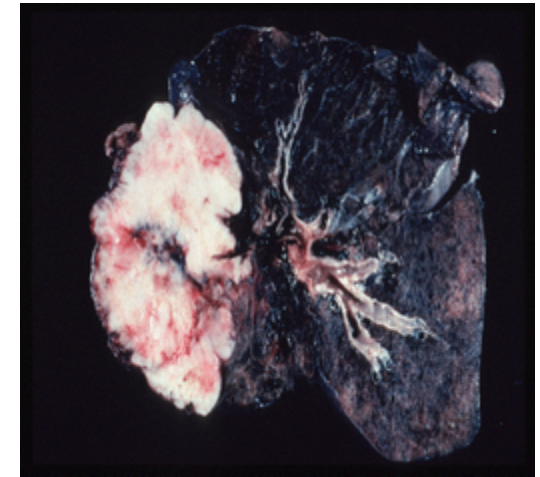


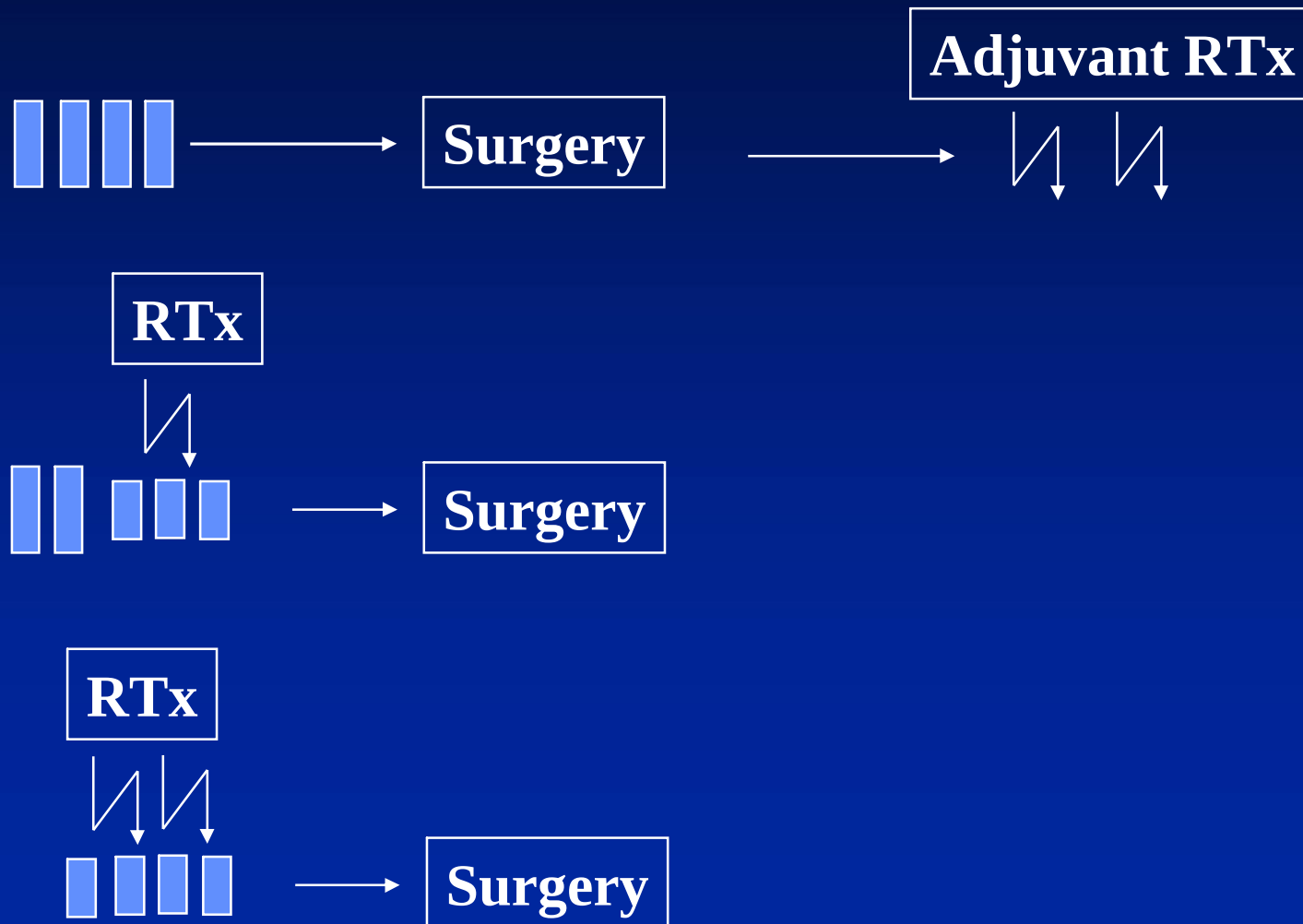


Multimodale Therapiekonzepte beim NSCLC

Frank Griesinger
Direktor Abtl. Internistische Onkologie
Pius-Hospital Oldenburg
frank.griesinger@pius-hospital.de

Multimodale Konzepte bei NSCLC

Chemotherapie vs. Chemo-Radiotherapie vs.
Chemo-Chemo-Radiotherapie (Sandwich)



Biologische Probleme und therapeutische Ziele im Stadium IIIA und IIIB

Probleme/Ziele:

Systemische Rezidivrate: 50-80%
Verbesserung der System-Kontrolle

R0 Resektionsrate: < 50% / < 30%

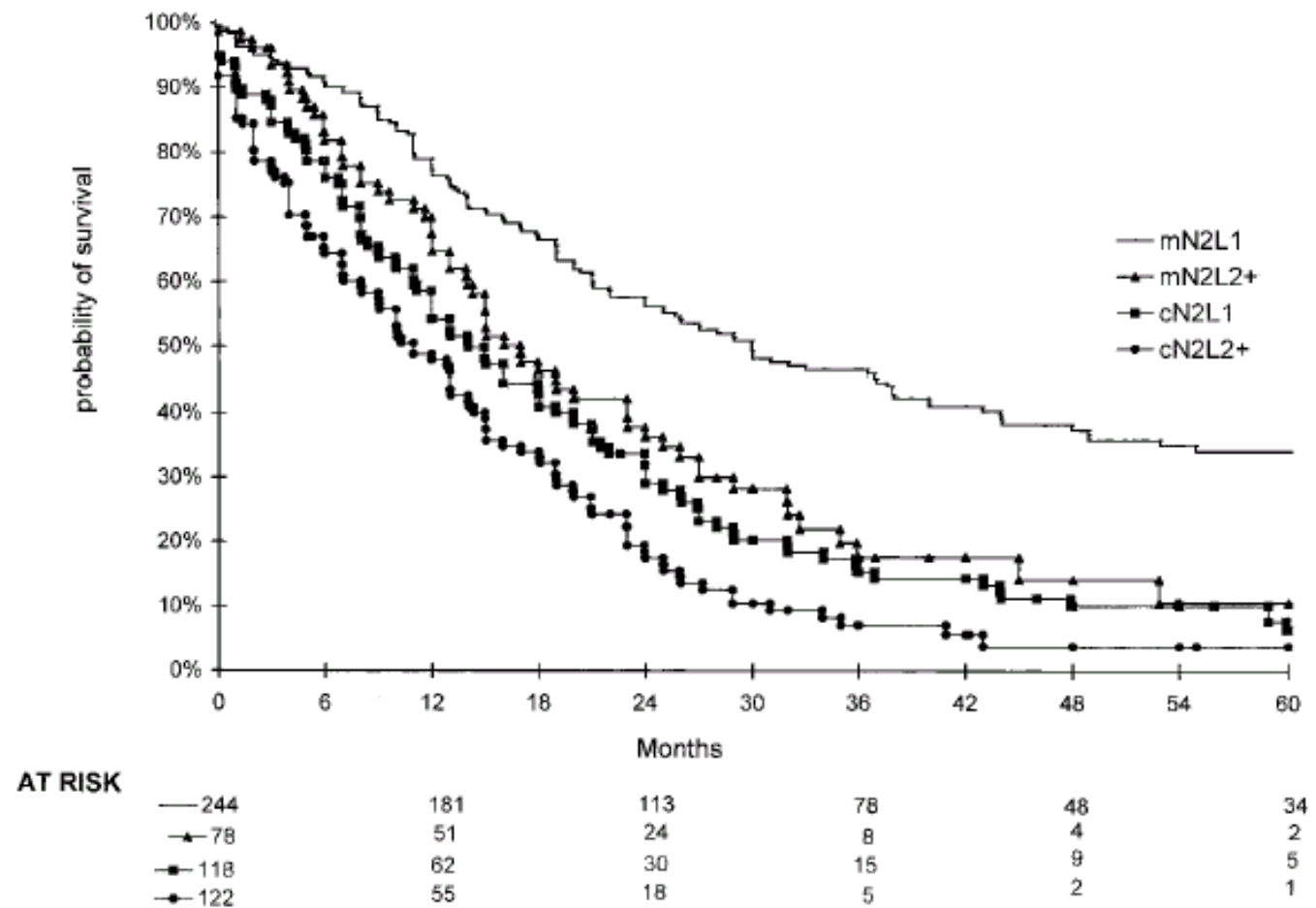
Downstaging ?

