

Bronchialkarzinom

Dirk Behringer
Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum



ASCO Nachlese 2009
OSP Bochum/Herne, Dortmund

Mittwoch, 24. Juni 2009

Nicht kleinzellige Bronchialkarzinome

- Perioperative Therapie (frühe Stadien)
- Lokal fortgeschrittene Stadien
- Fortgeschrittene Stadien
 - Erstlinientherapie
 - Zweitlinientherapie
 - Erhaltungstherapie
- Resümée

Kleinzellige Bronchialkarzinome

- Erstlinientherapie

NSCLC – Frühe Stadien

Langzeitdaten der JBR.10 Studie

Ziel: Überprüfung der Studienergebnisse nach >9 (gegenüber 4,7) Jahren Followup

Phase III

Patientencharakteristik IB (T2N0) / II (T1–2N1)

Protokoll

Cisplatin

100 mg/m²

Tag 1 alle 3 Wochen

Vinorelbin

25 mg/m²

Tag 1, 8 alle 3 Wochen für vier Zyklen

vs.

Beobachtung

NSCLC – Frühe Stadien

Langzeitdaten der JBR.10 Studie

	HR	p-value	p-value for interaction
OS	0,78	0.04	0.006
N1 (HR, OS [Jahre])	0,68; 6,8 vs. 3,6		
N0 (HR, OS [Jahre])	1,03		

Ziel: Vorteil nach 9 Jahren noch vorhanden [nur bei N1 Patienten]; keine erhöhte Mortalität im Chemotherapie Arm

NSCLC – Stadium I / II

Chemotherapie + Operation

Ziel: Wie beeinflusst die alleinige präoperative gegenüber einer perioperativen Systemtherapie (Cisplatin / Gemcitabin) das Überleben?

Phase	III
Patientencharakteristik	IA - II
A	2 GP + 2 GP (bei Ansprechen) >>> Operation
B	2 GP >>> OP >>> 2 GP (bei Ansprechen)
C	2 TC + 2 TC (bei Ansprechen) >>> Operation
D	2 TC >>> OP >>> 2 TC (bei Ansprechen)

(GP: Gemcitabin 1250 mg/m²/d1, 8; Cisplatin 75 mg/m²/d1q3wk; TC: Paclitaxel 200 mg/m²/d1, carboplatin AUC 6 q3wk)

NSCLC – Stadium I / II

Chemotherapie + Operation

Patienten (n = 528)	Präop.	Periop.
Mortalität Tag 90 (%)	5	4
Pathologische CR (%)	9	6
Gesamt Überleben (Monate)	13	10
Gesamtüberleben 3 Jahre (ITT; %)	68	69
Chemotherapie Compliance (%)	90	75
II 3 J OS Gesamt / "Responder" (%)	59	/ 76

NSCLC – Stadium N2 IIIA

Chemotherapie ± + Operation

Ziel: Effektivität und Toxizität einer neoadjuvanten Chemotherapie ± Strahlentherapie, gefolgt von Resektion bei histologisch gesicherter N2 Situation

Phase	III
Patientencharakteristik	IIIA pN2
	Taxotere 60 mg/m ² , Carboplatin AUC 5, 2 Zyklen
±	simultane Radiatio (40 Gy/20 Fraktionen) (CRS / CR)
+	Operation

NSCLC – Stadium N2 IIIA

Chemotherapie ± + Operation

Patienten (n = 60 von geplanten 180)	CRS	CS
Ansprechen gesamt (%)	25	25
Operation (%)	89	86
pathologische Komplettremission (%)	keine Angaben	
Progressionsfreies Überleben 3 Jahre (%)	32	18
Gesamtüberleben 3 Jahre (%)	53	44

NSCLC Stadium I

Chirurgische Erkenntnisse

Hypothese: anatomische Segmentresektion gleichwertiger Therapieansatz wie Lobektomie

Konzept: Unizentrische retrospektive Analyse, stratifiziert nach Alter; Wahl der OP Methode nicht im Abstract erwähnt

