

# Neoadjuvante Therapie beim NSCLC im Stadium IIIA – was ist möglich?

Dirk Behringer  
Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum  
**Thoraxzentrum Ruhrgebiet**

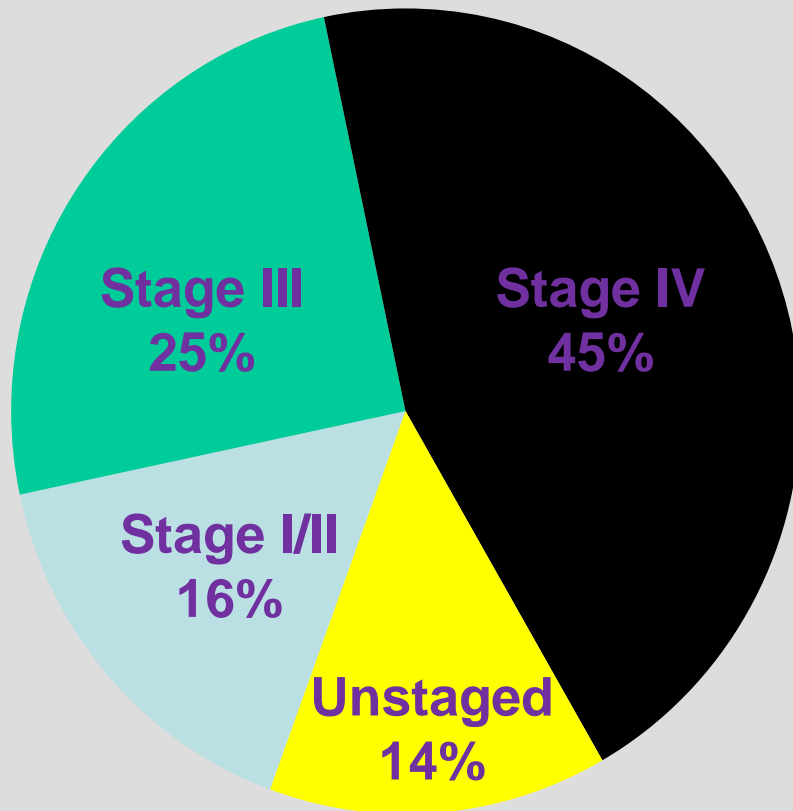
Experten-Treffen  
„Lungenkarzinom“

26. November 2010, Düsseldorf

# NSCLC IIIA – Neoadjuvante Konzepte

- Epidemiologie / Ausdehnung bei Erstmanifestation
- Rezidivmuster bei mediastinalem Befall
- Erfahrungen mit neoadjuvanter Therapie
- Metaanalyse
- Trimodale versus bimodale Verfahren
- Schlußfolgerungen

# NSCLC IIIA – Neoadjuvante Konzepte



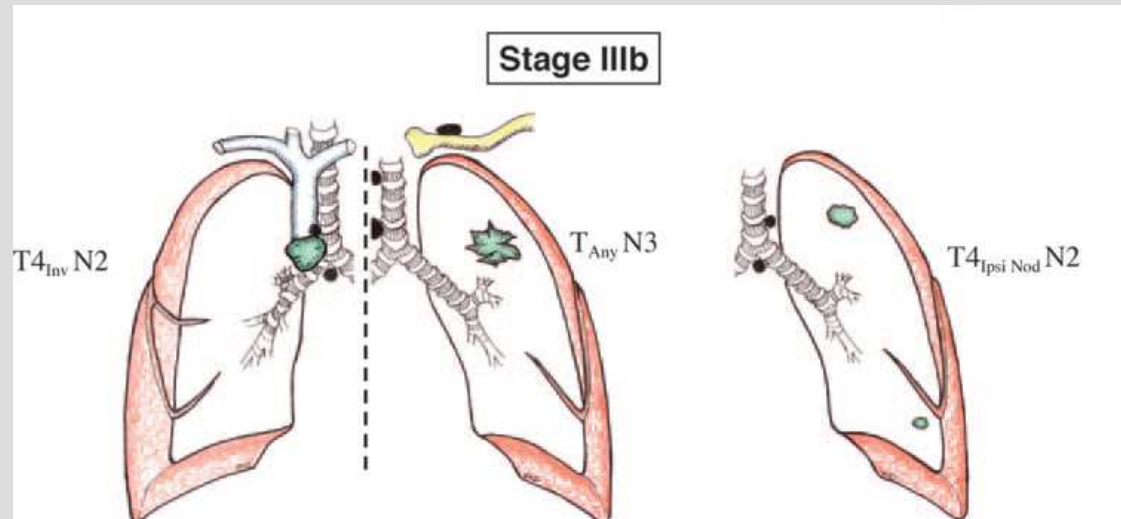
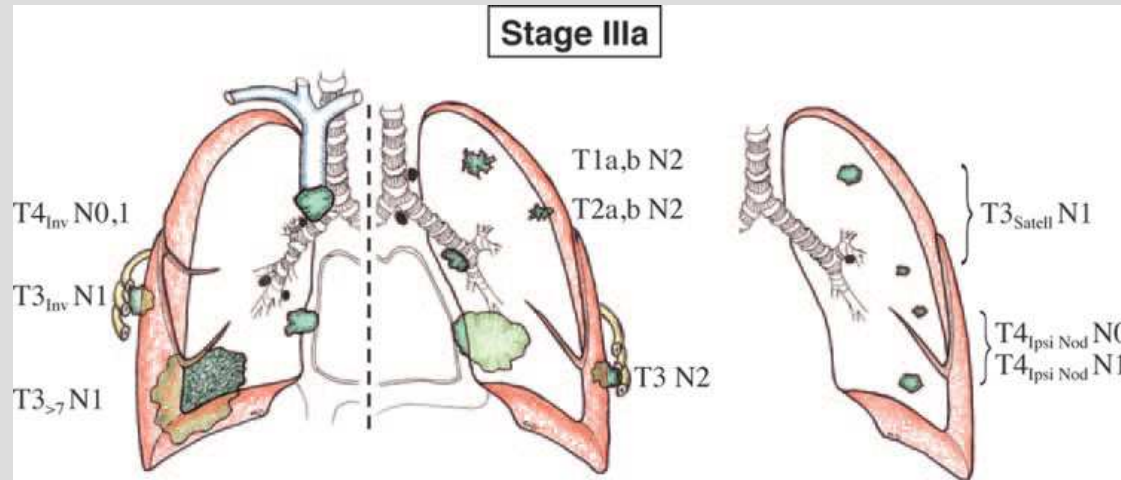
Approximately 40% of patients with NSCLC present with early-stage disease (stage I–IIIA)

Surgery is the standard treatment in this setting

Historically, attempts to improve post-surgical outcomes in NSCLC have focused on adjuvant therapies, including chemotherapy and radiation therapy

National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review, 1973–1998

# Stadieneinteilung



# NSCLC IIIA – Rezidivmuster

Characteristics	Patients treated with primary surgery (n = 186) No. (%)	Patients treated with preoperative chemotherapy (n = 81) No. (%)
Symptoms		
Yes	119 (64)	49 (60)
No	67 (36)	32 (40)
Performance status		
0	96 (52)	49 (60)
1	68 (36)	21 (26)
≥ 2	22 (12)	11 (14)
Histologic subtype		
Squamous cell carcinoma	108 (58) <sup>a</sup>	38 (47)
Adenocarcinoma	67 (36)	29 (36)
Other	11 (6)	14 (17)
Preoperative T		
T1/T2	131 (70) <sup>a</sup>	47 (58)
T3	43 (23)	22 (28)
T4	12 (7)	11 (14) <sup>a</sup>
Stage		
IIIA	144 (93)	69 (86)
IIIB	12 (7)	11 (14)
Resection		