Offene Fragen

- **Welche Pt. Sollten Induktionstherapie erhalten?**
- Ist die Induktionstherapie Standard?
- Welches ist das beste Induktions-Regime?
- Was ist der Endpunkt zur Messung der Effektivität der Induktionstherapie?
- Ist die Operation notwendig?
- Induktion vs. Adjuvante Therapie bei lokalisierte NSCLC

Prognose der N2 Erkrankung

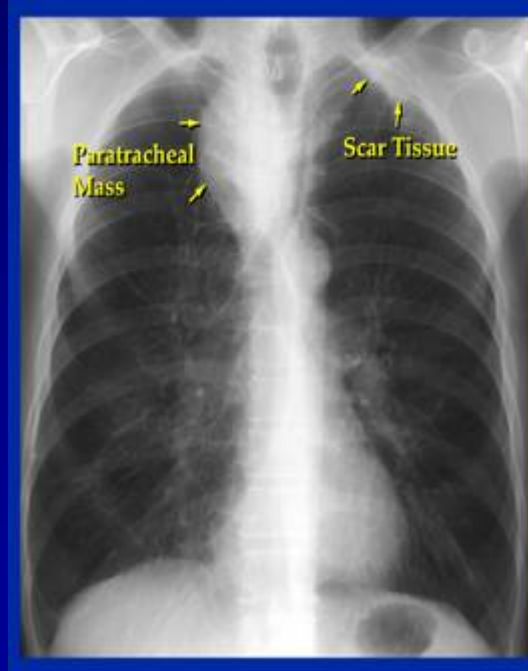
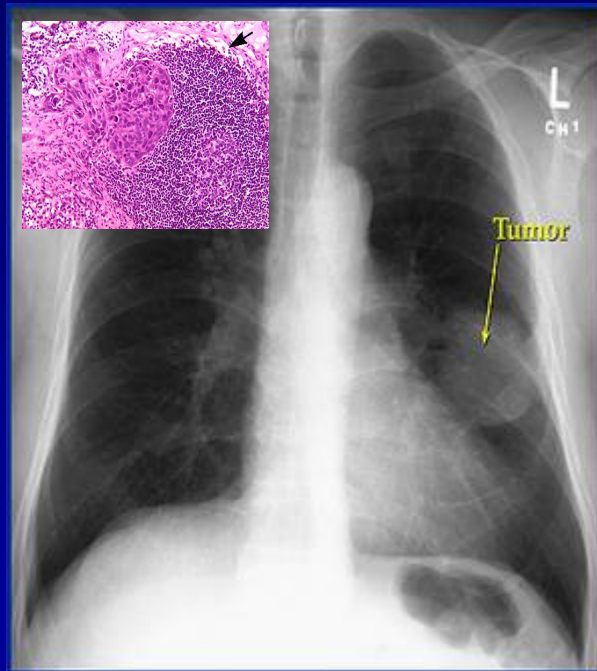
Fig 1. Survival of patients with N2 disease treated with primary surgery according to N2 status and number of levels involved.



André et al., JCO 2000

Stadium III NSCLC

Repräsentiert ein weites Spektrum von Erkrankungen



"Minimal" N2 "Bulky or Multiple" N2 Stage IIIB

What's "Resectable"?



Resectability is in the mind of the surgeon!

Nael Martini - 7th IASLC WLCC

Selection of Pt. with IIIA

IIIA

T3N1

IIIA1:

incidental micrometastasis
in resection material

IIIA2:

incidental unilocale LN
Metastasis at resection >1cm

Surgery,
adj. CTx,
adj. RTx (N2)

IIIA3:

preoperatively detected N2
LN > 1cm

Multimodal Tx
+ Surgery
(Pneumon.?)

IIIA4:

bulky (>2cm ??) or fixed
LN-conglomerate

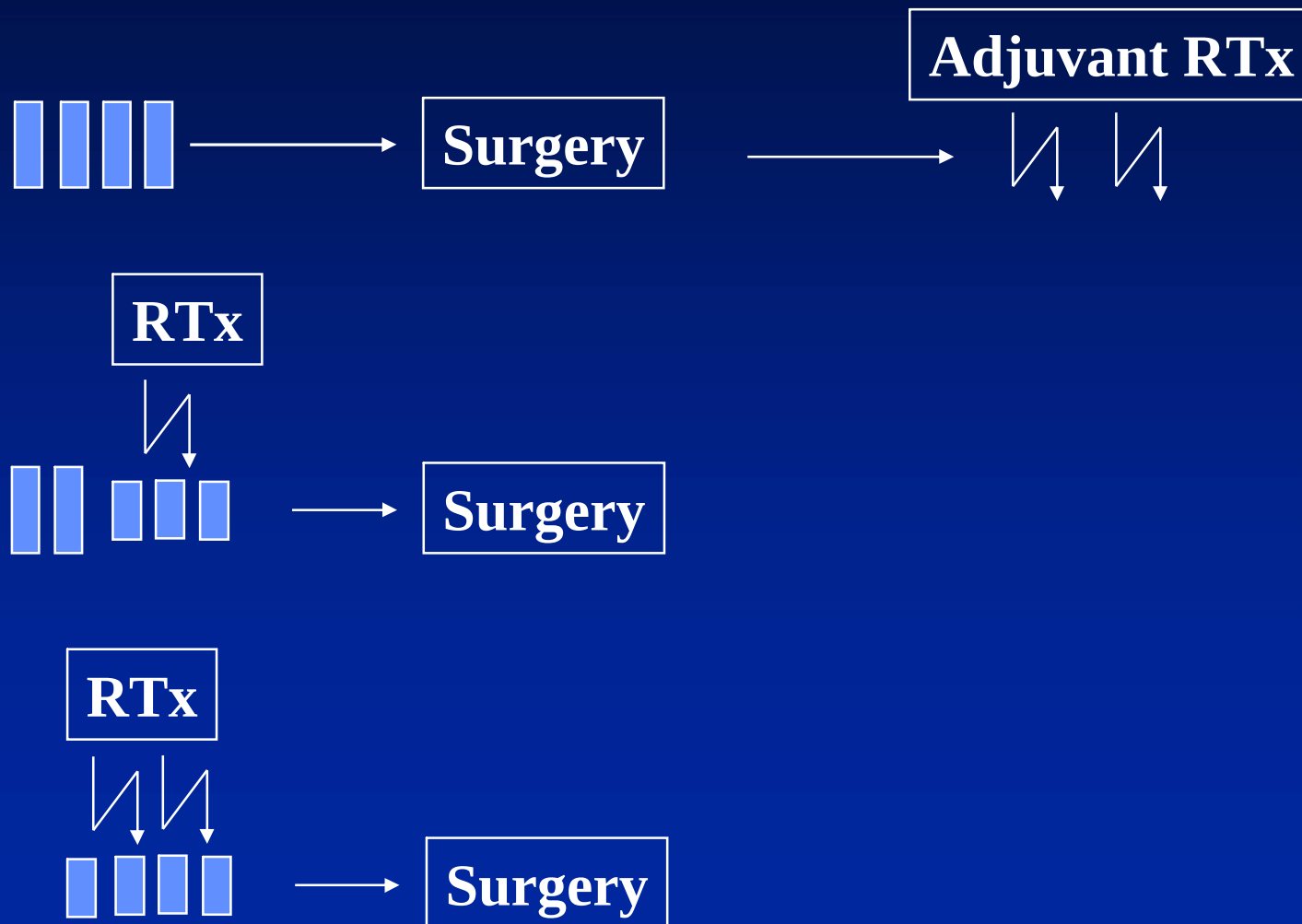
def. RTx-CTx
or multimodal?

