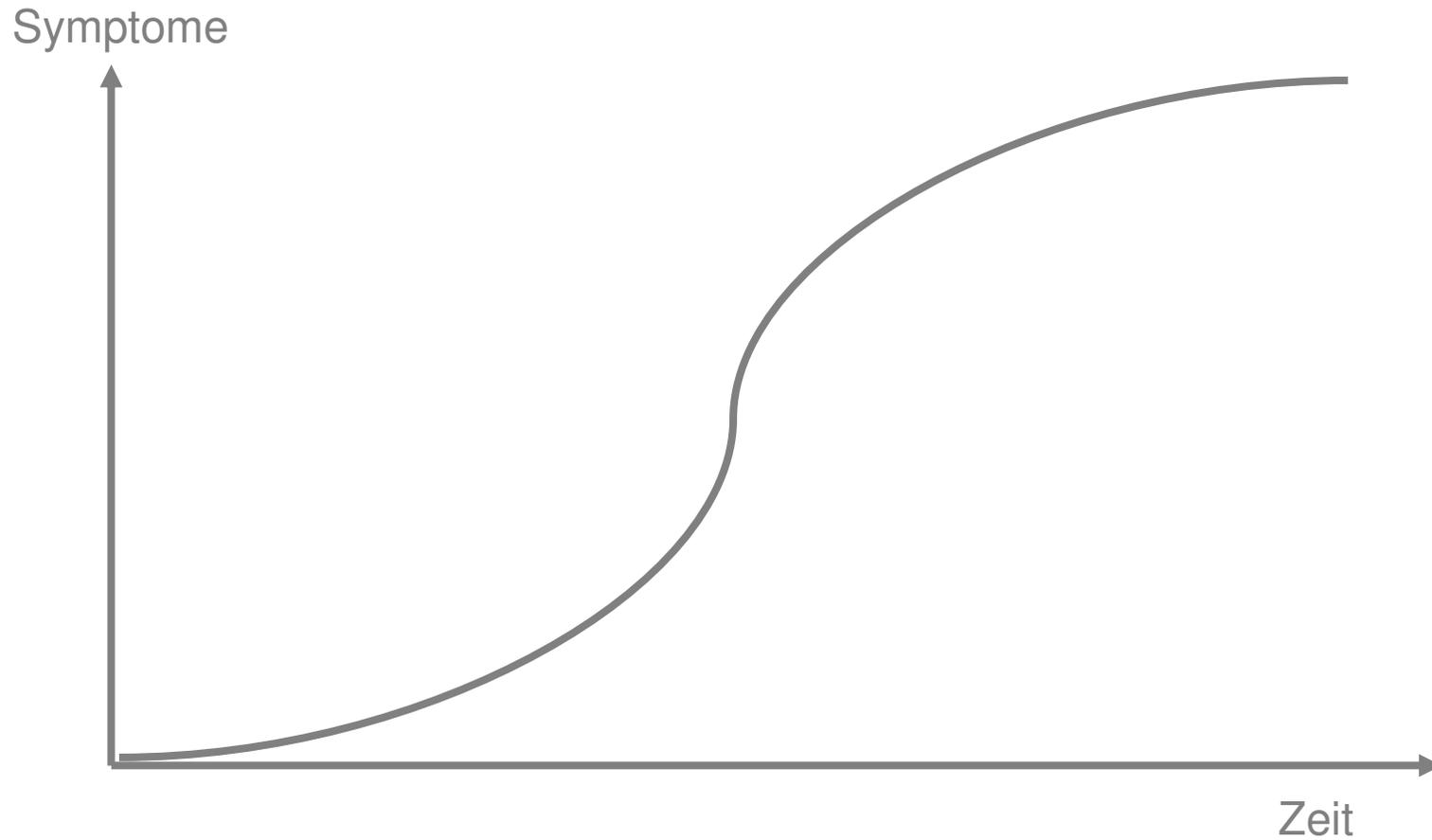
Gronberg et al, ASCO 2007

Overall survival



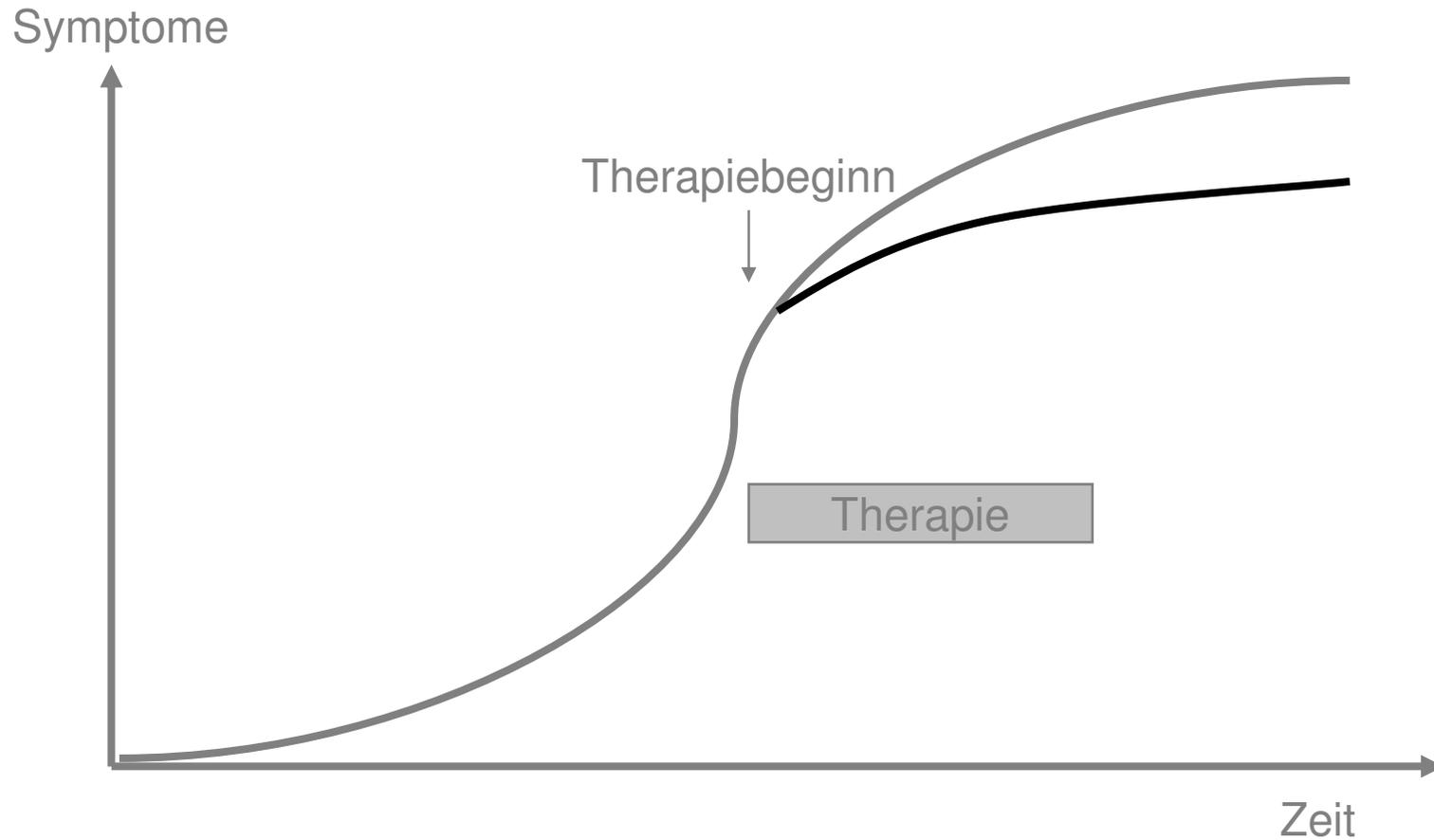
	Median OS (Months)	95 % CI	
Pem / Crb	7.3	6.1 – 8.6	
Gem / Crb	7.0	5.8 – 8.2	p = .60