Alter (Jahre)	<60	60–69	70–79	80
Segmentresektion / Lobektomie	28/107	75/195	94/228	35/64
Komplikationen (%)	7 / 6	19 / 13	12 / 9	11 / 13
Mortalität (%)	0 / 1	0 / 4	1 / 0	3 / 8
Rezidiv (%)	18 / 15	24 / 16	19 / 19	6 / 22
Überleben (%)	82 / 84	80 / 76	77 / 73	83 / 60

NSCLC Stadium I

Keilresektion versus stereotaktische



Hypothese: bei der Keilresektion oder der stereotaktischen Lungenbestrahlung handelt es sich um vergleichbar effiziente Verfahren bei inoperablen Patienten

Konzept: unizentrische Phase II Studie, Zuordnung zum Verfahren nicht erwähnt;
 T 1 – 2 N0; 48 oder 60 Gy in 4 bis 5 Sitzungen, **30 Monate Beobachtung**,
 112 Patienten

	Rez lokal	distant	FFF	OS	Kr. Spez. Überleben
SBRT (n=43) [%]	19	9	91	75	92
Wedge (n=69) [%]	68	25	61	84	87

NSCLC – Lokoregionäre Stadien

Hinzunahme von Thalidomid

Studie: Verbessert eine Hinzunahme von **Thalidomid** bei einer Standardradiochemotherapie das Ergebnis?

Patienten

III NSCLC

Carboplatin, Paclitaxel und Bestrahlung

± **Thalidomid**

Keine Verbesserung, höhere Inzidenz an Thrombosen und Lungenembolien

NSCLC – Lokoregionäre Stadien

Kombinierte Radiochemotherapie I

Phase	III randomisiert
Einschluß (456 Patienten)	III nicht resezierbar
<u>Protokoll</u>	Mitomycin, Vindesin, Cisplatin
oder	Irinotecan, Carboplatin
oder	Paclitaxel, Carboplatin
und	simultane Radiatio mit 60 Gy

NSCLC – Lokoregionäre Studien


Kombinierte Radiochemotherapie II

	MVP	IC	PC
Neutropenie III / IV (%)	96	72	47
Fatigue (MVP, IC, PC; %)	13	6	5
Fieber in der Neutropenie (MVP, IC, PC; %)	37	9	10
Gastrointestinal (MVP, IC, PC; %)	24	8	10
Progressionsfr. Überleben (Monate)	8	8	10
Medianes Überleben (Monate)	21	20	22

>>> Carboplatin / Paclitaxel in diesem Setting "Standard"

NSCLC – Lokoregionäre Stadien

Kombinierte Radiochemotherapie

Phase	I / II?
Einschluß (n = 31)	III
<u>Tag 1, 22</u>	Carboplatin (AUC 6), Paclitaxel (225 mg/m ²) Bevacizumab (15 mg/kg) Tag 1, 22
<u>Tag 43</u>	Carboplatin (AUC 2 wö x 7), Paclitaxel (45 mg/m ² wö x 7) 74 Gy (2 Gy/Tag) Bevacizumab (10 mg/kg q2w) Erlotinib (100/150 mg/5 x /w)
 und (Kohorte I) und (Kohorte II/III)	

NSCLC – Lokoregionäre Studien

Kombinierte Radiochemotherapie

Pulmonale Blutung	2 (u.a. 2 Monate nach Behandlung, PEC)
Ösophagitis II / III; %	54 / 19
Ansprechen nach Induktion (PR / SD / PD; %)	37 / 59 / 4
1 Jahr progressionsfreies Überleben (%)	58
1 Jahr Überleben (%)	79

Interessantes und durchführbares Konzept

NSCLC – Lokoregionäre Stadien

Prophylaktische ZNS Bestrahlung

Phase III randomisiert

Einschluß (356 Patienten) III nach Therapie ohne Progress

Protokoll Radiatio mit 2 Gy / Tag (30 Gy)
versus Beobachtung

	<u>Str.</u>	<u>Beob.</u>
Progressionsfr. Überleben 1 Jahr (%)	56	51
Medianes Überleben 1 Jahr (%)	76	77
Inzidenz ZNS Metastasen	8	18