Offene Fragen

- Welche Pt. Sollten Induktionstherapie erhalten?
- **Ist die Induktionstherapie Standard?**
- Welches ist das beste Induktions-Regime?
- Was ist der Endpunkt zur Messung der Effektivität der Induktionstherapie?
- Ist die Operation notwendig?
- Induktion vs. Adjuvante Therapie bei lokalisierte NSCLC

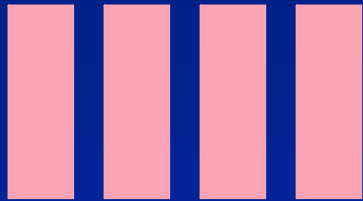
Induktionstherapie bei NSCLC III

Chemotherapie vs. Chemo-Radiotherapie vs.
Chemo-Chemo-Radiotherapie (Sandwich)



Konzepte bei NSCLC III

Induktions-Chemotherapie



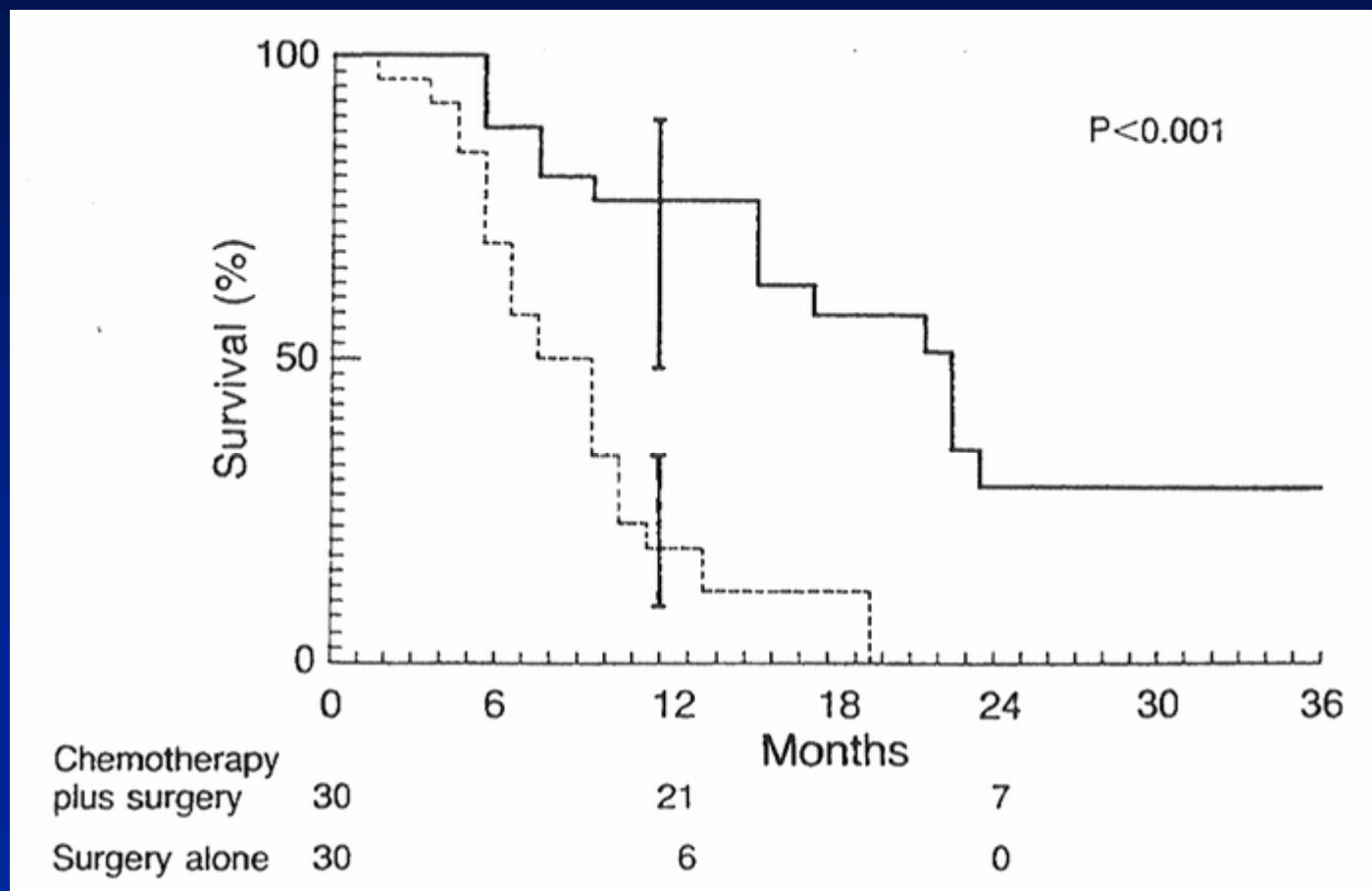
OP