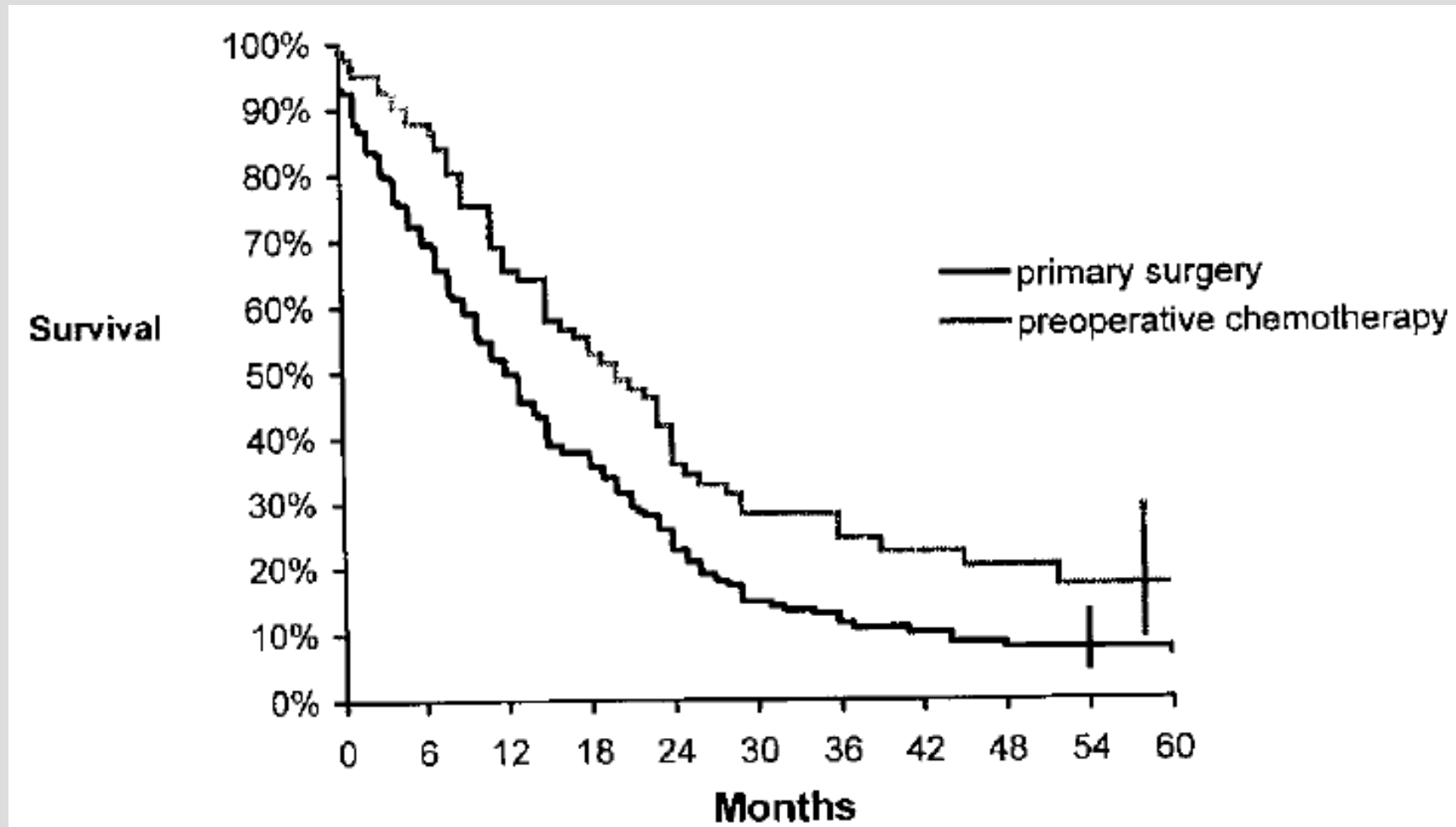
Andre F et al., Cancer 91: 2394-2400 (2001)

# NSCLC IIIA – Rezidivmuster

Characteristics	No.	Locoregional relapse (%)	Visceral metastasis (%)	Isolated brain metastasis (%)
Histologic subtype				
Squamous cell carcinoma	146	37 (25)	47 (32)	10 (6)
Adenocarcinoma	96	20 (21)	36 (35)	27 (28) <sup>a</sup>
Other	25	1 (5)	10 (42)	2 (8)
Resection				
Partial	76	33 (44)	26 (34)	11 (14)
Complete	191	25 (13) <sup>a</sup>	67 (35)	28 (14)
Postoperative radiotherapy				
No	109	17 (16)	36 (33)	16 (14)
Yes	158	41 (26)	57 (36)	23 (14)
Preoperative chemotherapy				
No	186	42 (22)	70 (38)	21 (11)
Yes	81	16 (19)	23 (28) <sup>a</sup>	18 (22) <sup>a</sup>
Total	267	58 (20)	93 (35)	39 (14)

Andre F et al., Cancer 91: 2394-2400 (2001)

# NSCLC IIIA – Differenzierung IIIA



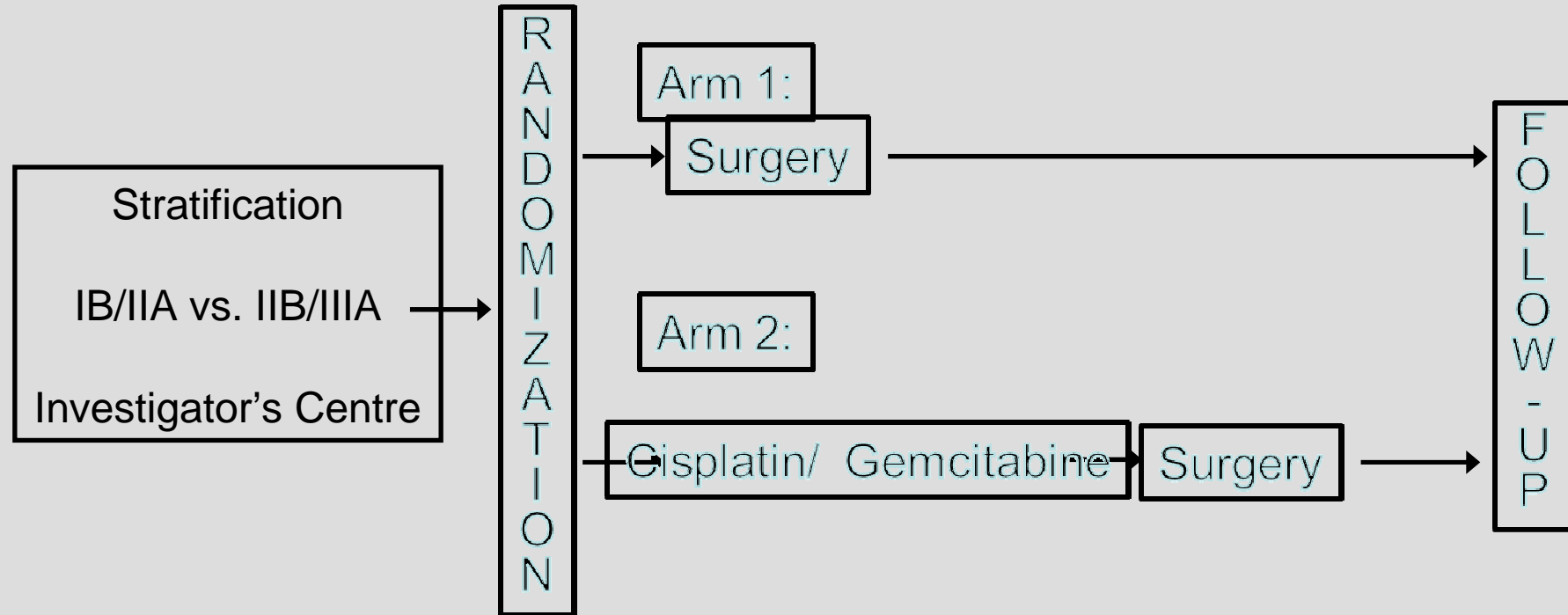
Andre F et al., Cancer 91: 2394-2400 (2001)