NSCLC fortgeschritten

Erstlinie mit Vorinostat - Hintergrund

Hintergrund: Vorinostat ist ein Histone Deacetylase Inhibitor
(HDAC; verbessert durch Tubulinacetylierung / DNA Fragmentierung die Paclitaxel- /
Platinwirksamkeit

Ziel: Verbesserung der Ansprechraten bei fortgeschrittenem,
unbehandeltem NSCLC durch Hinzufügen von Vorinostat zu
Carboplatin, Paclitaxel

Phase	II, randomisiert
Patientencharakteristik	unbehandeltes NSCLC IIIB/IV
Carboplatin	AUC 6
Paclitaxel	200 mg/m ²
±	<i>Tag 3 alle 3 Wochen</i>
Vorinostat	400 mg <i>täglich Tag 1 bis 14</i>

NSCLC fortgeschritten

Erstlinie mit Vorinostat - Ergebnisse

	CP + Vorinostat	CP
Patienten (n)	62	32
Progressionsfr. Überleben (Monate)	6	4
Gesamt Überleben (Monate)	13	10
Gesamtüberleben 1 Jahr (%)	53	35
[Febrile] Neutropenie	[3] 43	[0] 47
Thrombocytopenia	33	16
Fatigue / Übelkeit, Erbrechen	43 / 26	25 / 13

NSCLC fortgeschritten

Erstlinie Viererkombination – Hintergrund

Ziel: Blutungstoxizität, progressionsfreies- und Gesamtüberleben unter Therapie mit Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, Cetuximab

Phase II
Patientencharakteristik NSCLC III B/IV

kein Plattenepithel, keine Vortherapie, keine Hirnmetastasen

Carboplatin AUC 6

Paclitaxel 200 mg/m²

Bevacizumab 15 mg/kg

Cetuximab 400 [250] mg/kg*

*Tag 1, *Tag 1,8,15 alle 3 Wochen, nach 6 Zyklen Erhaltung*

NSCLC fortgeschritten

Erstlinie Viererkombination – Ergebnisse

Patienten	110
Adeno- / großzellig / andere (%)	78 / 5 / 16
Progressionsfr. Überleben (Monate)	7,0 [6 - 8]
Gesamt Überleben (Monate)	14 [11 - 20]
PR / SD (%)	54 / 23
“Disease control rate” (CR + PR + SD, %)	77
Ansprechen EGFR - vs. + (%)	68 / 88
Behandlungsbedingter Tod	4

[2 pulmonale Blutung, 1 Infektion, 1 unbekannt]

NSCLC fortgeschritten

Nach Erstlinie – Vandetanib (ZEAL; ZEST)

Ziel: Effektivität und Sicherheit, PFS von Vandetanib (oraler Inhibitor von VEGFR, EGFR and RET Signaltransduktion)

± Pemetrexed (ZEAL) oder **vs.** Erlotinib (ZEST) nach Progress unter Vortherapie

Phase III multizentrisch, randomisiert, doppelblind

Patientencharakteristik NSCLC III B/IV
Progress nach 1 / ≥ 1 Vortherapie;

Vandetanib **±** Pemetrexed

100 mg/Tag; 500 mg/m²
alle drei Wochen

Vandetanib **vs.** Erlotinib

300 mg/Tag; 150 mg/Tag

NSCLC fortgeschritten

Nach Erstlinie – Vandetanib (**ZEAL**; **ZEST**)

	<i>Vandetanib</i>	<i>Erlotinib</i>	<i>Vandetanib + Pemetrexed</i>	<i>Pemetrexed</i>
Patienten/ Arm	623	617	256	278
weiss / asiatisch / andere	64 / 32 / 3	63 / 34 / 4	77 / 11 / 12	78 / 12 / 9
Raucheranamnese, %	79	76	78	81
0 / 1 / 2	31 / 58 / 10	29 / 58 / 12	41 / 52 / 7	41 / 54 / 5
Adeno- /Plattenepithel/ -	63 / 21 / 16	57 / 23 / 20	61 / 21 / 18	65 / 22 / 13
Stadium IV %	83	84	86	83
1 / 2 Vortherapien	65 / 34	63 / 35	100 / -	100 / -
Bevacizumab, %	4	4	8	8