Adjuvante RTx



NSCLC IIIA

Induktionstherapie CTx (MIP) +S vs S



Rosell et al., NEJM 1994

MICx2 + S + MICx2 vs. S bei NSCLC IB-IIIA

PREOPERATIVE CHEMO v PRIMARY SURGERY IN NSCLC

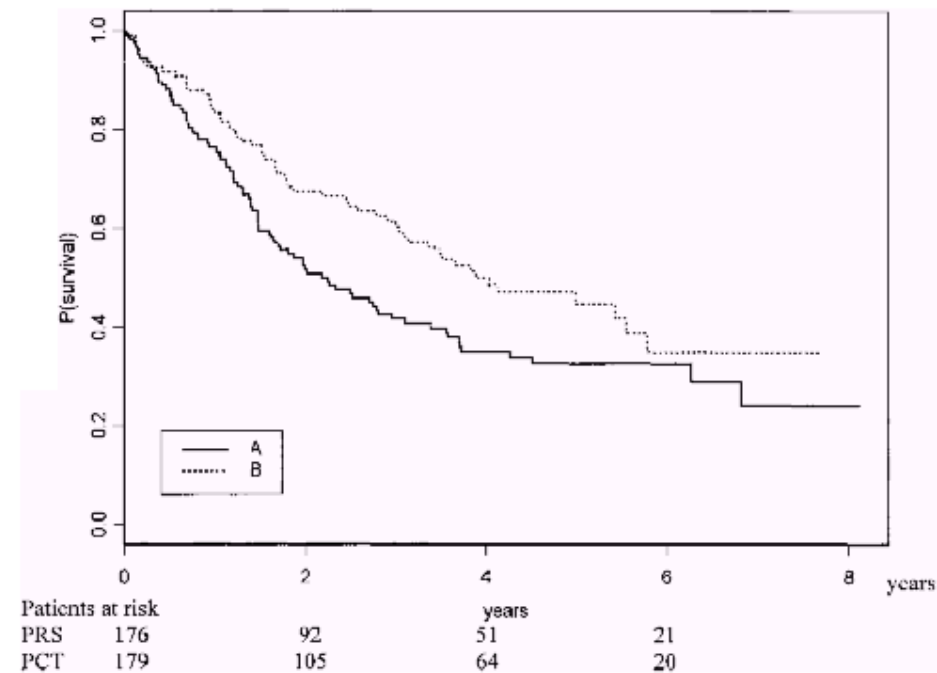


Fig 1. Overall survival by treatment arm: arm A, PRS; arm B, PCT + surgery.

Relative Risk of Relapse

	PCT	PRS
All	0,74*	1
Distant	0,54*	1
Local	0,83	1

MICx2 + S + MICx2 vs. S bei NSCLC IB-IIIa kein Unterschied bei Stadium IIIA

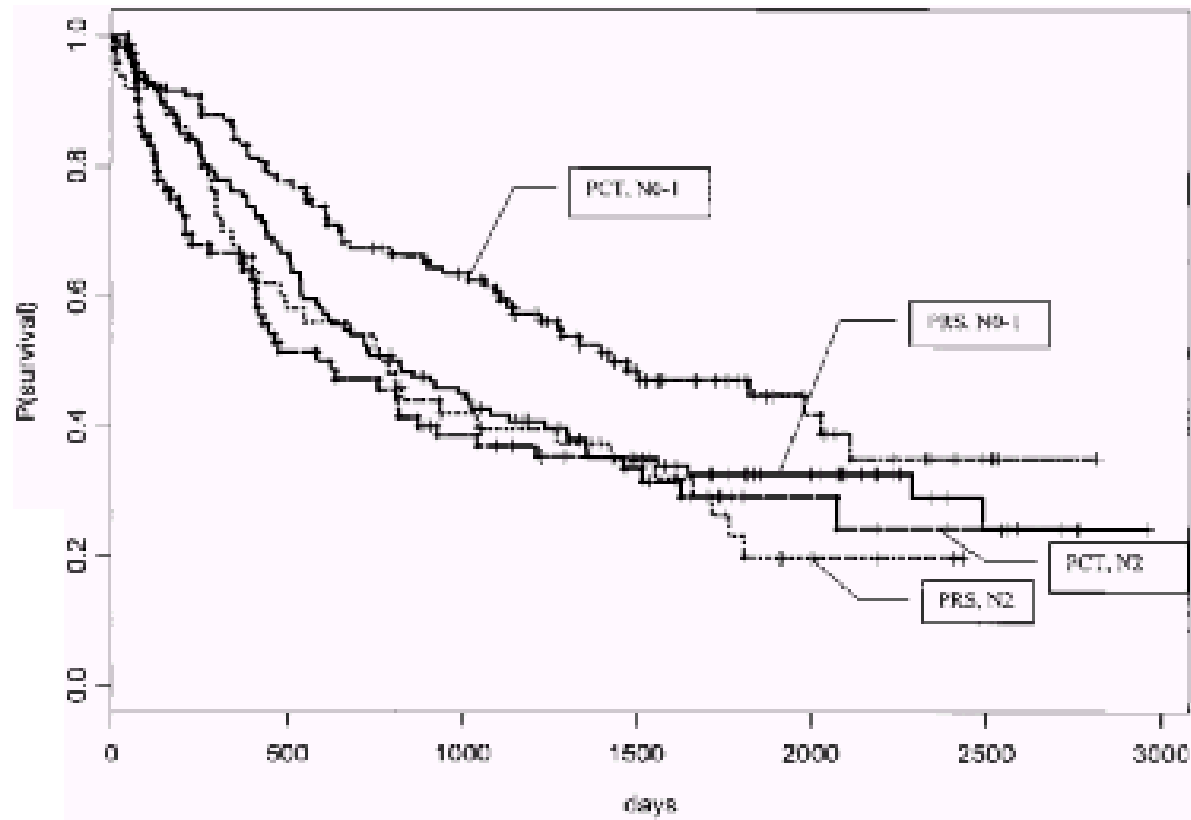
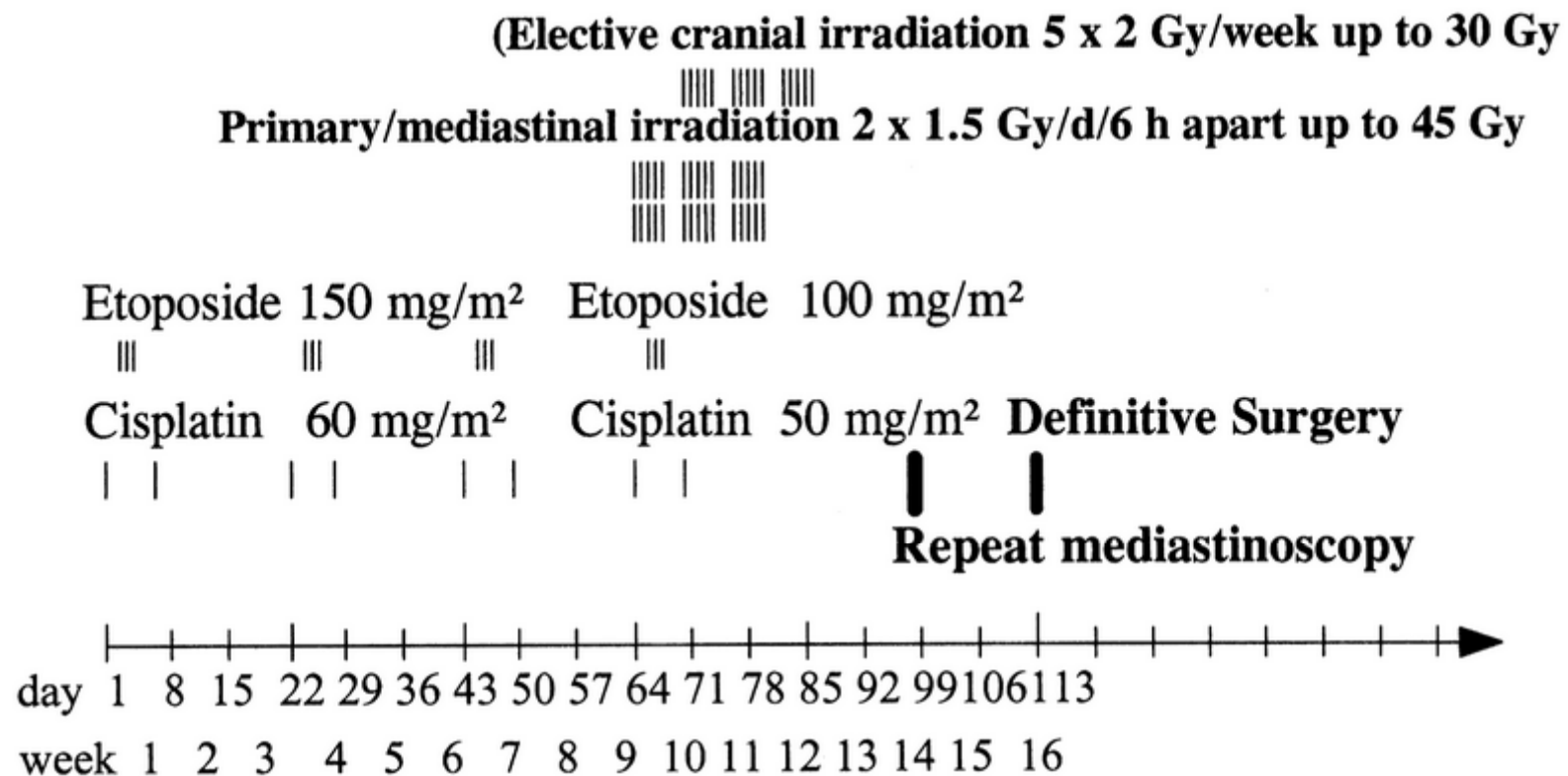
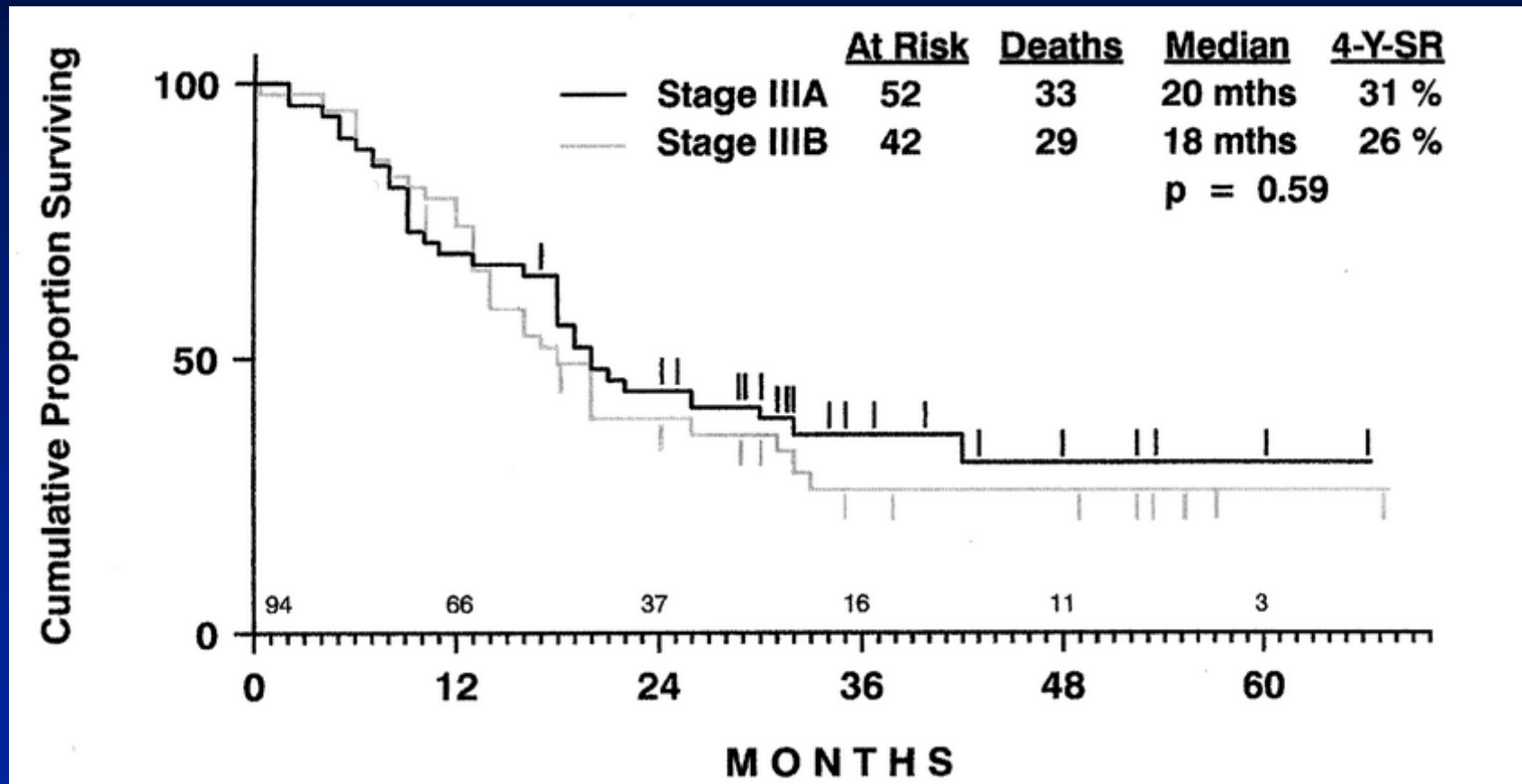