# NSCLC IIIA – Differenzierung IIIA

Untergruppe	Beschreibung
III A <sub>1</sub> <b>(5 JÜR): 34%</b>	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknoten-metastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A <sub>2</sub>	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A <sub>3</sub>	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A <sub>3</sub> <b>(5 JÜR): 3%</b>	Bulky (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten

Robinson L. A., Wagner H., Jr., Ruckdeschel J. C.: Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 123: 202S-220S (2003)

# Phase III Studie

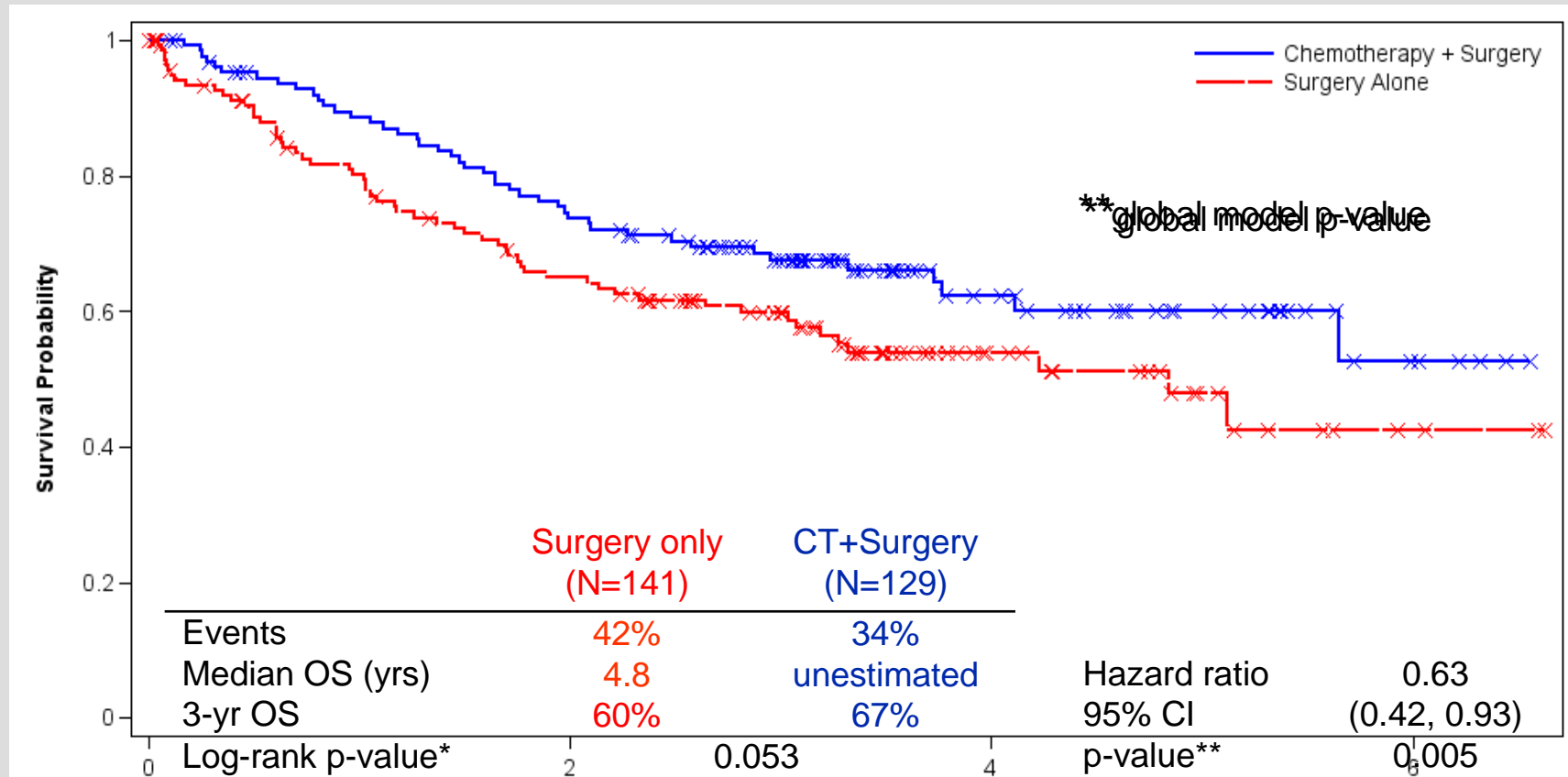


Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, d.1 & Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> d.1&8, q3wks for a total of 3 cycles

Surgery : within 14 days from randomization in arm 1 and 3-6 wks after the completion of CT in arm 2

Scagliotti et al, ASCO 2008, Abst 7508

# Overall Survival



Patients at risk at	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6
<b>years</b>											
<b>Surgery only:</b>	102	89	80	69	55	34	23	18	10	6	3
<b>CT+Surgery:</b>	107	99	89	81	66	44	30	23	17	9	5

Scagliotti et al, ASCO 2008, Abst 7508



THORAXZENTRUM HERNE, BOCHUM  
 ONKOLOGISCHES ZENTRUM AUGUSTA  
 Hämatologie Onkologie & Palliativmedizin  
[www.onkologie-klinik.de](http://www.onkologie-klinik.de)

Dirk Behringer, AKA Bochum  
 Was gibt es Neues beim Lungenkarzinom Behringer  
 Medizinische Gesellschaft 02.11.2010

# Overall Survival by Treatment Arm

	Surgery only	Chemotherapy + Surgery
Stage IB-IIA (n)	78	63
Median OS (yrs)	unestimated	unestimated
3-yr OS	70%	65%
Stage IIB-IIIA (n)	63	66
Median OS (yrs)	2.1	<b>5.7</b>
3-yr OS (95% CI)	47% (33%-59%)	<b>70%</b> (57%-80%)
Log-rank p-value = 0.001		

Scagliotti et al, ASCO 2008, Abst 7508

# Neoadjuvante Therapie

Hintergrund  
Kollektiv  
Ziel

Langzeitüberleben (10 Jahre) nach neoadjuvanter Therapie  
NSCLC I (ohne T1N0), II, III  
Gesamtüberleben



Einschluß  
Followup (Jahre)