Zeitpunkt der Therapie



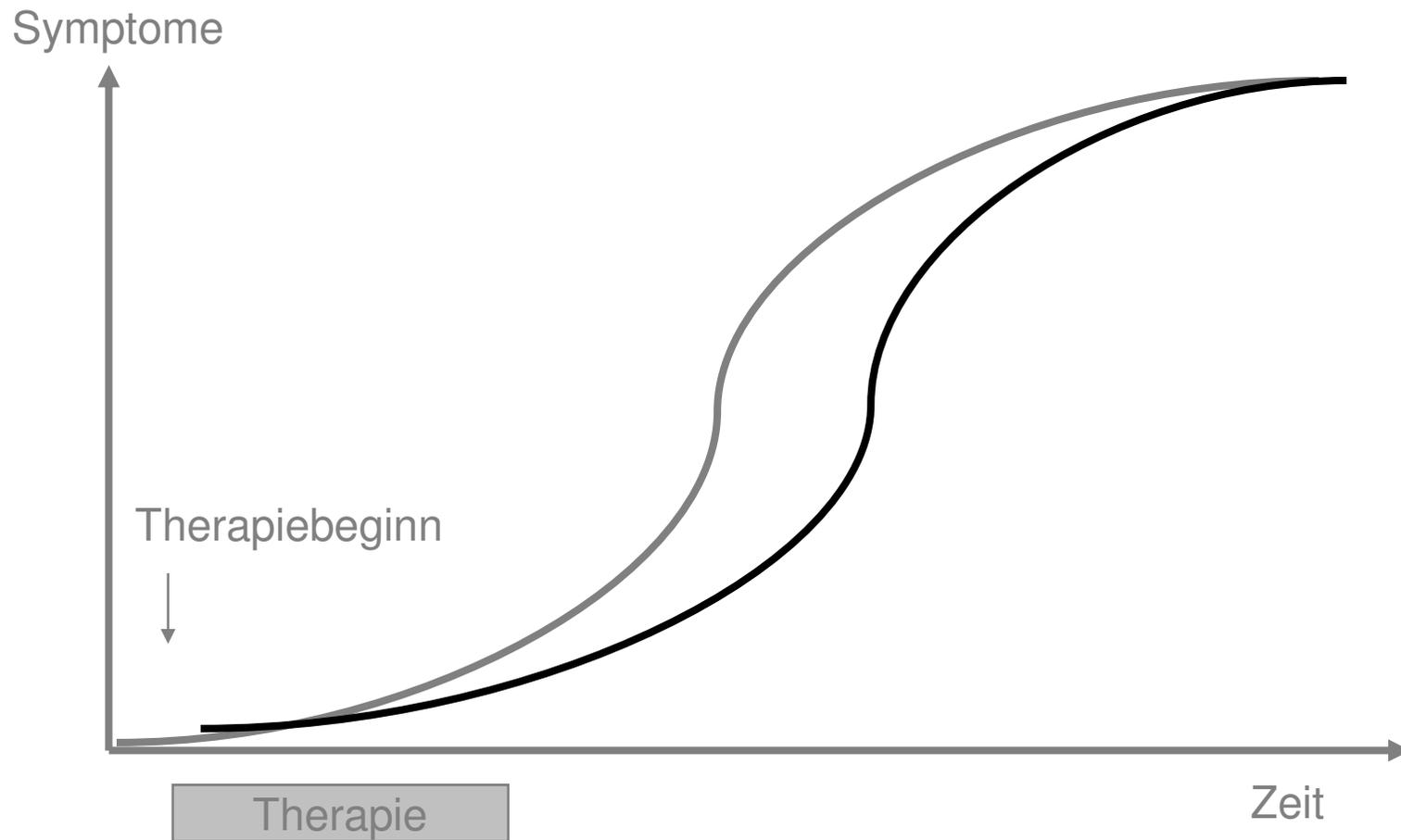
Zeitpunkt der Therapie

Klassischer Therapiebeginn



Zeitpunkt der Therapie

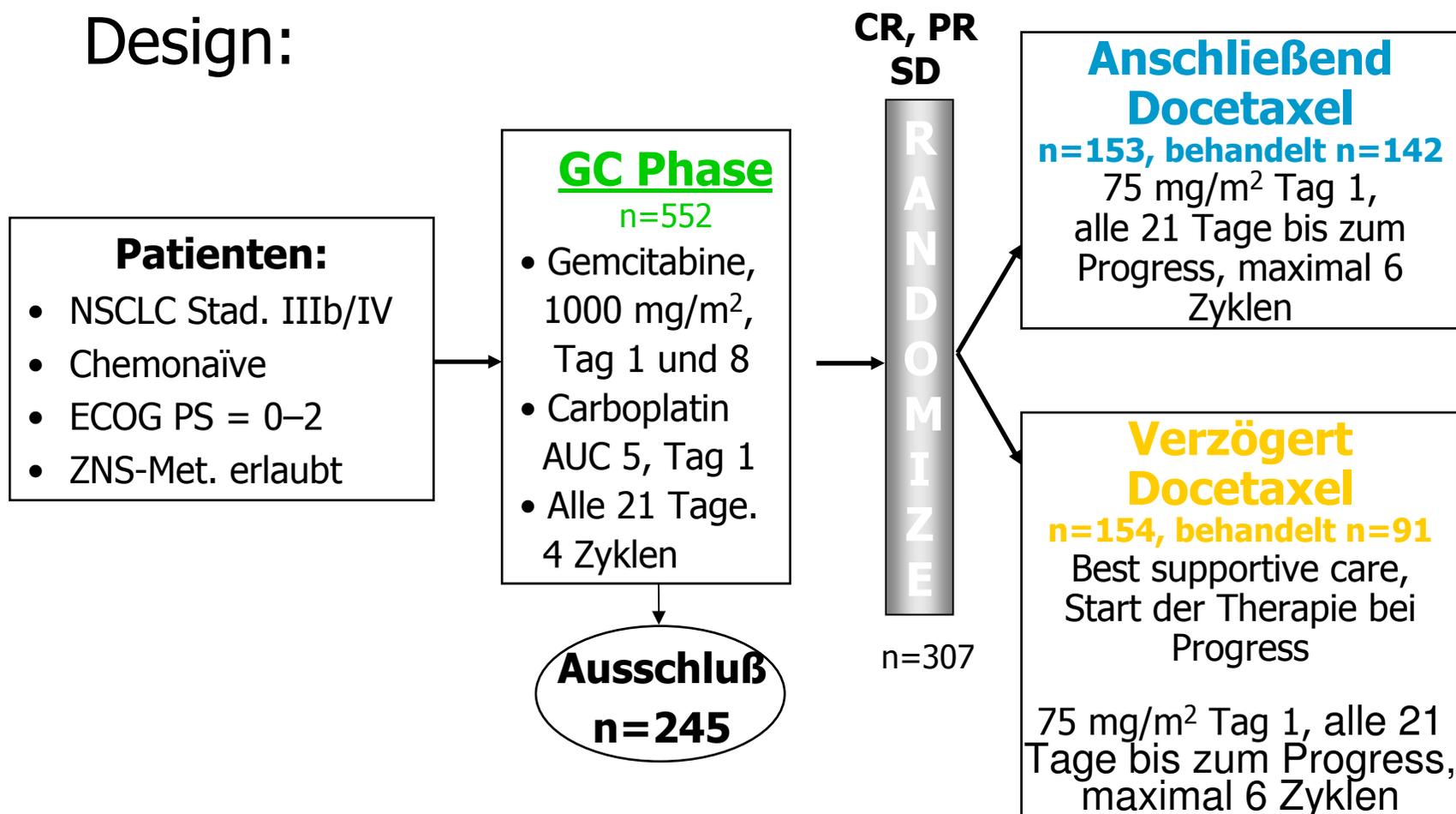
früher Therapiebeginn



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

Fidias et al, ASCO 2007

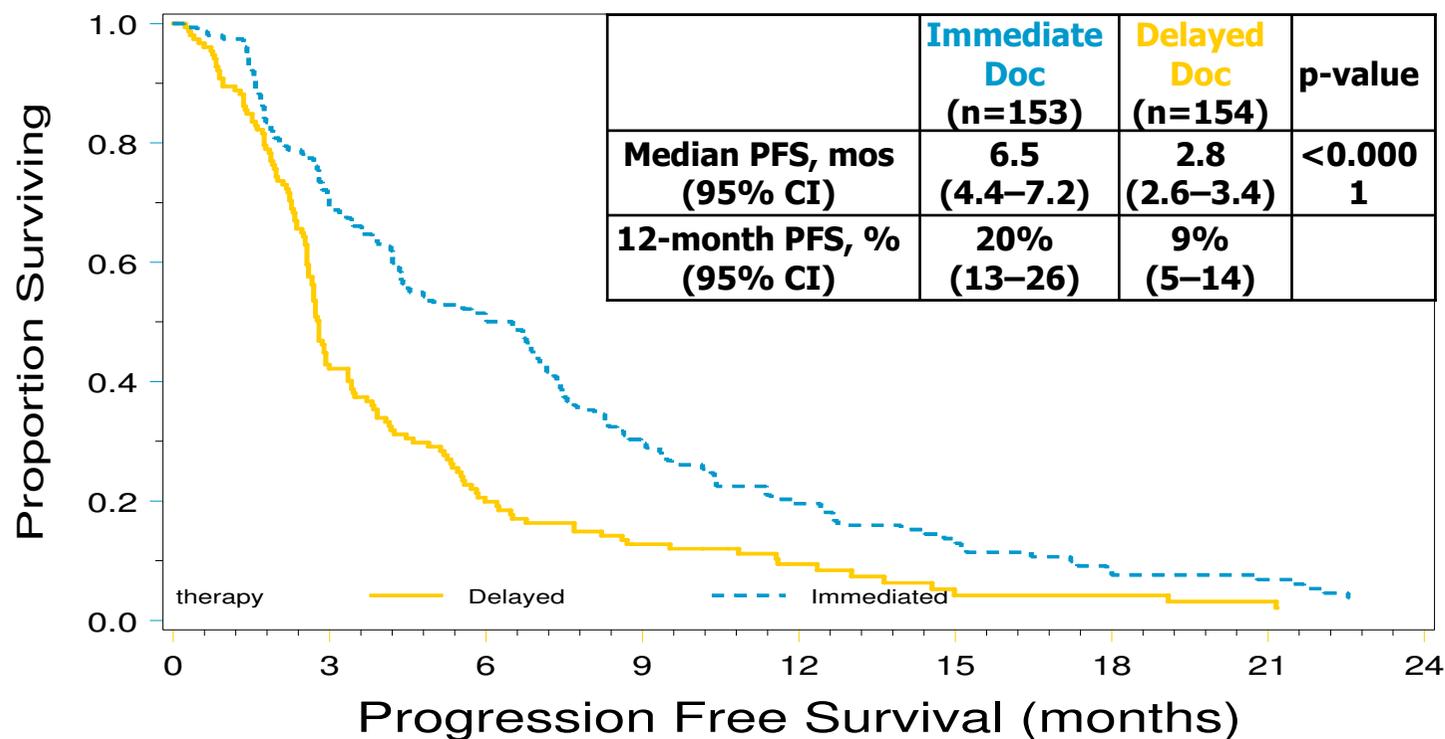
Design:



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

Fidias et al, ASCO 2007

Progressions-freies Überleben



I: 153

D 154

⋮

72

28

27

10

11

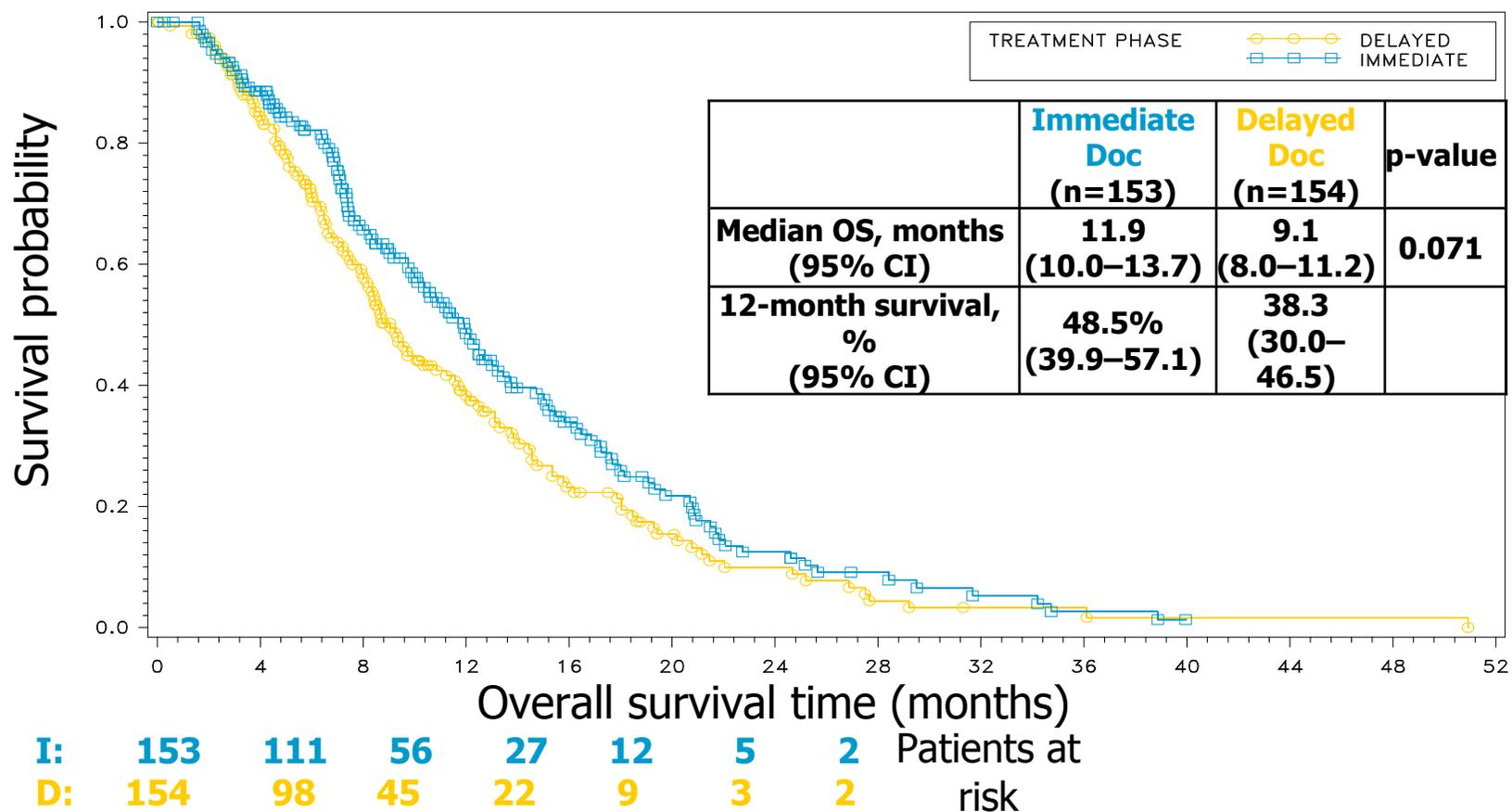
4

5 Patients at risk
2

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

Fidias et al, ASCO 2007

Overall Survival