Fig 2. Overall survival by treatment arm and by nodal status.

Induktions-Sandwich-Chemoradiotherapie bei NSCLC III A und III B



Prognose nach Induktions-Chemoradiotherapie bei NSCLC III A vs. III B



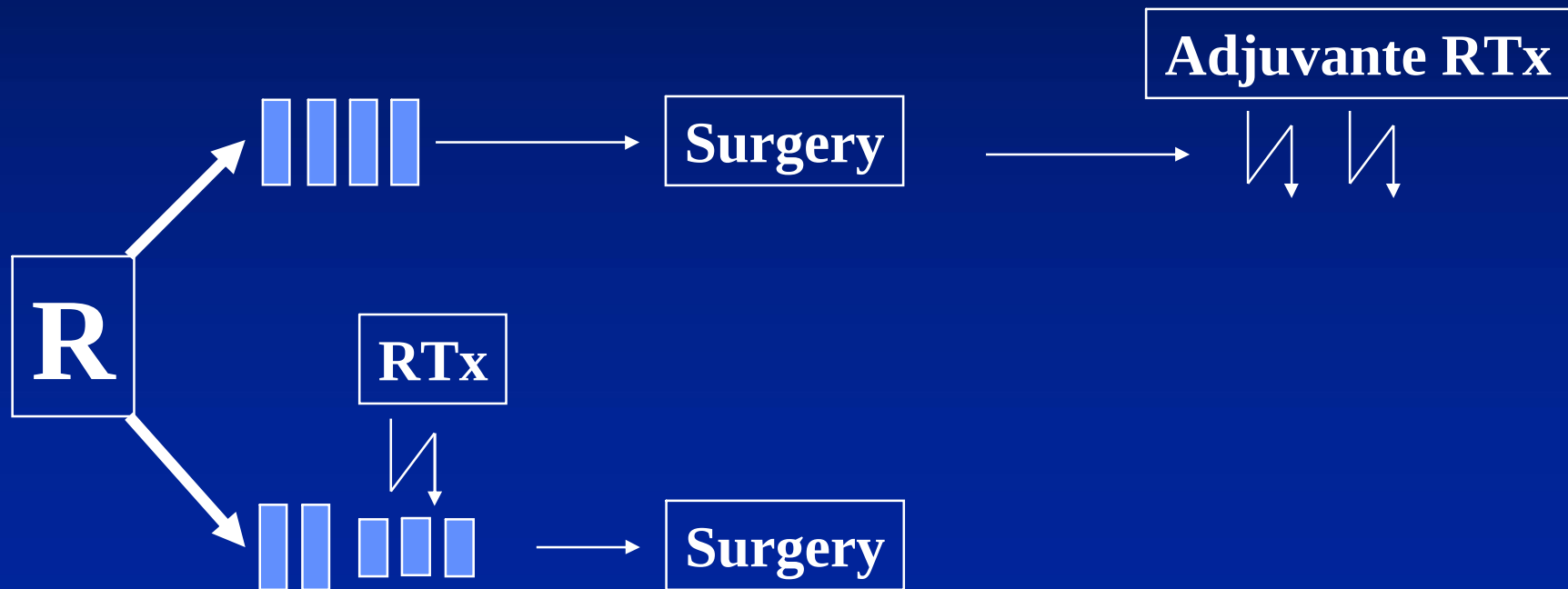
Eberhardt et al., JCO 16:622-634; 1998

Offene Fragen

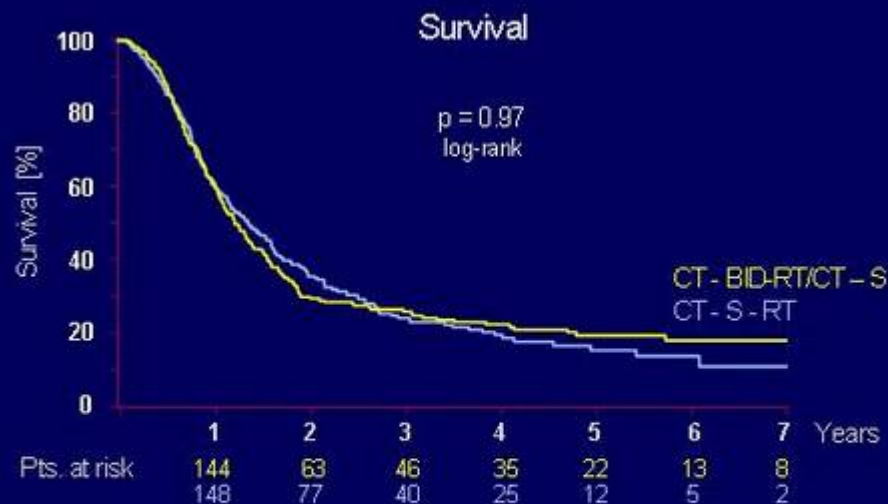
- Welche Pt. Sollten Induktionstherapie erhalten?
- Ist die Induktionstherapie Standard?
- **Welches ist das beste Induktions-Regime?**
- Was ist der Endpunkt zur Messung der Effektivität der Induktionstherapie?
- Ist die Operation notwendig?
- Induktion vs. Adjuvante Therapie bei lokalisierte NSCLC

Induktionstherapie bei NSCLC III

Chemotherapie vs.
Chemo-Radiotherapie (Sandwich)



Induktionstherapie bei NSCLC III



	No. of patients	No. of events	Median [mo]	3 year rate [%]
CT-BID-RT/CT-S	258	185	15.5	26.2
CT-S-RT	254	186	16.8	24.6

	No. of patients	No. of events	Median [mo]	3 year rate [%]
CT-BID-RT/CT-S	258	208	10.2	17.8
CT-S-RT	254	199	10.2	19.9

ORR	53%	48%
R0 Resection	45%	45%
Esophagitis °III-IV	19%	3%
Med OS	15,5	16,8 Mo
PFI:	10,2	10,2 Mo

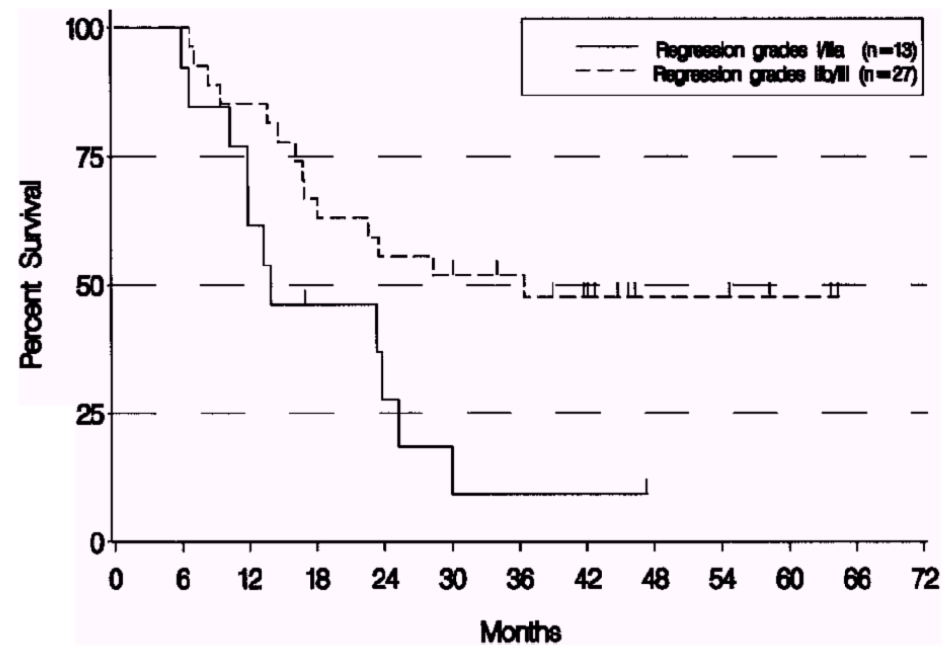
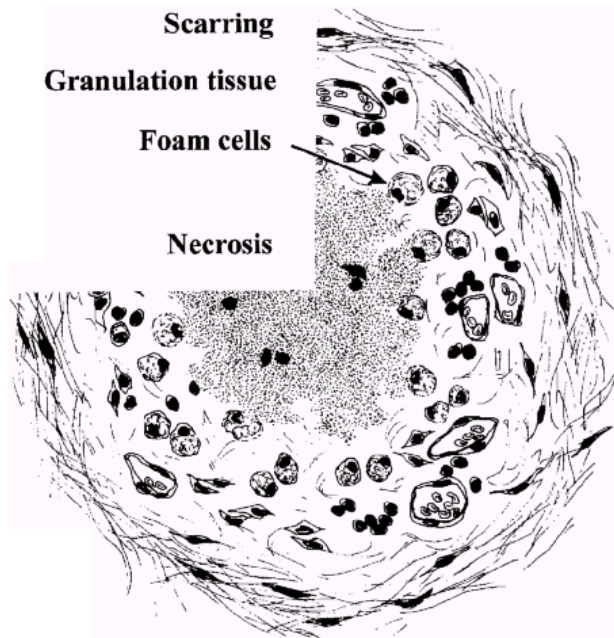
Offene Fragen

- Welche Pt. Sollten Induktionstherapie erhalten?
- Ist die Induktionstherapie Standard?
- Welches ist das beste Induktions-Regime?
- **Was ist der Endpunkt zur Messung der Effektivität der Induktionstherapie?**
- Ist die Operation notwendig?
- Induktion vs. Adjuvante Therapie bei lokalisierte NSCLC