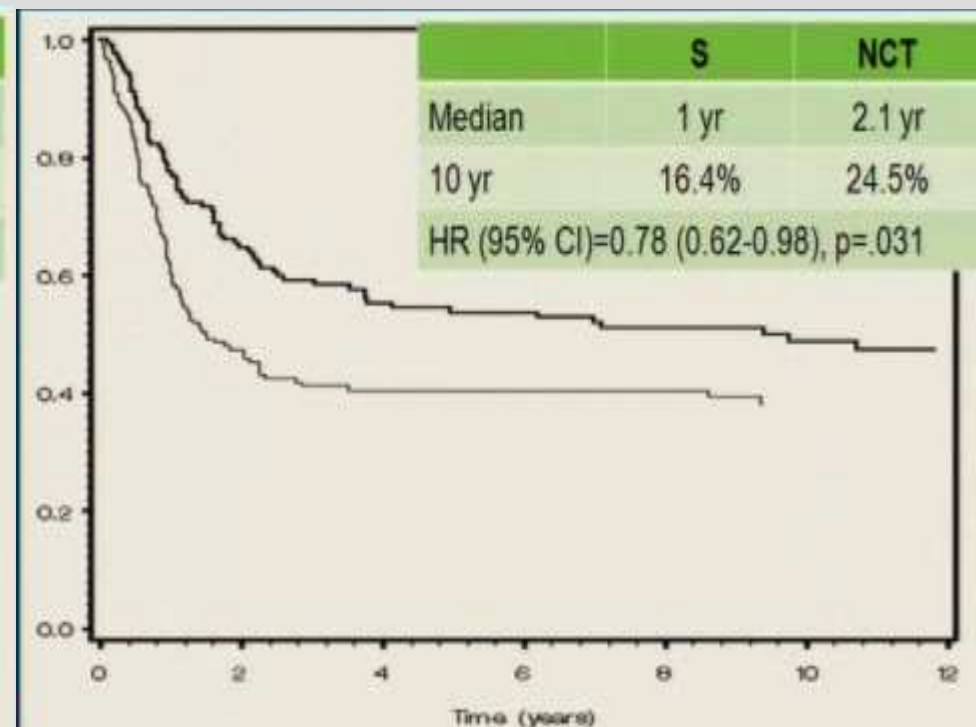
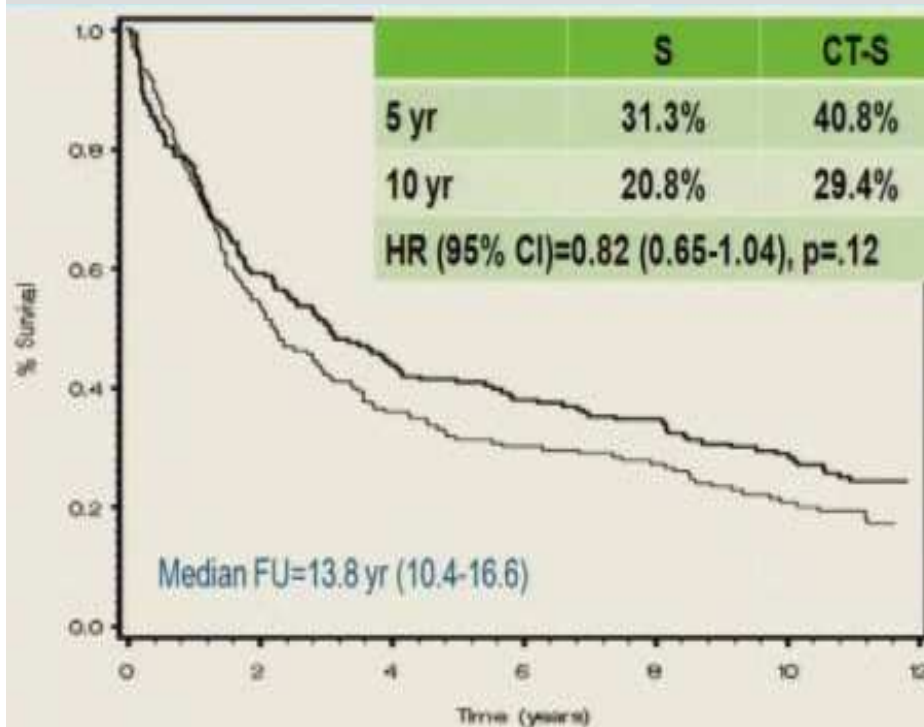
350 Patienten  
13,8

Westell V et al., ASCO 2010, #7003

# Neoadjuvante Therapie Ergebnisse

Gesamtüberleben

Krankheitsfreies Überleben



Westell V et al., ASCO 2010, #7003

# Neoadjuvante Therapie

## Ergebnisse

### Multivariate Analyse

	HR	95% CI	p
Age >65 yr	1.36	1.06-1.75	0.0153
T2 vs T1	2.70	1.43-5.08	0.0021
T3 vs T2	1.74	1.28-2.36	0.0004
N2 vs N0-1	1.32	1.03-1.70	0.0306
<b>Neoadj CT</b>	<b>0.69</b>	<b>0.54-0.90</b>	<b>0.0055</b>

### Rezidivsituation

	S	CT-S	p
<b>Recurrences</b>			
Brain mets	9.1%	8.9%	NS
Bone mets	13.1%	4.9%	<b>0.004</b>
Med OS	7.2 mo.	6 mo.	NS
<b>2<sup>nd</sup> cancers*</b>	26 (14.6%)	22 (12.3%)	0.54
Median time	3.3 yr	5.6 yr	0.0531
<b>10-yr non-cancer deaths</b>	47.8%	54.8%	0.27

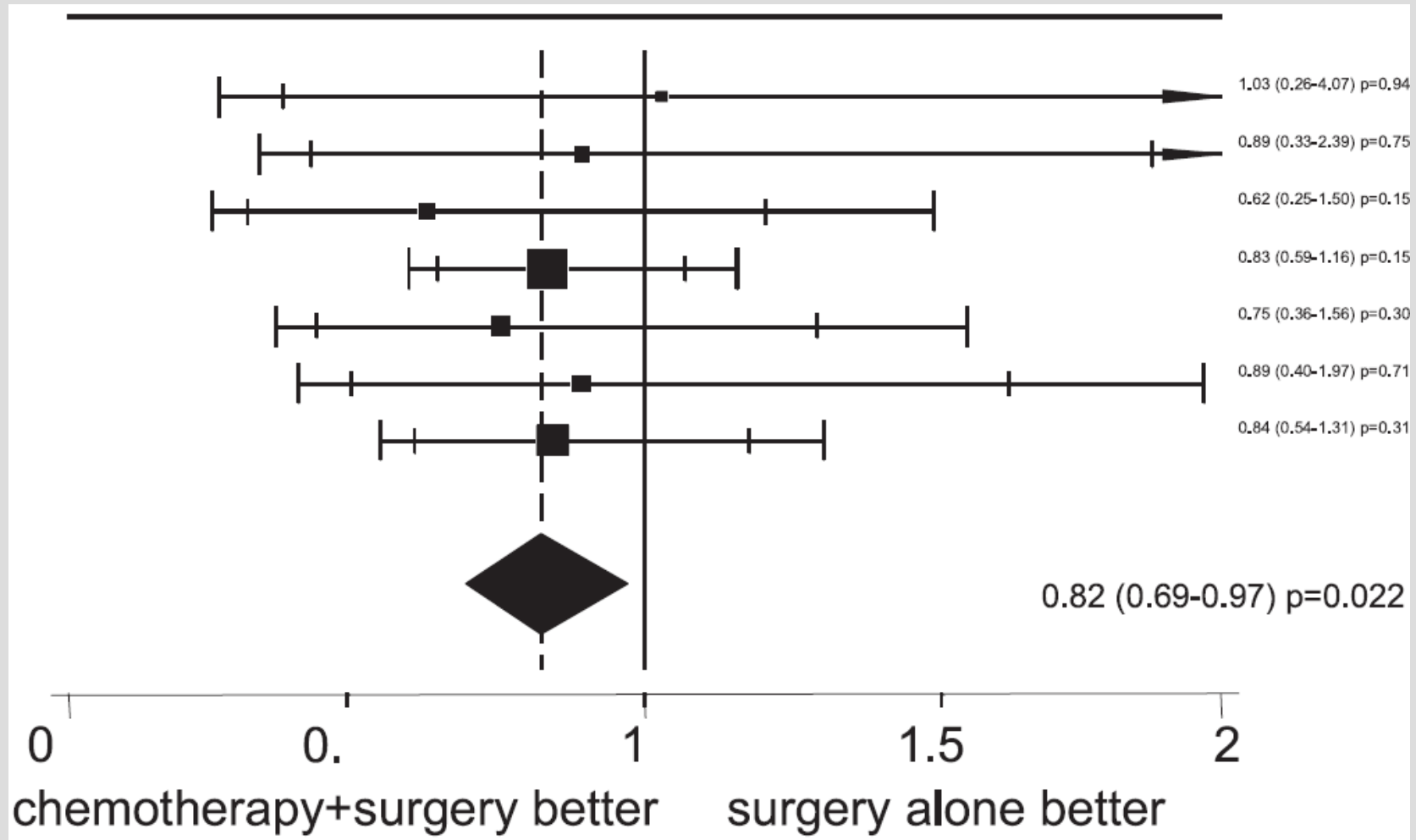
Westell V et al., ASCO 2010, #7003



THORAXZENTRUM HERNE, BOCHUM  
 ONKOLOGISCHES ZENTRUM AUGUSTA  
 Hämatologie Onkologie & Palliativmedizin  
[www.onkologie-klinik.de](http://www.onkologie-klinik.de)