NSCLC fortgeschritten

Nach Erstlinie – Vandetanib (**ZEAL**; **ZEST**)

	<i>Vandetanib</i>	<i>Erlotinib</i>	<i>Vandetanib + Pemetrexed</i>	<i>Pemetrexed</i>
Median PFS, wks	11	9	18	12
Median OS, mos	7	8	11	9
ORR, %	12	12	19	8
Diarrhoe, Fatigue, Ausschlag	5 / 4 / 3	3 / 4 / 4	4 / 6 / 6	2 / 7 / 3

NSCLC fortgeschritten („SATURN“)

Zweitlinientherapie: **Erlotinib vs. Placebo**

Ziel: Vergleich der Erhaltungstherapie mit **Erlotinib** vs. Placebo nach vier Platindupletten und Ansprechen

Phase	III
Patientencharakteristik	IIIB / IV
Erlotinib (<i>täglich</i>)	150 mg
versus	
Placebo (<i>täglich</i>)	-

NSCLC fortgeschritten („SATURN“)

Zweitlinientherapie: **Erlotinib vs. Placebo**

	Erlotinib	Placebo
Patientenzahl	438	451
♂ : ♀ (%)	73	75
Medianes Alter	60	60
Stadium IIIB / IV (%)	26; 74	24; 76
ECOG 0; 1 (%)	31; 69	32; 68

NSCLC fortgeschritten („SATURN“)

Zweitlinientherapie: **Erlotinib vs. Placebo**

	Erlotinib	Placebo
n	437	447
medianes progressionsfreies Überleben (Wochen)	12	11
12 Wochen (%)	53	40
24 Wochen (%)	31	17
36 Wochen (%)	17	10
48 Wochen (%)	13	5
Adenokarzinom	0.60	(0.48-0.75)
Plattenepithelkarzinom	0.76	(0.60-0.95)

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie – Update

Ziel: Vergleich der Effizienz und Sicherheit von Pemetrexed versus Placebo bei Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC, die nach vier Zyklen zumindest eine stabile Situation erreicht haben

Phase III
Patienten IIIB/IV NSCLC, 4 Zyklen Chemotherapie

Placebo (n=221)

versus

Pemetrexed (n=441)

500 mg/m²

Tag 1 alle drei Wochen

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie – Ergebnisse I

	Pem	Placebo
Behandelte Patienten	434	222
Zyklenzahl (Spanne)	5.0 (1–34)	3.5 (1–30)
Dosisreduktion [%]	5	1
Therapieabbruch [%]	5	1
≥6 Zyklen [%]	48	28
≥10 Zyklen [%]	23	9
Patients still on study*, %	16.0	8.6
Dose intensity, %	96	–

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie – Ergebnisse

Histologie	Medianes PFS (Monate)			CR+PR+SD* (%)			OS (Monate)		
	Pem	Placebo	P	Pem	Plac	p-value	Pem	Plac	p
Nicht Plattenepithel (n=482)	4	2	*	49	29	*	16	10	*
Adenokarzinom (n=329)	5	3	*				17	12	*
Großzellig (n=20)	4	2					8	8	
Andere (n=133)	4	2	*				11	8	*
Plattenepithel (n=181)	3	2					10	11	

*Clinical response (CR+PR+SD) was significantly improved with Pem versus placebo in the ITT population (49% vs 29%, p<0.001).

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie – Schlußfolgerung

- Pemetrexed Erhaltung verbessert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.
- Pemetrexed wirkt bei Nicht Plattenepithelkarzinomen.
- Pemetrexed Erhaltungstherapie ist recht gut durchführbar.

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie ATLAS

Ziel: Kann **Erlotinib + Bevacizumab** nach erfolgreicher (\geq SD) Platinduplette das progressionsfreie Überleben verbessern?