Induktions- CT-CT/RT

R0 resezierte Patienten

Überleben nach histologischem Ansprechen



Junker et al., Chest 2001; 120: 1584-1591

Thomas et al., JCO 1999; 17: 1185-1193

Patients with mediastinal „downstaging“ have a favorable prognosis

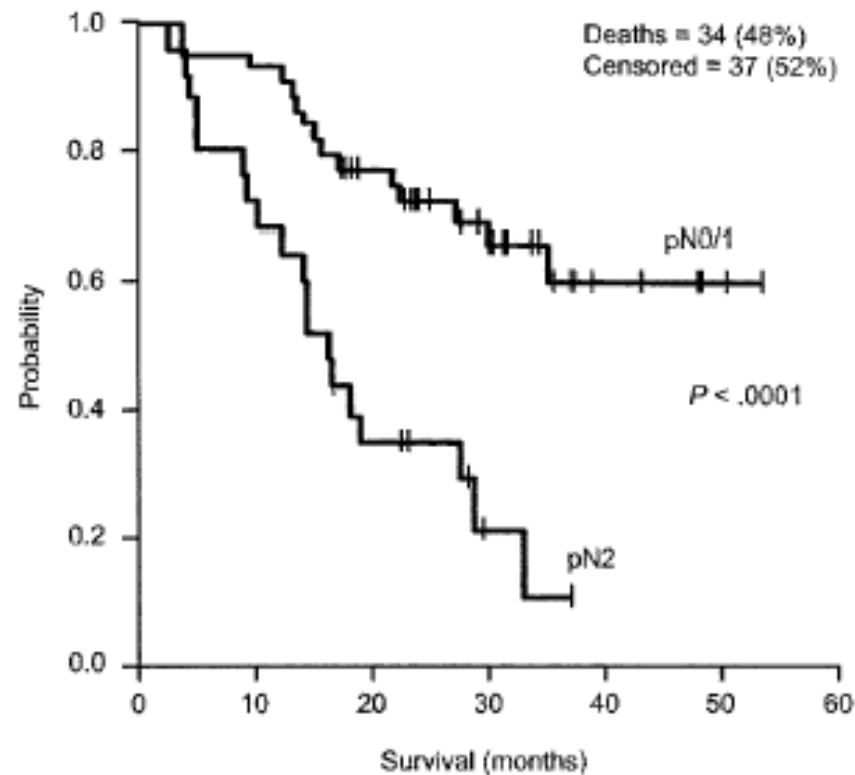


Fig 2. Overall survival dependent on pN2 clearance in the univariate analysis (patients with tumor resection, $n = 71$; $P = \text{log-rank test } P \text{ value}$). Data were unavailable for four patients.