Dirk Behringer, AKA Bochum  
 Was gibt es Neues beim Lungenkarzinom Behringer  
 Medizinische Gesellschaft 02.11.2010

# Neoadjuvante Therapie: Metaanalyse



Burdett et al, Journal of Thoracic Oncology;1:2006

# Metaanalyse: stadienabhängiges Überleben

Stage	5-Year Survival (%)	Absolute Benefit (%)	New 5-Year Survival (%)
Ia	75	4	79
Ib	55	6	61
IIa	50	7	57
IIb	40	7	47
IIIa	15–35	6–7	21–42
IIIb	5–10	3–5	8–15

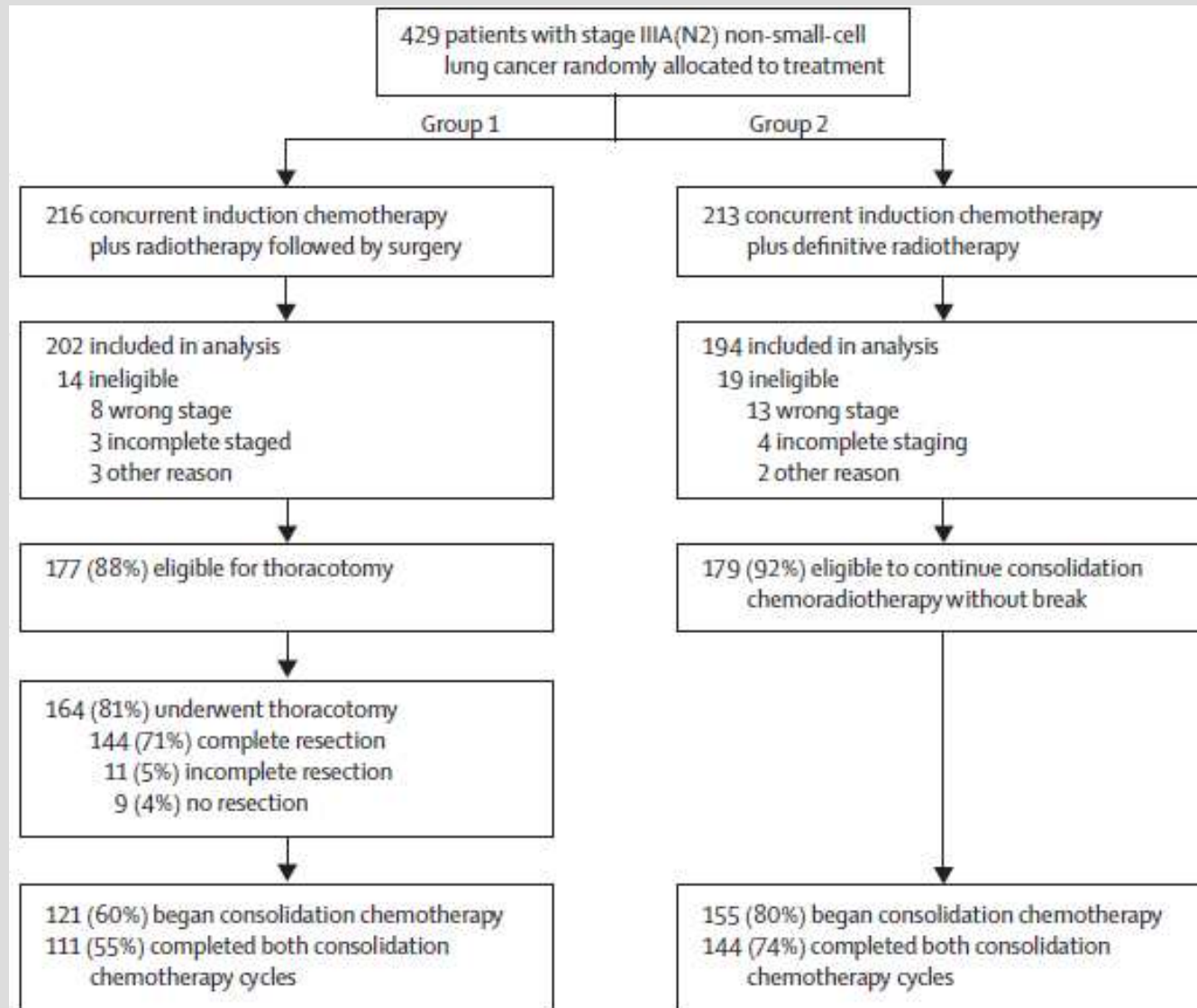
Burdett et al, Journal of Thoracic Oncology;1:2006



THORAXZENTRUM HERNE, BOCHUM  
 ONKOLOGISCHES ZENTRUM AUGUSTA  
 Hämatologie Onkologie & Palliativmedizin  
[www.onkologie-klinik.de](http://www.onkologie-klinik.de)

Dirk Behringer, AKA Bochum  
 Was gibt es Neues beim Lungenkarzinom Behringer  
 Medizinische Gesellschaft 02.11.2010

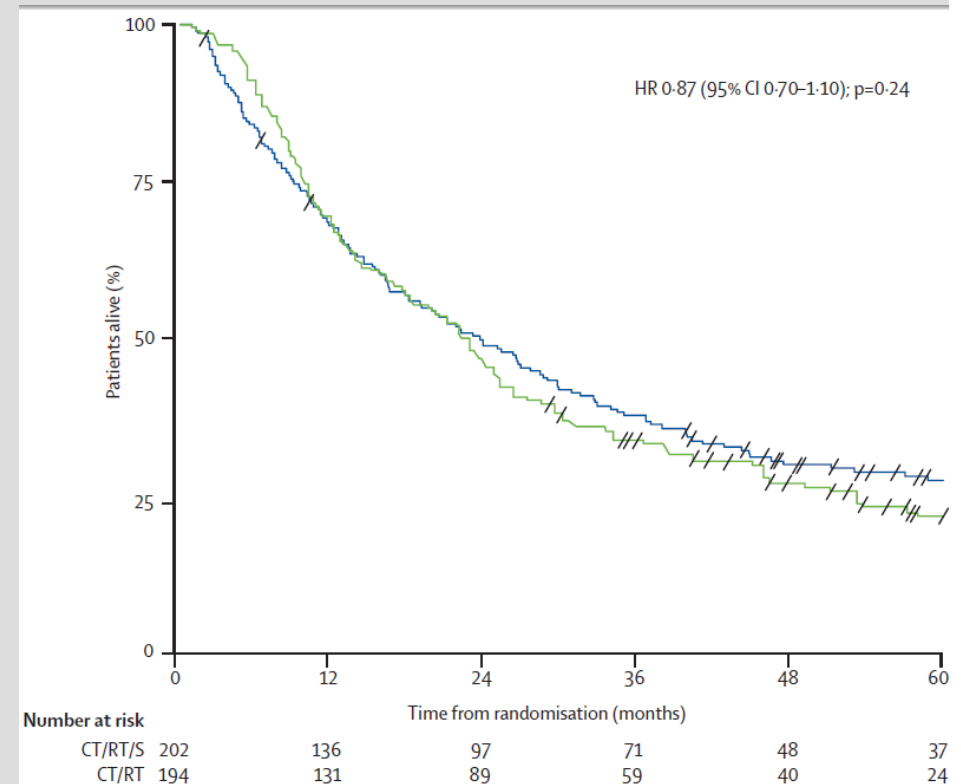
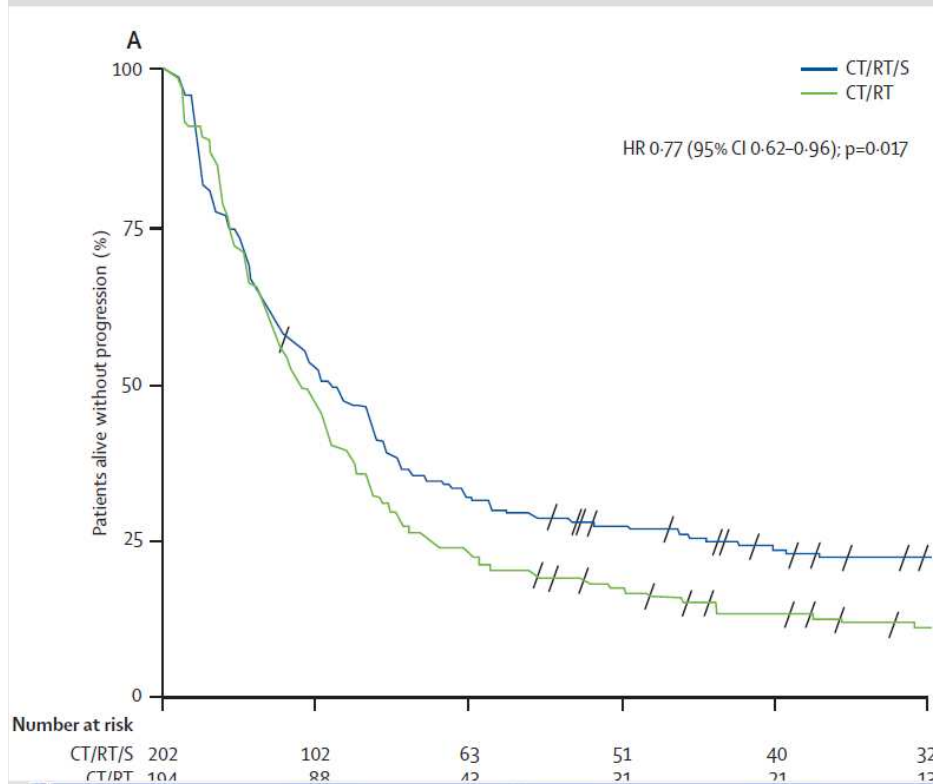
# Chemo, Radiotherapie ± Operation IIIA