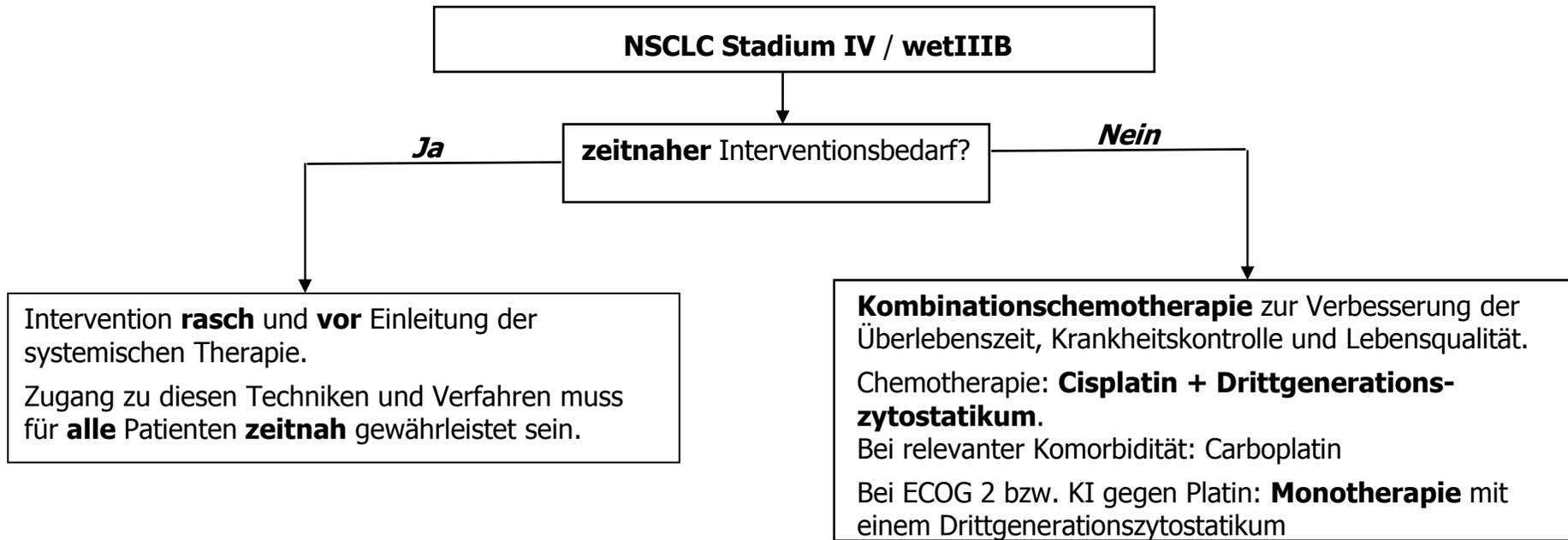


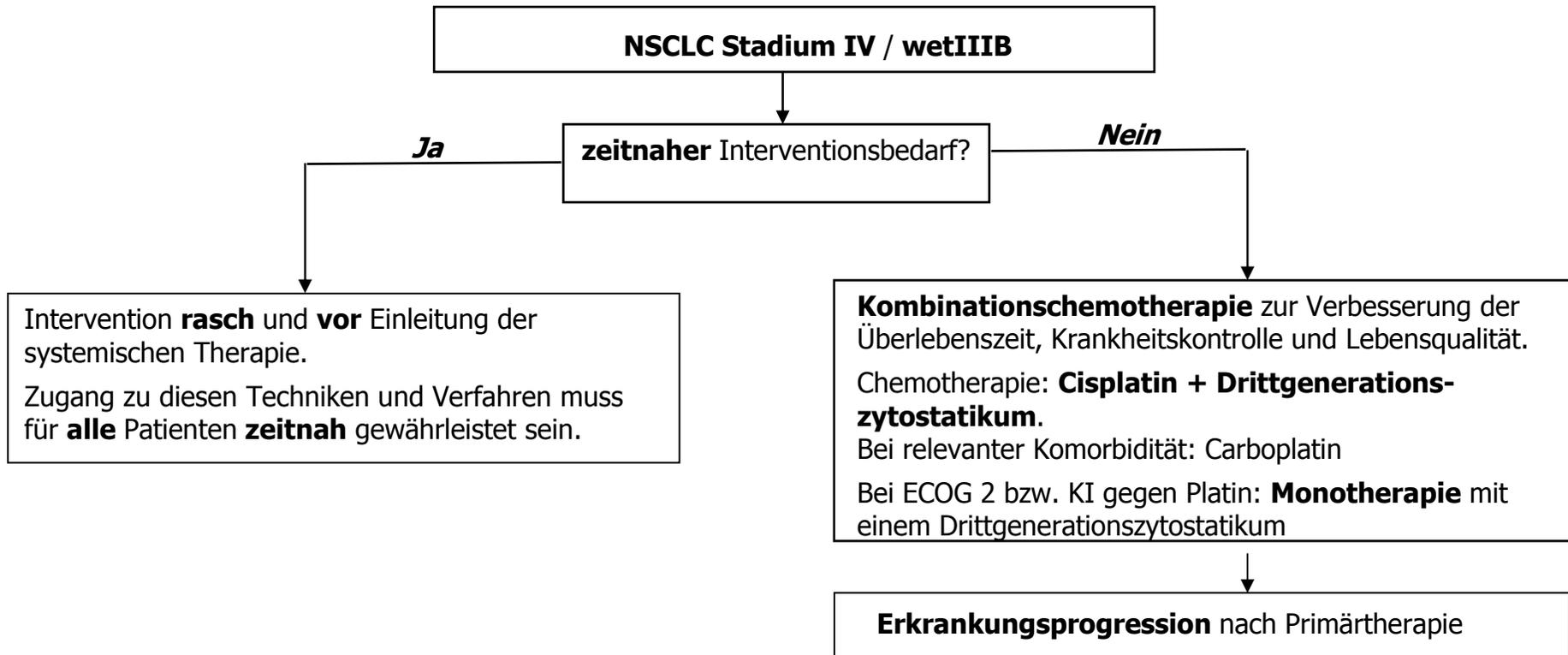
NSCLC Stadium IV / wetIIIB

zeitnaher Interventionsbedarf?

Ja

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

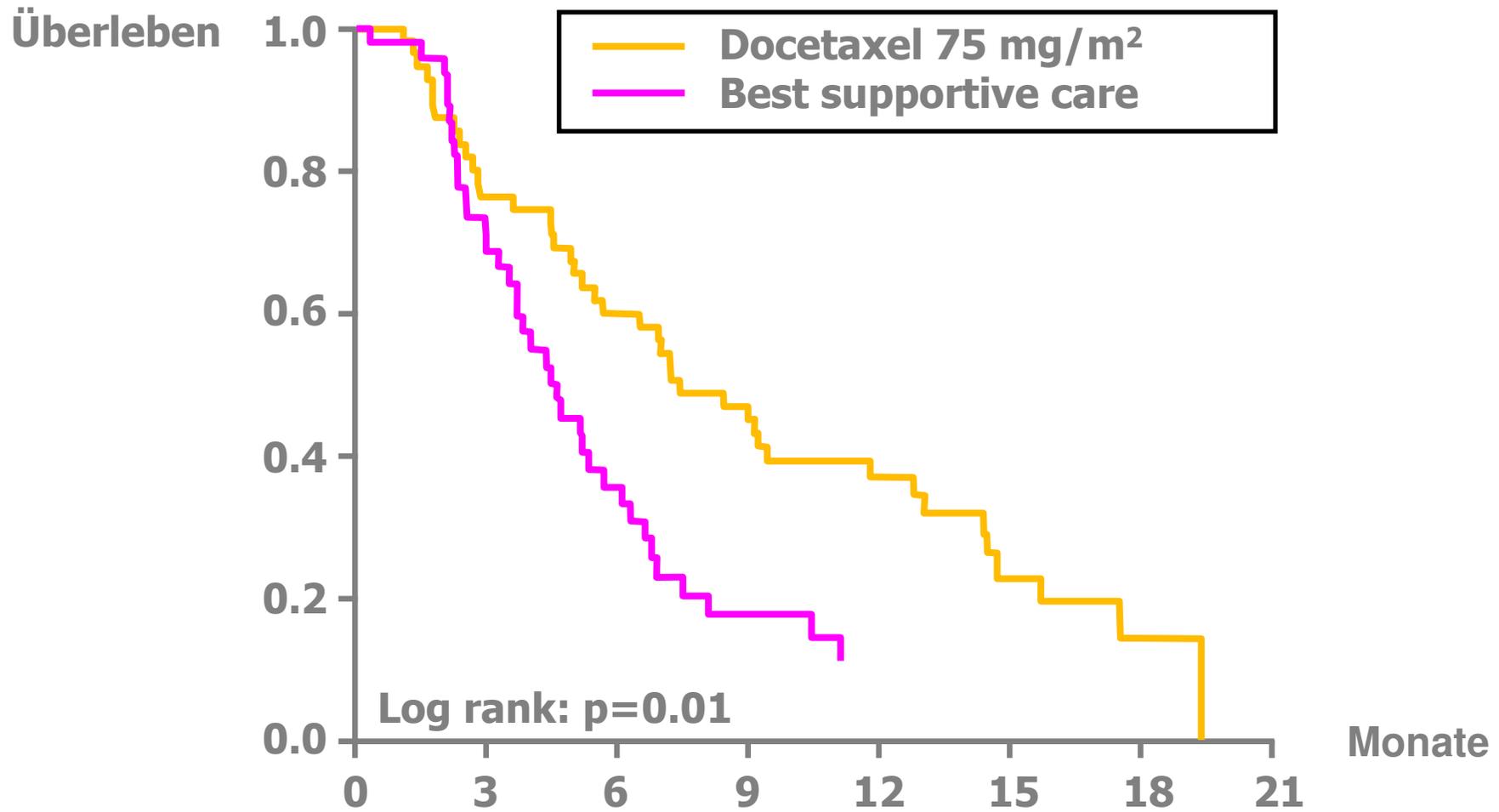




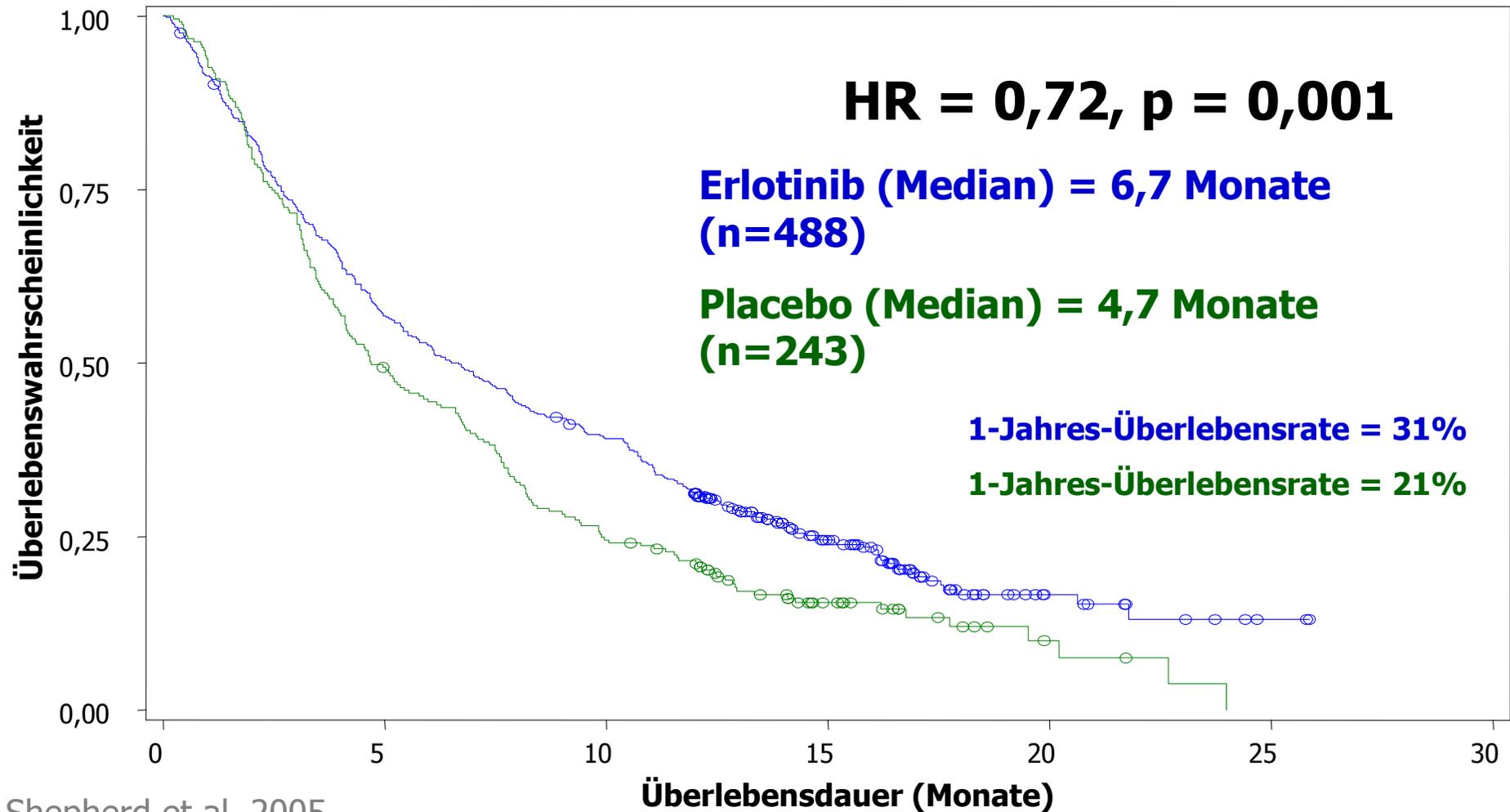
Randomisierte Studien zur „Second-Line“ Therapie