Phase III, doppelblind randomisiert
Patientencharakteristik IIIB / IV, (\geq SD), (M+ ZNS)
nach 4 CarboPlatin + Gemcitabin/Docetaxel/Paclitaxel/Vinorelbin

Protokoll

Bevacizumab

15 mg/kg

±

alle 2 Wochen

Erlotinib

150 mg/m²

täglich

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie ATLAS Ergebnisse I

	B + E	B
ECOG (0 / I)	48 / 52	46 / 54
Adeno- / Plattenepithel / andere (%)	81 / 3 / 16	83 / 2 / 16
Ausschlag	10	0,5
Diarrhea	9	1
Thrombosen	1.1	2.7

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie ATLAS Ergebnisse II

	B + E	B
Patienten (initial: 1949)	370	373
Progressionsfreies Überleben (Monate)	4,8	3,8
Progressionsfreies Überleben (% 3/6 Monate)	68 / 40	53 / 28

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie ZODIAC Hintergrund

Ziel: Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach Erstlinienversagen bei fortgeschrittenem NSCLC

Phase III, doppelblind randomisiert
Patientencharakteristik NSCLC IIIB/IV, Progress nach Erstlinie
Erstlinientherapie inklusive Bevacizumab, M1 (ZNS, behandelt)

Docetaxel

75 mg/m²

±

alle 3 Wochen

Vandetanib

100 mg

täglich

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie ZODIAC Ergebnisse I

	D + Vandetanib	D
Patienten (initial: 1391)	694	697
Rasse (White / East Asian, %)	59 / 37	60 / 36
Adeno- / Plattenepithel (%)	59 / 27	60 / 23
Progressionsfr. Überleben ([Frauen] Monate)	4,0 [4,6]	3,2 [4,2]
Progressionsfr. Überleben (% 6 Mon.)	28 [33,9]	22 [29,6]
HR für EGFR Amplifikation	0.48 (97.5%; 0.28-0.84)	

NSCLC fortgeschritten

Erhaltungstherapie ZODIAC Ergebnisse II

	D + Vandetanib	D
Gesamtüberleben ([Frauen], Monate)	11 [13]	10 [14]
Gesamtüberleben (12 Monate, %)	45	41
Gesamtüberleben ([Frauen], 6 Monate, %)	28 [34]	22 [30]
Frauen (n = 421)		
Nebenwirkungen		
[Febrile] Neutropenie	[9] 29	[7] 24
Ausschlag / Dyspnoe	9 / 6	1 / 7
Fatigue / Diarrhoe	5 / 5	5 / 4

Zusammenfassung I

- Adjuvante Therapie (Stadien II bis IIIA) Cisplatin / Vinorelbin
- Lokal fortgeschrittene Stadien
 - Taxan + Platin + XRT = akzeptabler Standard
 - CTX ± XRT ± Operation: eigene Standards gefordert
- Stadium I: onkologische- ≡ Segment-
≡ Keilresektion ≡ stereotaktische Bestrahlung

- III / IV fortgeschritten
 - Neue Substanzen (Vorinostat)
 - Primärtherapie (?): Triplett / Quadruplet
 - Zweitlinie (Erlotinib, Vandetanib)
 - Erhaltung: Pemetrexed (\pm ?); Erlotinib; Vandetanib; Docetaxel
- Die Wahl der Erst-, Zweit- und (?) Erhaltungstherapie ist komplex



Kleinzelliges Bronchialkarzinom – Erstlinien- therapie Carboplatin + Etoposid vs. **Irinotecan**

Ziel: Vergleich der Effizienz und Sicherheit von **Irinotecan** + Carboplatin versus Etoposid + Carboplatin bei Patienten mit neu diagnostiziertem kleinzelligem Bronchialkarzinom

Phase III
Patientencharakteristik extensive disease SCLC

Protokoll
Carboplatin
und
Etoposid

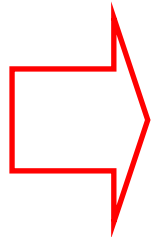
versus
Irinotecan (Tag 1,8,15)

AUC 5
(Tag 1)
140 mg/m²
Tag 1,2,3 alle 3 Wochen
50 mg/m²
alle 4 Wochen

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Erstlinientherapie Ergebnisse

	IP	EP
Median OS / PFS (Mon., Spanne)	10 / 6	9 / 6
1-J Überleben (%)	37	28
Hämatotoxizität	IP besser	EP
Diarrhoen	EP besser	IP



Effektivität vergleichbar