Albain K et al, Lancet; 374, 379, 2010

# Chemo, Radiotherapie ± Operation IIIA

## PFS, OS



Albain K et al, Lancet; 374, 379, 2010

# Chemo, Radiotherapie ± Operation IIIA

## Therapieabhängige Ergebnisse

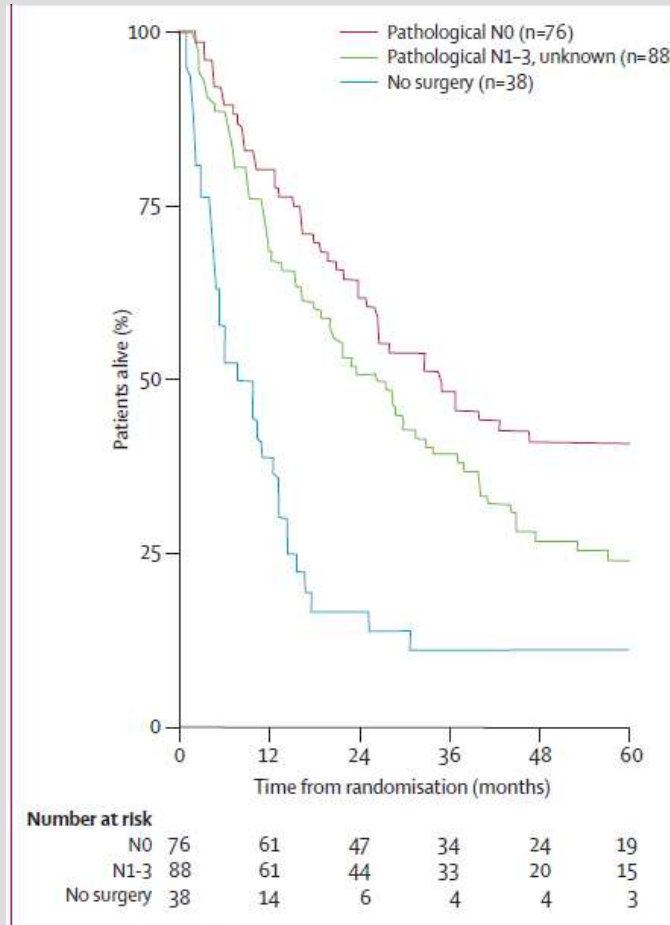
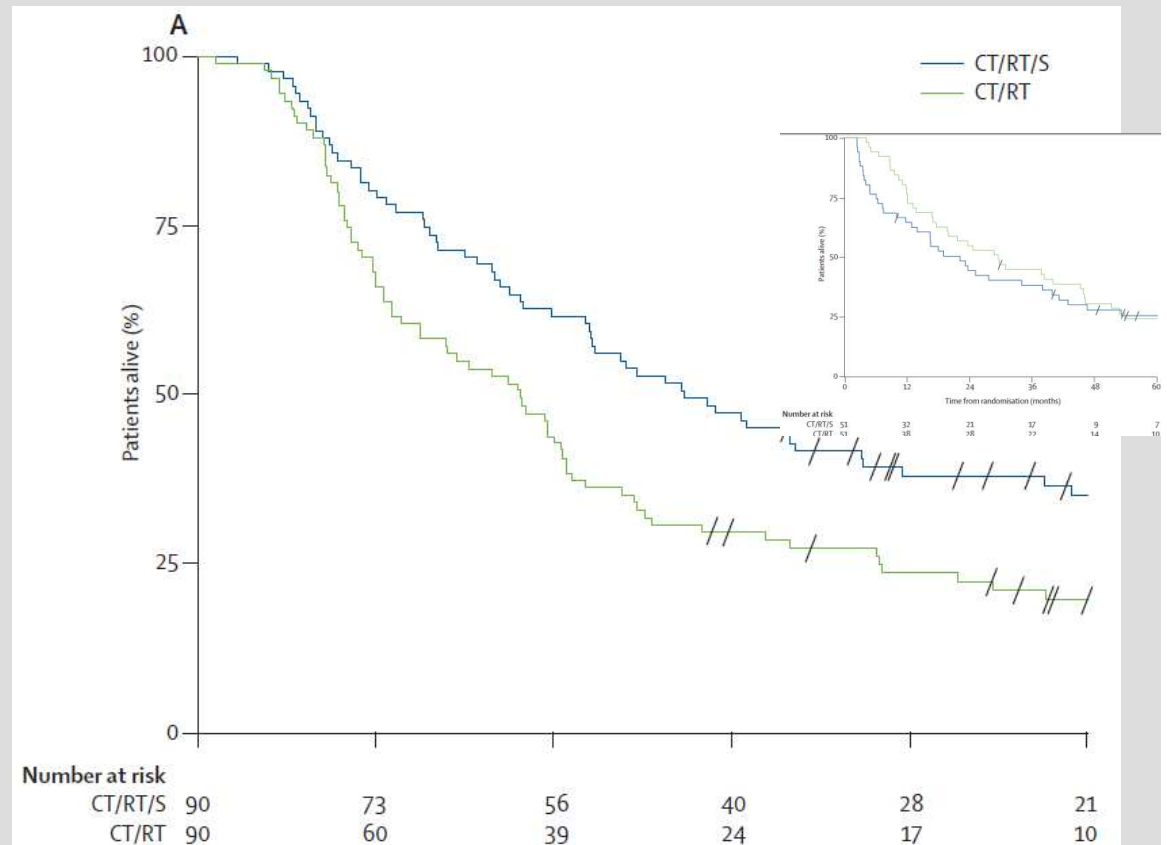