Autor	N	Therapie	RR	MÜZ	1-JÜR	Ergebnis
Shepherd	204	A:D75/100 B:D100 C:BSC	7% 7%	7.5 5.9 4.6	37 19 19	DOC 75mg/m ² 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 ² sig. besser als N/I

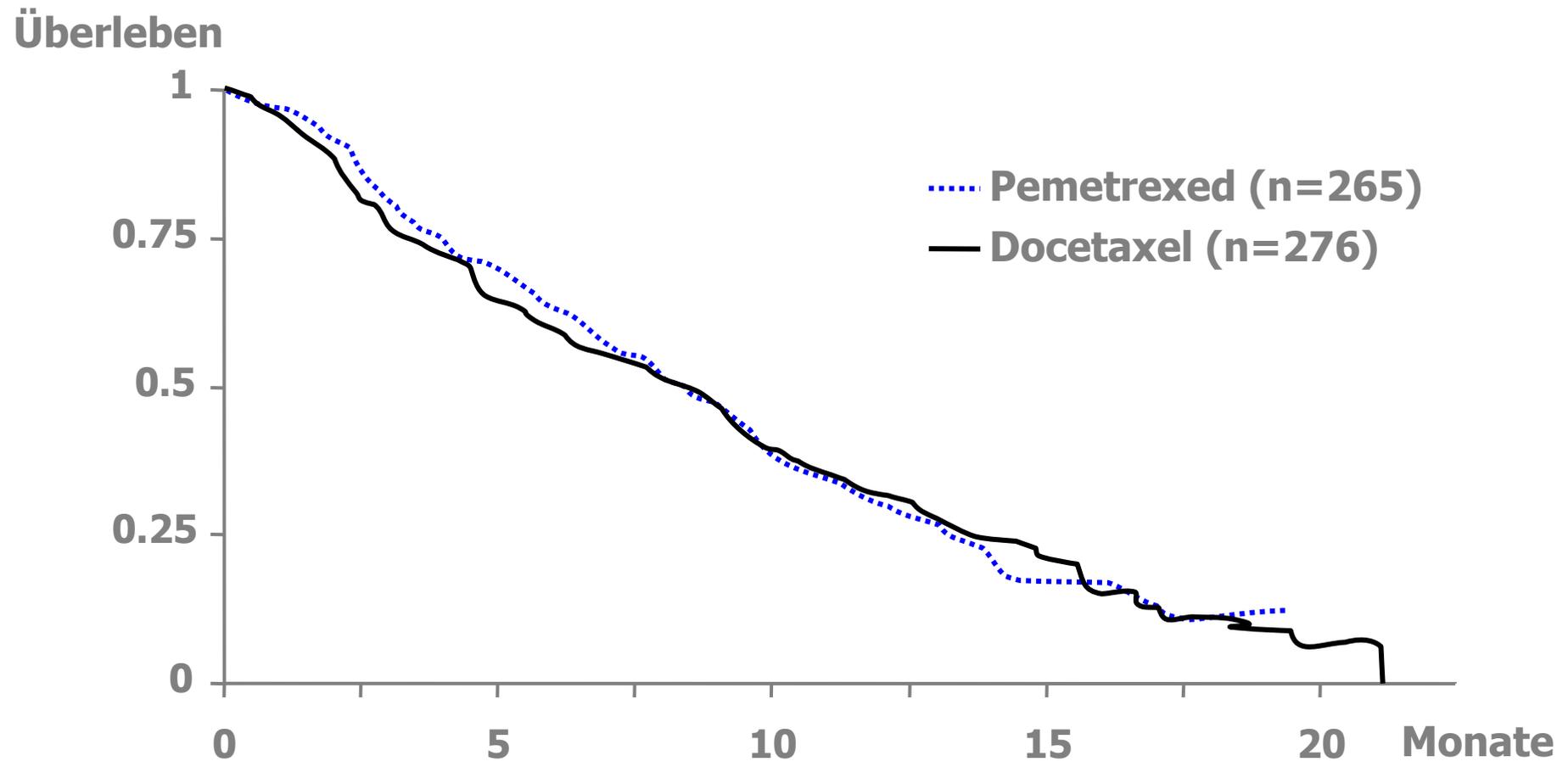
Second-line Therapie



BR-21: Überleben



Pemetrexed vs. Docetaxel

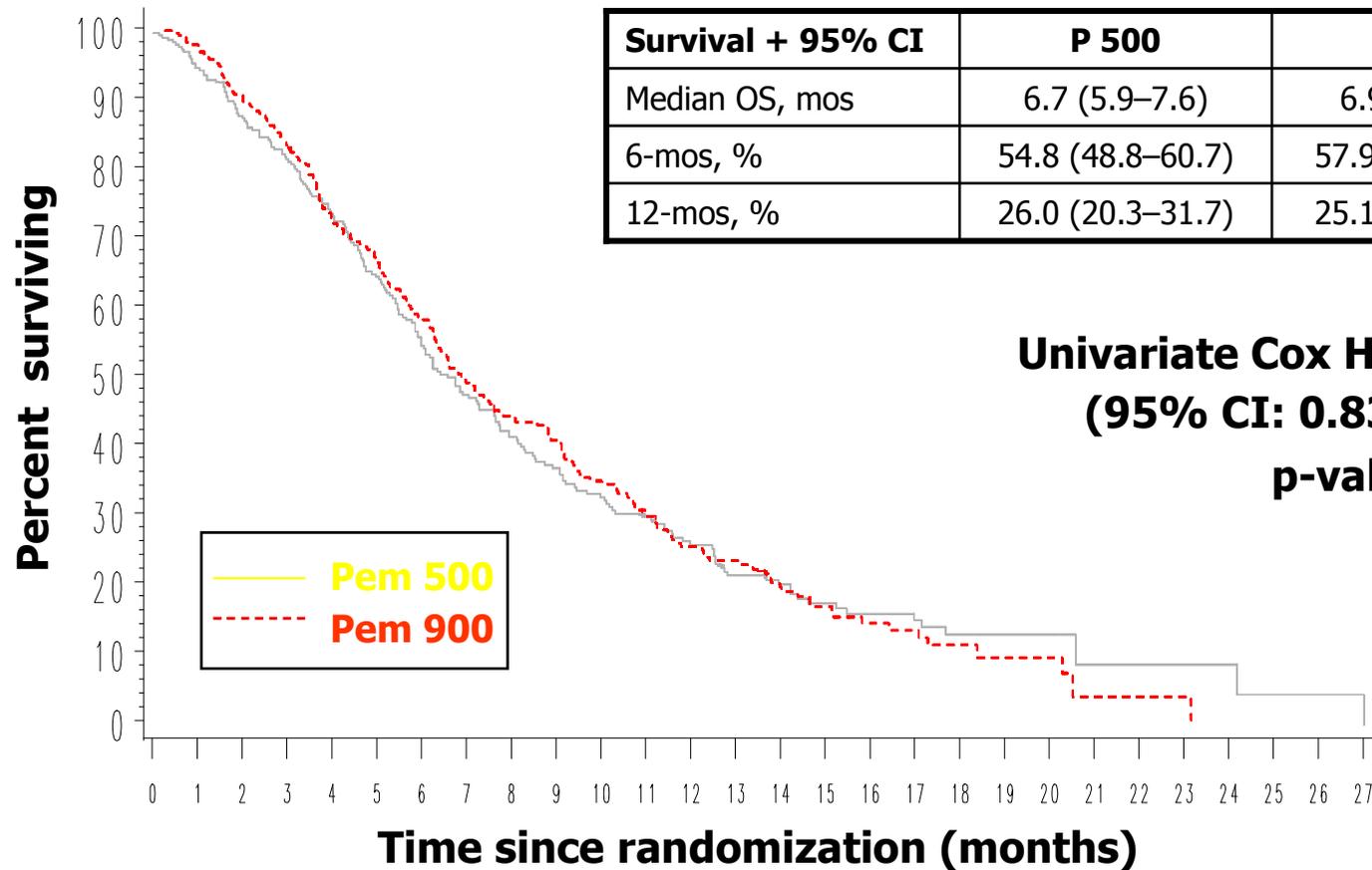


Hanna N, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-1597.

Pemetrexed 900 vs. 500 mg/m² bei second-line NSCLC

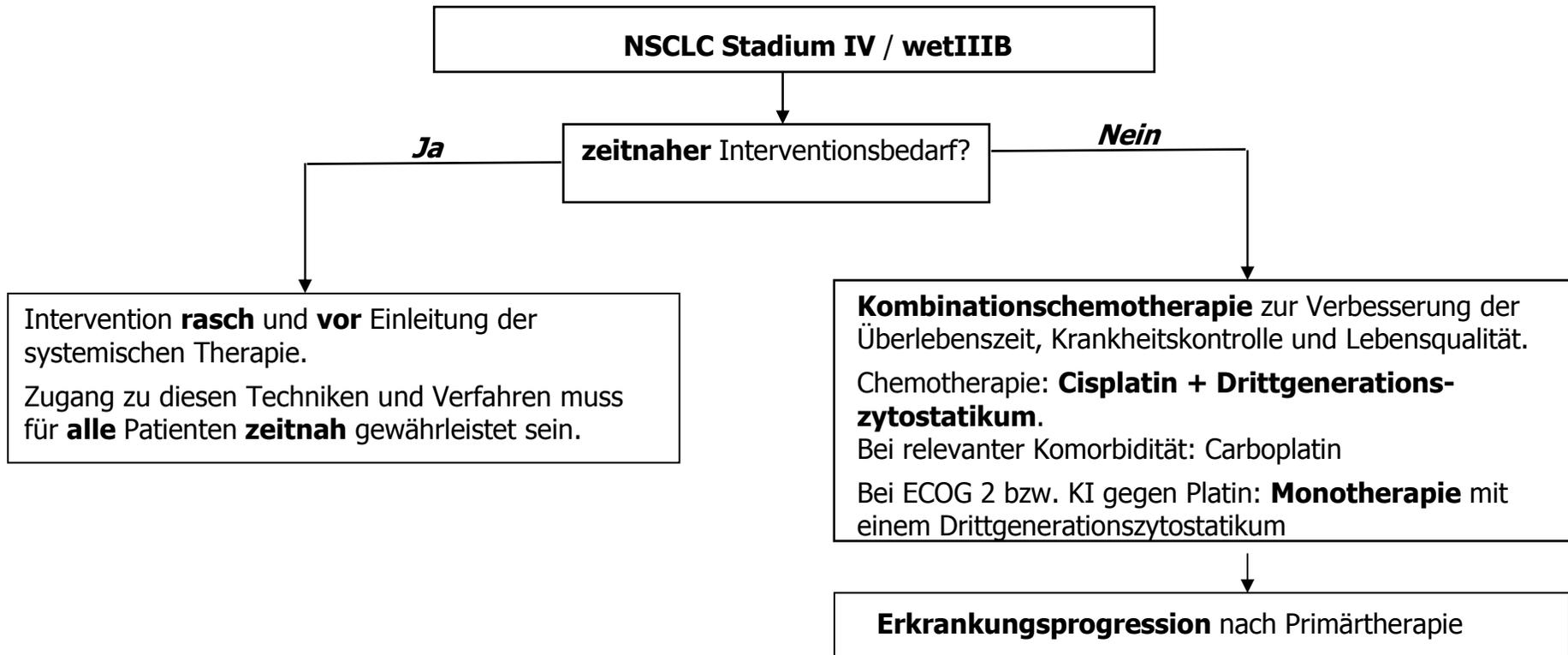
Cullen et al, ASCO 2007

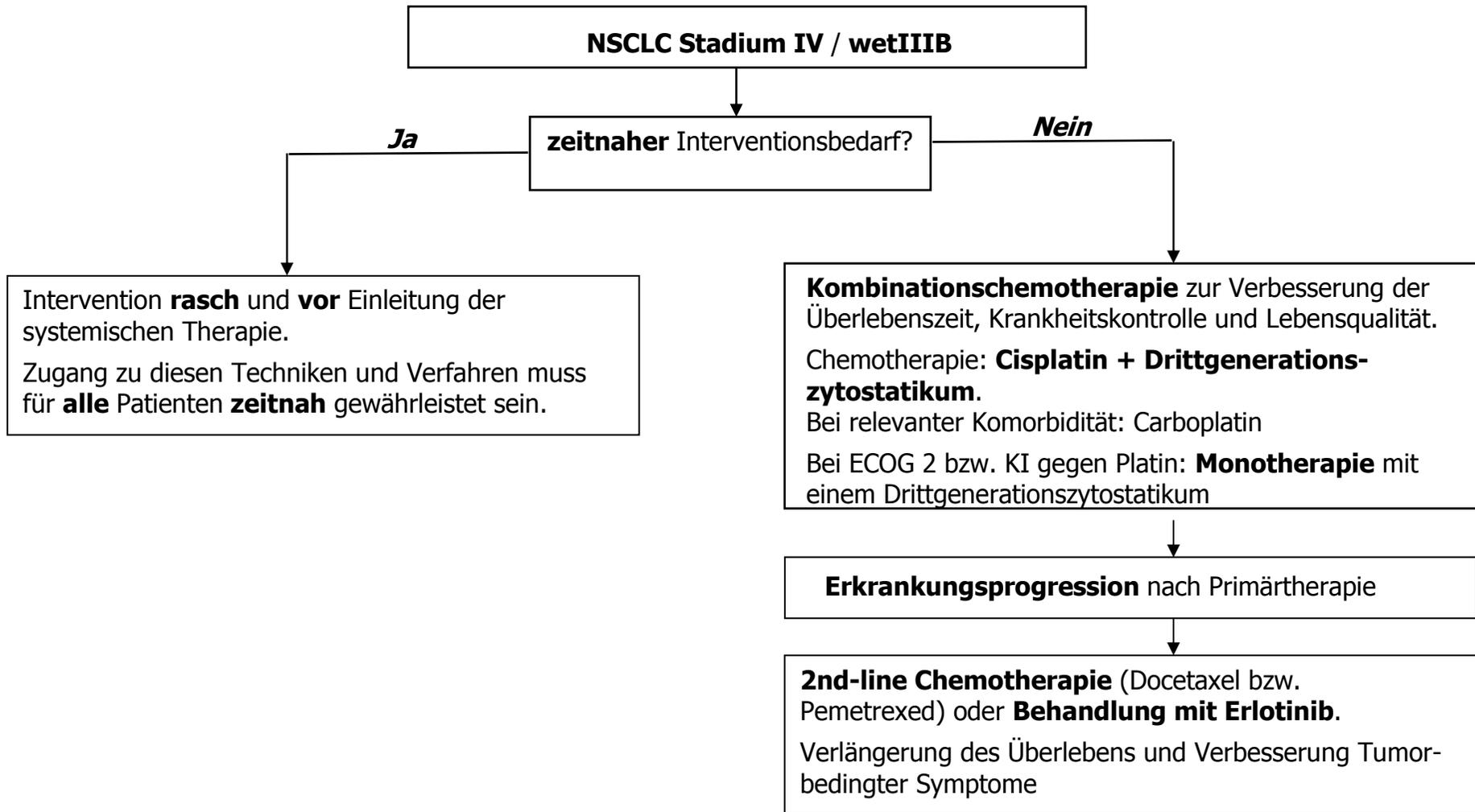
Overall survival



Survival + 95% CI	P 500	P 900
Median OS, mos	6.7 (5.9–7.6)	6.9 (6.3–8.1)
6-mos, %	54.8 (48.8–60.7)	57.9 (52.0–63.8)
12-mos, %	26.0 (20.3–31.7)	25.1 (19.5–30.7)