Figure 3: Overall survival in group 1 by pathological nodal substage determined after thoracotomy



Albain K et al, Lancet; 374, 379, 2010

# Chemo, Radiotherapie ± Operation IIIA

## Therapieabhängige Ergebnisse

- „große Konsequenz für die klinische Praxis (Prof. Wolf);
- N2 Patienten profitieren von einer Operation, wenn keine Pneumektomie erforderlich ist.
- Phase II (Friedel, JCO, Stupp Lancet Oncology): IIIB können von Operation profitieren (30% 5 JÜR)s

Albain K et al, Lancet; 374, 379, 2010



THORAXZENTRUM HERNE, BOCHUM  
ONKOLOGISCHES ZENTRUM AUGUSTA  
Hämatologie Onkologie & Palliativmedizin  
[www.onkologie-klinik.de](http://www.onkologie-klinik.de)

Dirk Behringer, AKA Bochum  
Was gibt es Neues beim Lungenkarzinom Behringer  
Medizinische Gesellschaft 02.11.2010

# Neoadjuvant IIIA - eigenes Vorgehen

## 1) Single-Level Befall (nur eine LK-Station befallen):

- **Operation** (anatomische, parenchymerhaltende Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion)
- **Adjuvante sequentielle Chemotherapie** möglichst innerhalb von 60 Tagen postoperativ und **danach mediastinale Bestrahlung** (50 Gy) mit Beginn innerhalb von vier Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie

**PNEUMONEKTOMIE VERMEIDEN**

# Neoadjuvant IIIA - eigenes Vorgehen

- 1) Multilevel bzw. bulky disease - technisch operabel
  - a) neoadjuvante Chemotherapie (3 Zyklen platinbasiert, möglichst kombiniert mit Gemcitabin)
  - b) Restaging mittels CT Thorax (bei fehlender Progression und gegebener funktioneller Operabilität)
  - c) Operation (anatomische, parenchymerhaltende Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion)
  - d) Bei Progress (Tumor oder nodal oder funktioneller Operabilität): Radio-Chemotherapie 50Gy; R2= 50Gy plus Boost mindestens 66Gy, 72Gy anstreben)
- 2) Multilevel bzw. bulky disease - andere
  - funktionell nicht operabel oder OP-Ablehnung: Radio-Chemotherapie mit einer Dosis von mindestens 66 Gy (72 Gy kumulativ anstreben), Einzeldosis 2 Gy
  - Bei Progress (Tumor oder nodal oder funktioneller Operabilität): Radio-Chemotherapie 50Gy; R2= 50Gy plus Boost mindestens 66Gy, 72Gy anstreben)

**PNEUMONEKTOMIE VERMEIDEN**

Thoraxzentrum Herne – Bochum, Leitlinien, Stand 2010



THORAXZENTRUM HERNE, BOCHUM  
ONKOLOGISCHES ZENTRUM AUGUSTA  
Hämatologie Onkologie & Palliativmedizin  
[www.onkologie-klinik.de](http://www.onkologie-klinik.de)

Dirk Behringer, AKA Bochum  
Was gibt es Neues beim Lungenkarzinom Behringer  
Medizinische Gesellschaft 02.11.2010

# NSCLC IIIA – Neoadjuvante Konzepte

## Zusammenfassung, Ausblick

- „Häufige“ Situation in der Thoraxkonferenz
- In den lokoregionär fortgeschrittenen Stadien besteht ein Vorteil für ein multimodales Vorgehen
- III A ist eine außerordentlich heterogene Erkrankung – Stellenwert einer optimalen initialen Diagnostik
- Stellenwert der Diagnostik im Verlauf
- Für neue Therapieansätze (systemisch) besteht keine ausreichende Datenlage, wäre aber hilfreich (Pem, Beva, Pan)

## Strategies to Improve Doctor-Patient Communication, cont'd.

- Graphs separate patient sample into groups:
  - Those who die within 5 years whether they receive chemotherapy or not (white)
  - Those who live without receiving chemotherapy (yellow)
  - Those who live because of chemotherapy (green)

Grün: Risikoreduktion durch Chemo



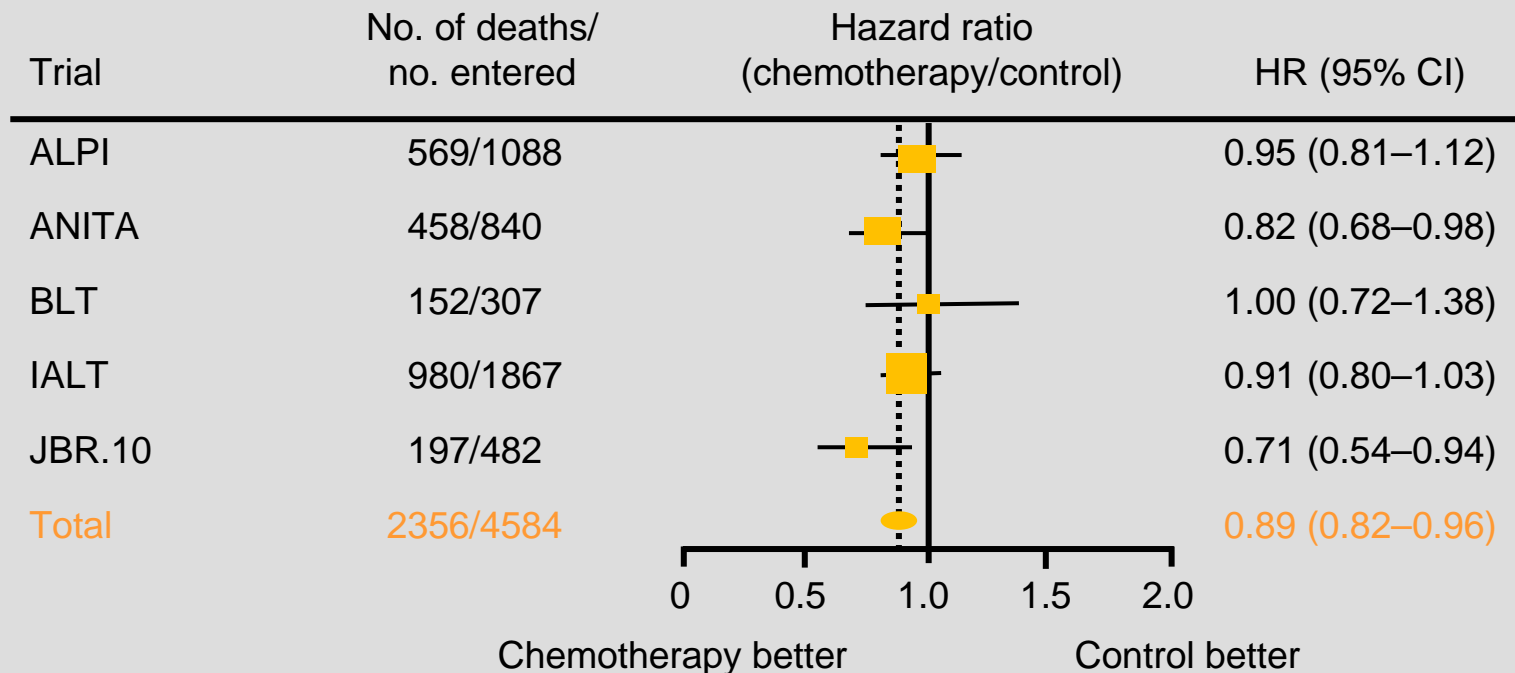
Notes: The figures are a graphical representation of patient survival probabilities at 5 years: the combined yellow and green areas represents the survival probability for the treatment group ( $S_a$ ) (the yellow represents the survival probability for untreated patients ( $S_c$ ), green represents the absolute risk reduction ( $S_a - S_c$ ), i.e., the “extra” survival achieved by therapy), the white area represent the mortality probability in patients ( $1 - S_a$ ). The statistical uncertainty in these probabilities is not depicted in the figures. Calculations for these figures included data on untreated patients from the ANITA trial because these data were not available in the LACE abstract. \*Includes the three trials that included only stage IB, does not include two trials open for stages IA and IB.