Univariate Cox HR = 1.013
(95% CI: 0.837–1.226)
p-value=0.893





NSCLC nach Erstbehandlung

- Raucher
- guter AZ

- Nie-Raucher
- reduzierter AZ
- Frauen
- Adenokarzinom, BAC

Zweitbehandlung

Pemetrexed
Docetaxel

Erlotinib

Drittbehandlung

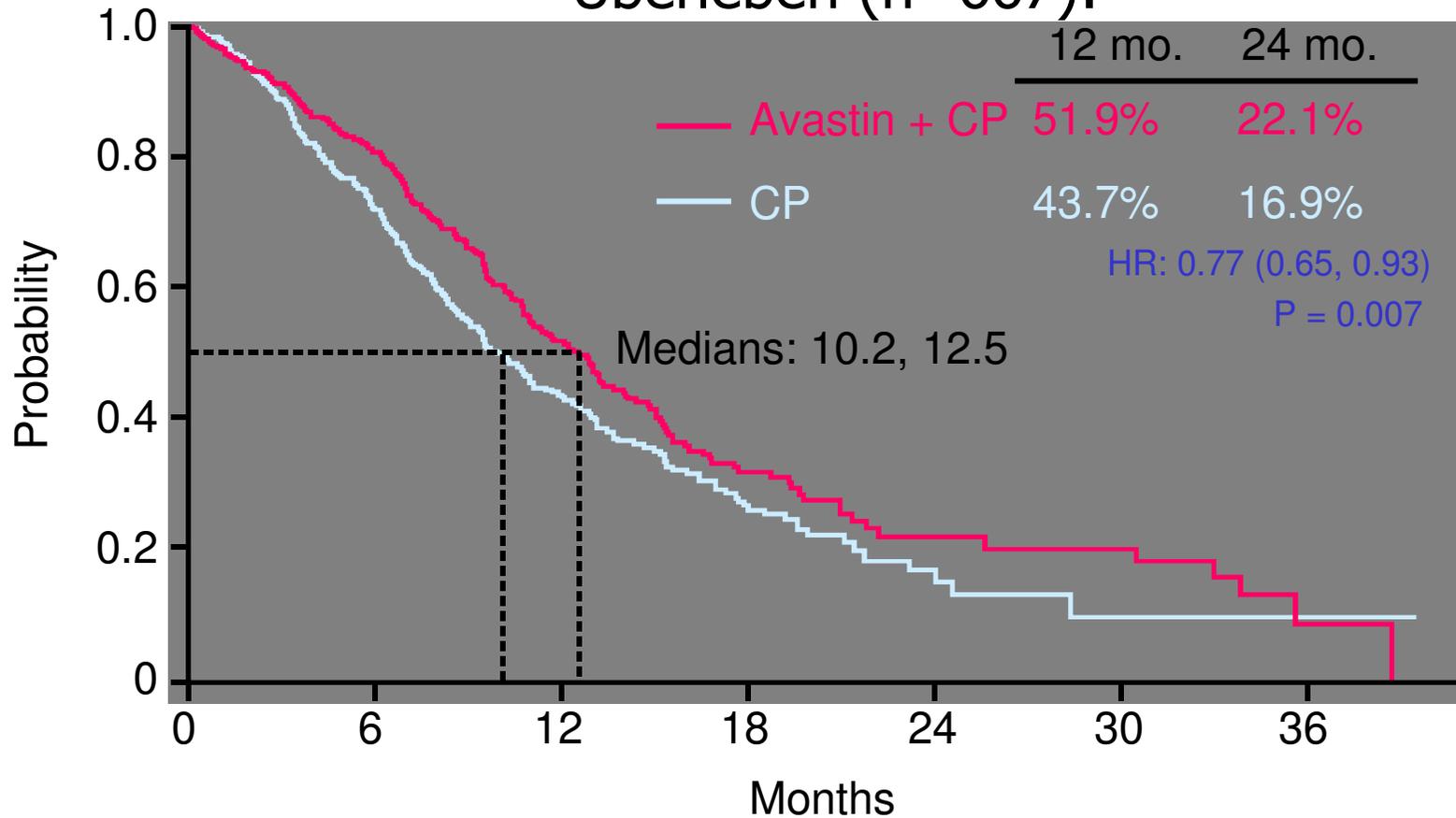
Erlotinib

Pemetrexed
Docetaxel

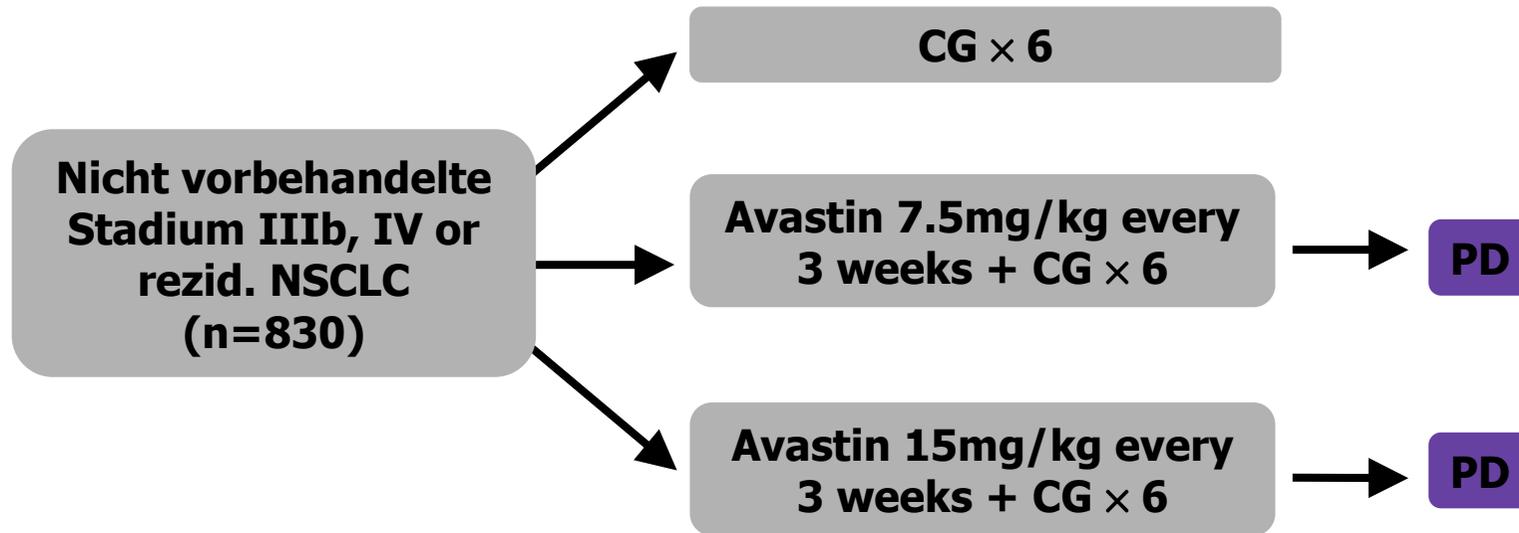
Bevacizumab +/- Chemotherapie in der first-line Therapie - Stadium IV NSCLC

Sandler et al, NEJM 2006

Überleben (n=667):



Gemcitabin/Cisplatin +/- Avastin



Cisplatin 80mg/m² i.v. alle 3 Wochen; Gemcitabine 1250mg/m² 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

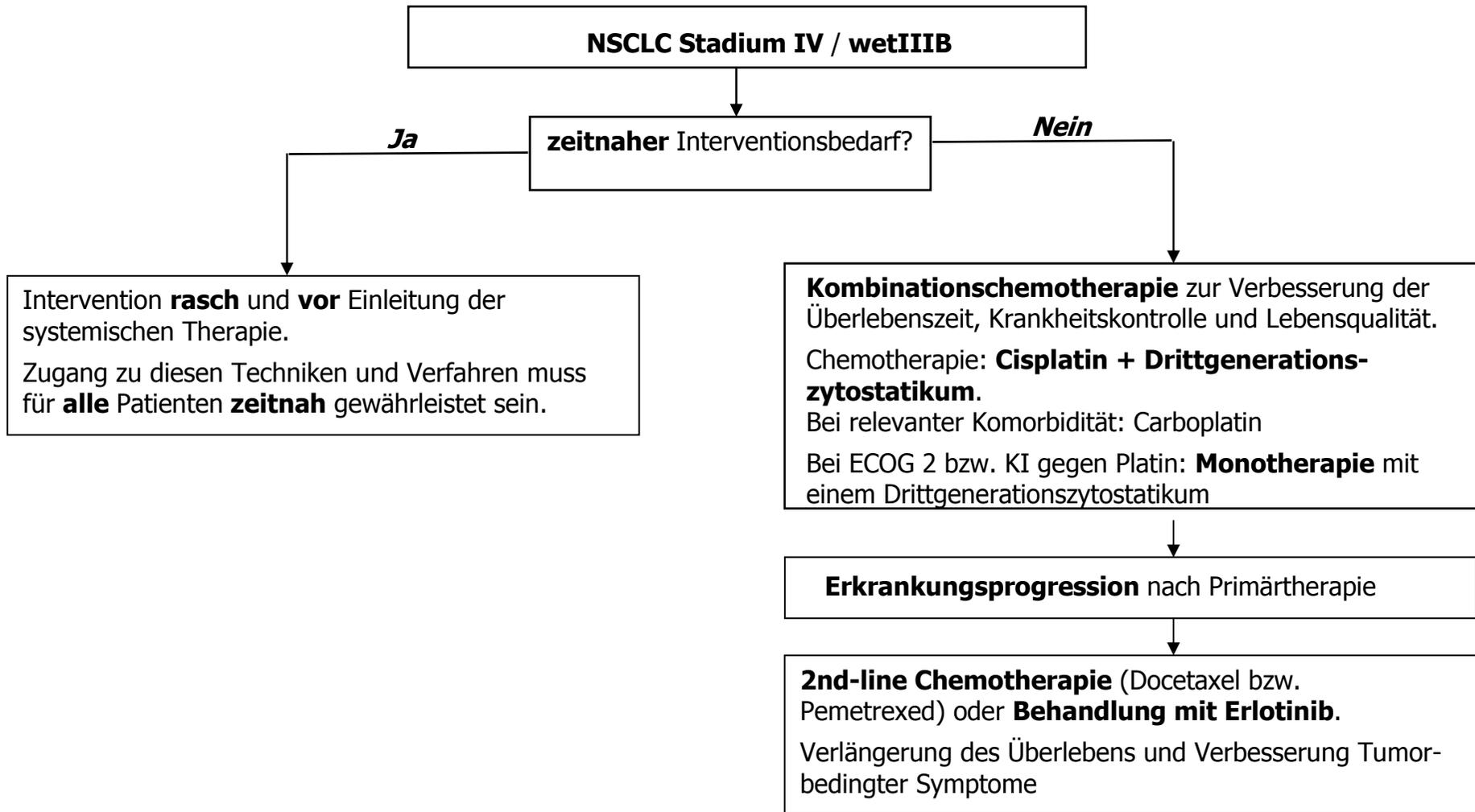
Monotherapie bei (mehrfach) vorbehandeltem NSCLC

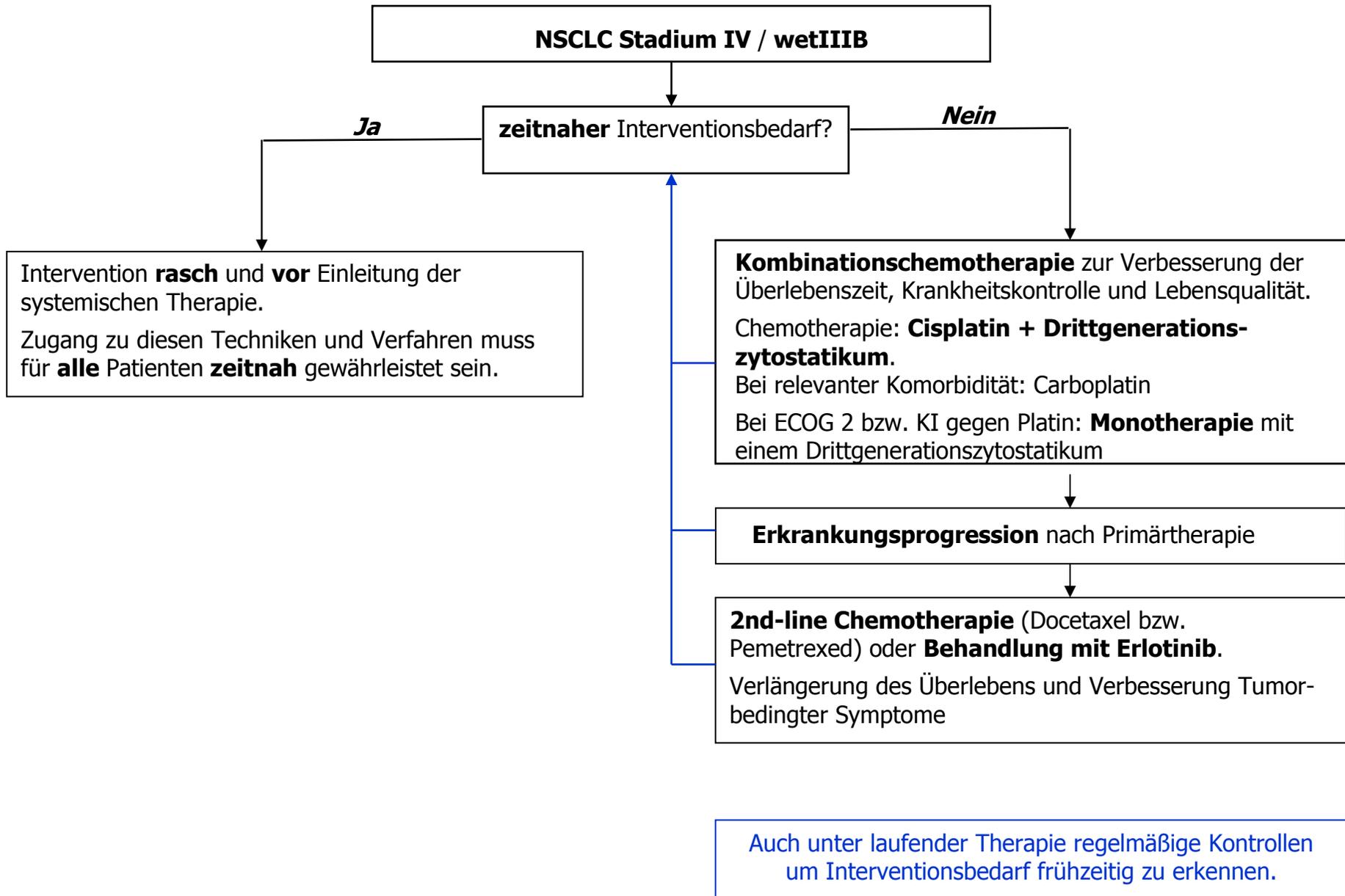
Substanz	Autor	n	DCR (%)	PFS (wo)	MÜL (wo)
ZD6474*	Natale et al. 2006	83	45	11,0	
Sunitinib	Socinski et al. 2006	63	52,4		23
Sorafinib	Gatzemeier et al. 2006	54	59	24/12	

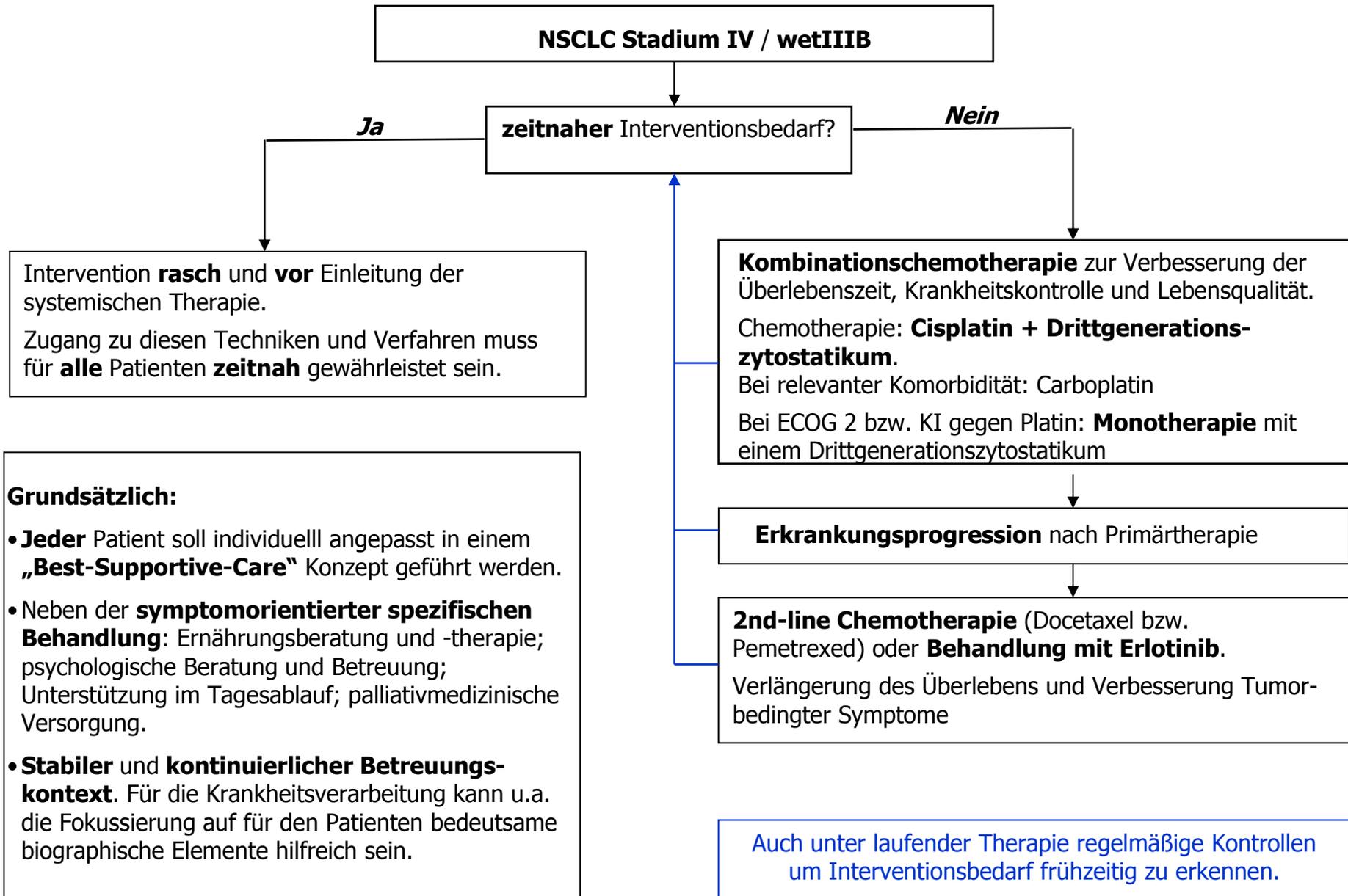
* Random vs. Gefitinib

Zusammenfassung

- Standard im Stadium IV des NSCLC (1st-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 2nd-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!