# LACE: meta-analysis of five randomised trials

## Cisplatin-based adjuvant chemotherapy improves overall survival and PFS in patients with NSCLC

- benefit is greatest in patients with stage II or III disease
- in general, no clear benefit is observed in patients with stage IA/IB disease
  - some stage IB patients with large tumours may benefit

### Overall survival by trial

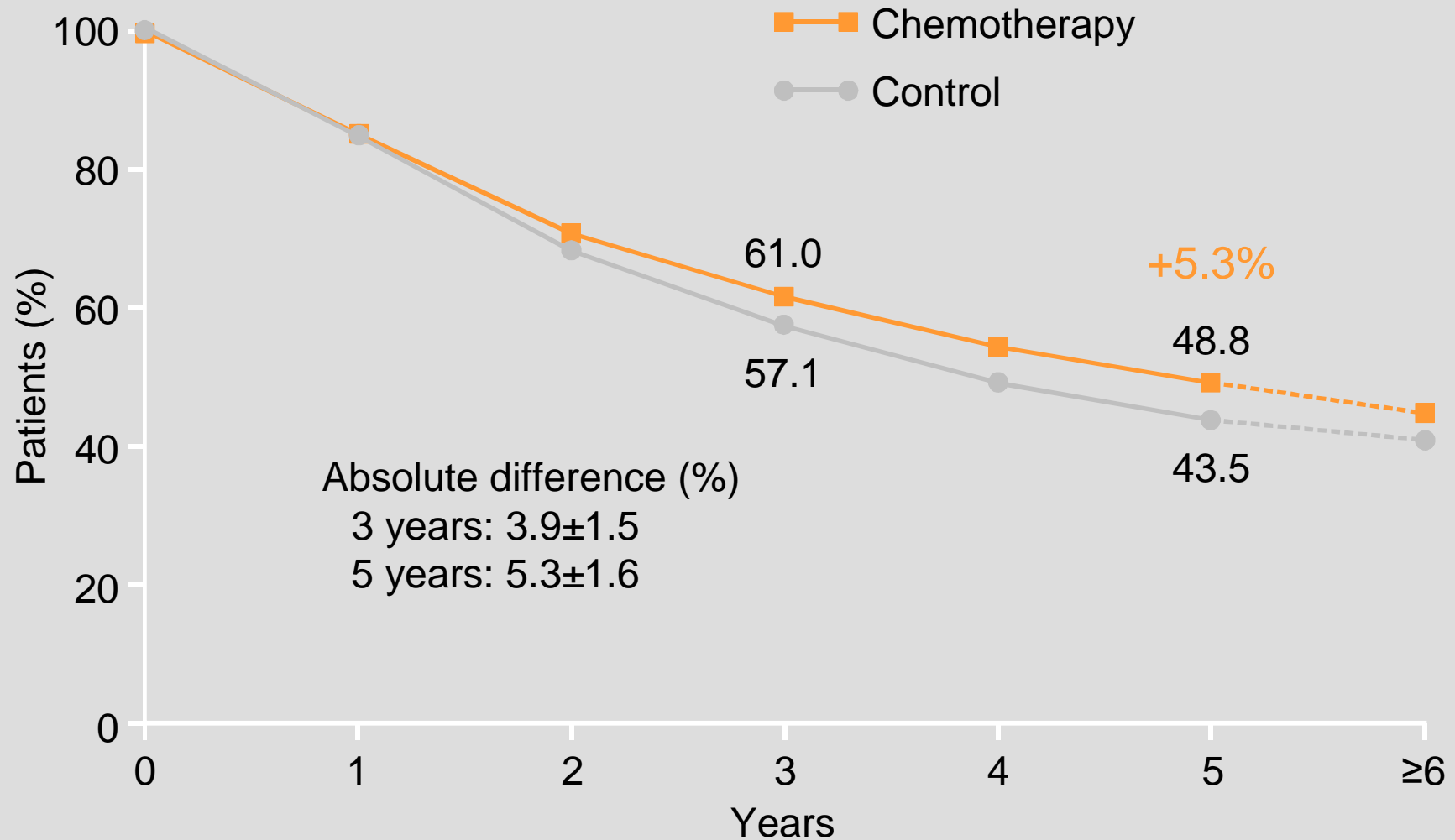


Tests for heterogeneity:  $p=0.34$

Chemotherapy effect:  $p=0.004$

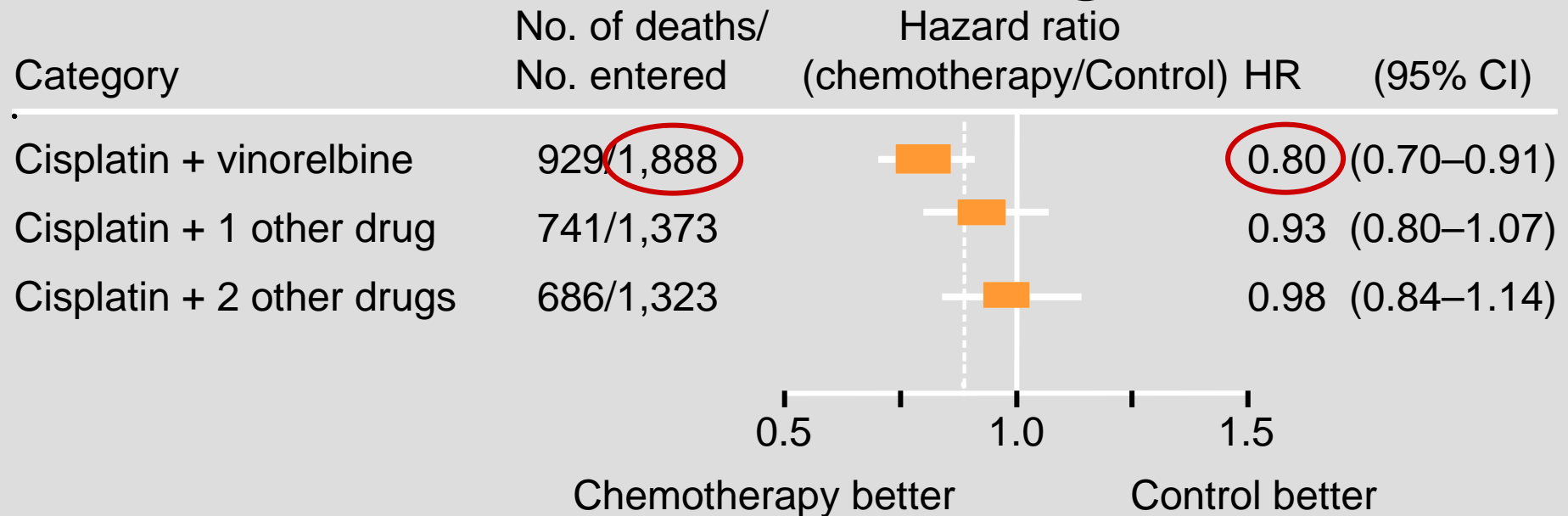
Pignon JP, et al. J Clin Oncol 2006;24(Suppl. 18):366s (Abs. 7008)

# LACE: overall survival



Pignon JP, et al. J Clin Oncol 2006;24(Suppl. 18):366s (Abs. 7008)

# LACE: chemotherapy effect and associated drugs



Test for heterogeneity:  $p=0.104$

The effect of **cisplatin + vinorelbine** was better than the effect of other drug combinations; this was significant when the other combinations were pooled ( $p=0.04$ , post-hoc analysis)

Pignon JP, et al. J Clin Oncol 2006;24(Suppl. 18):366s (Abs. 7008)