Betticher et al.
JCO 21: 1752-1759;
2003

Docetaxel 85/Cis 95

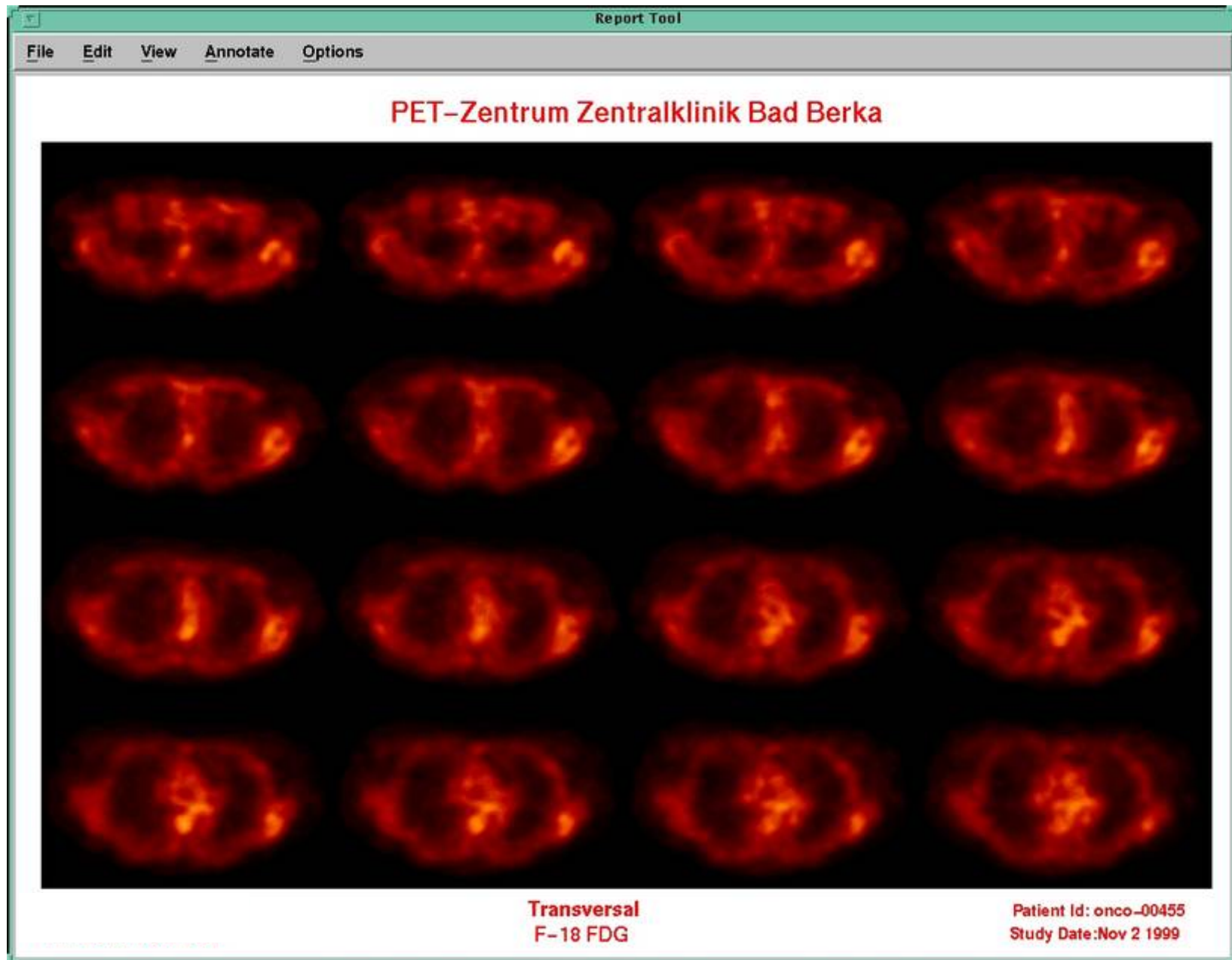


OP

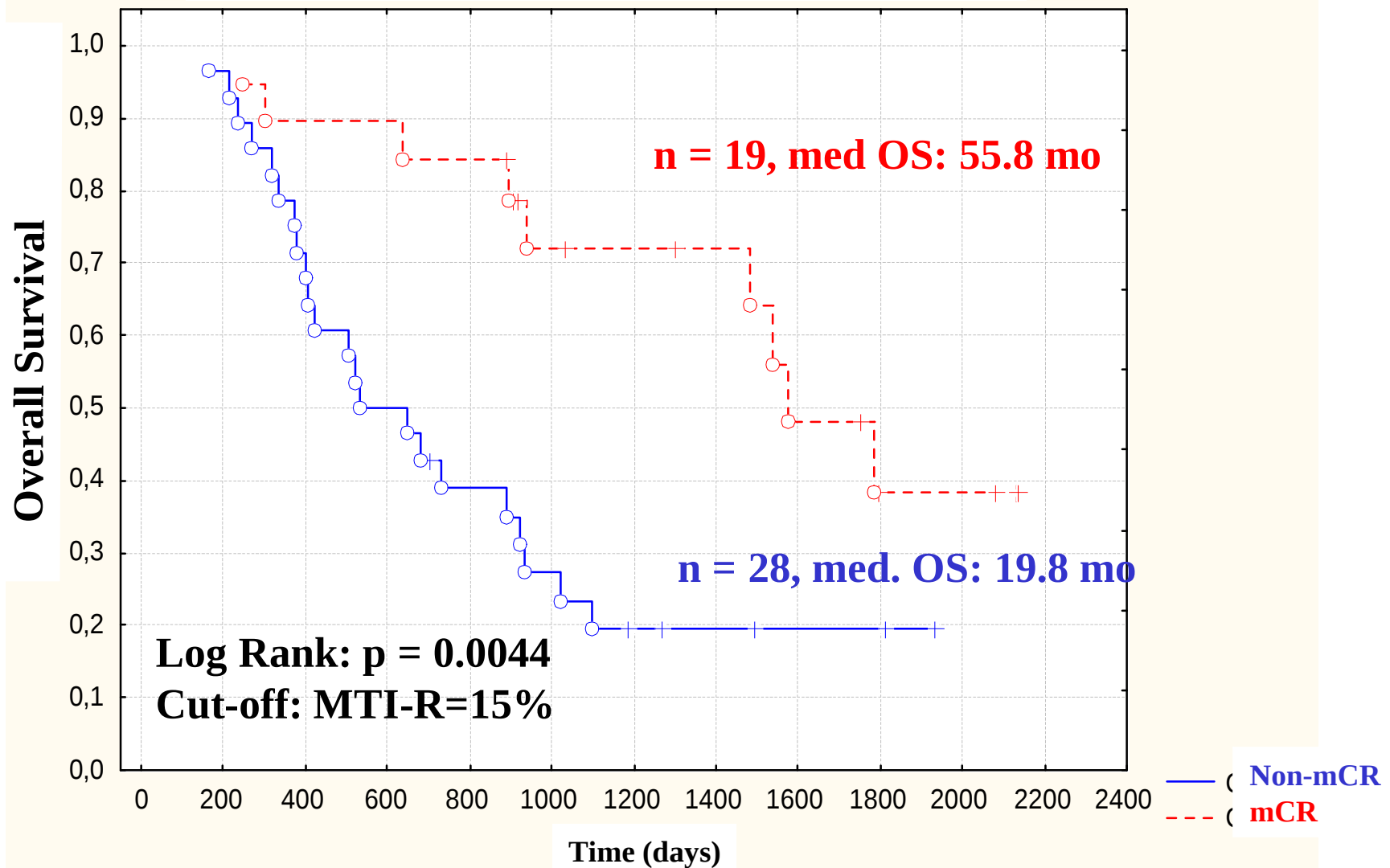
Prä-Chemotherapie: cT2 pN2 (PET N3)



cT2 pN2 (PET N3) nach 4 Zyklen Chemotherapie Metabolische CR



Overall Survival according to PET Response

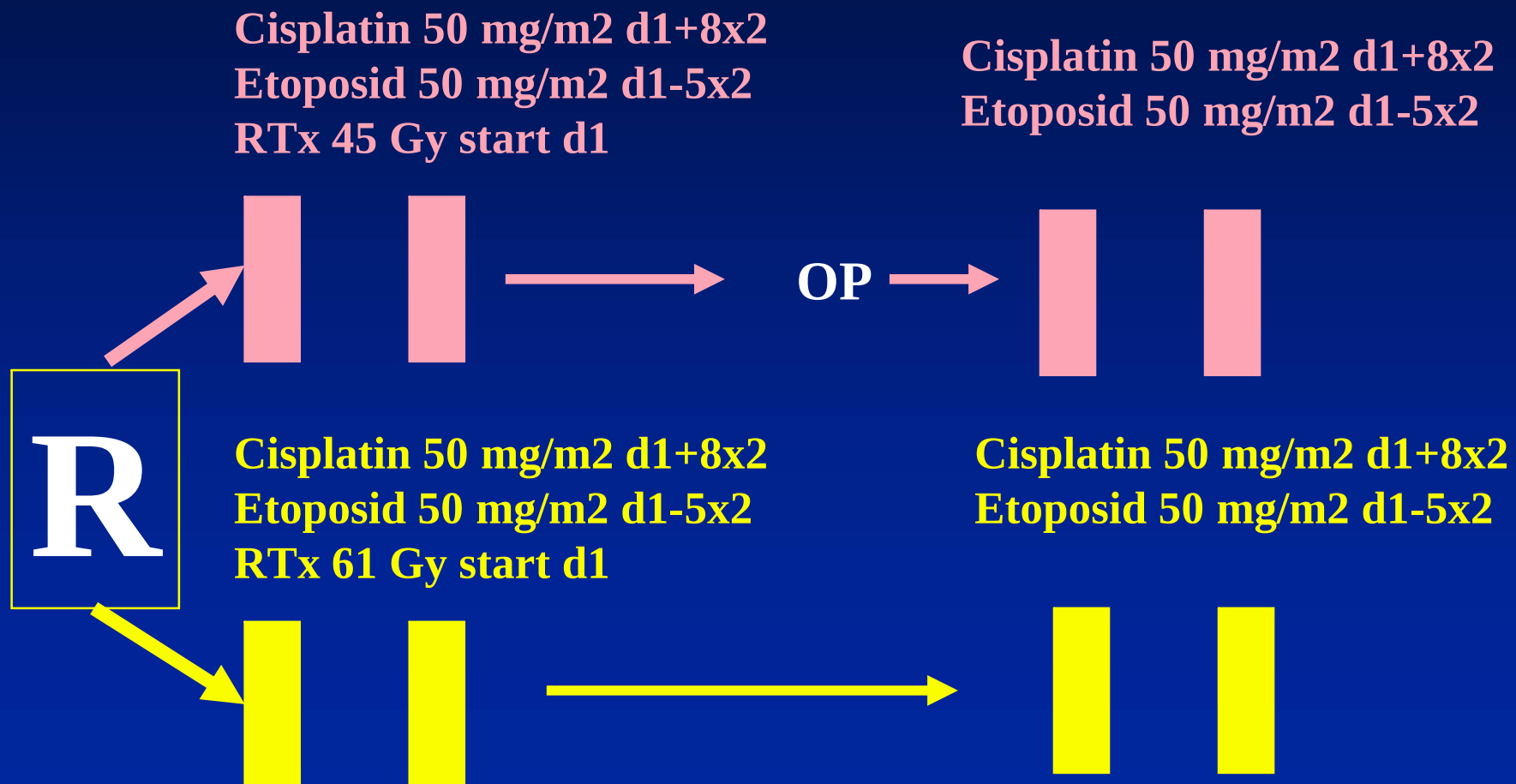


MTI-R primary tumor+lymph nodes=MTIpost/MTIpre induction chemotherapy

Offene Fragen

- Welche Pt. Sollten Induktionstherapie erhalten?
- Ist die Induktionstherapie Standard?
- Welches ist das beste Induktions-Regime?
- Was ist der Endpunkt zur Messung der Effektivität der Induktionstherapie?
- **Ist die Operation notwendig?**
- Induktion vs. Adjuvante Therapie bei lokalisierte NSCLC

Do we need Surgery after Induction-Chemo-Radiotherapy ?

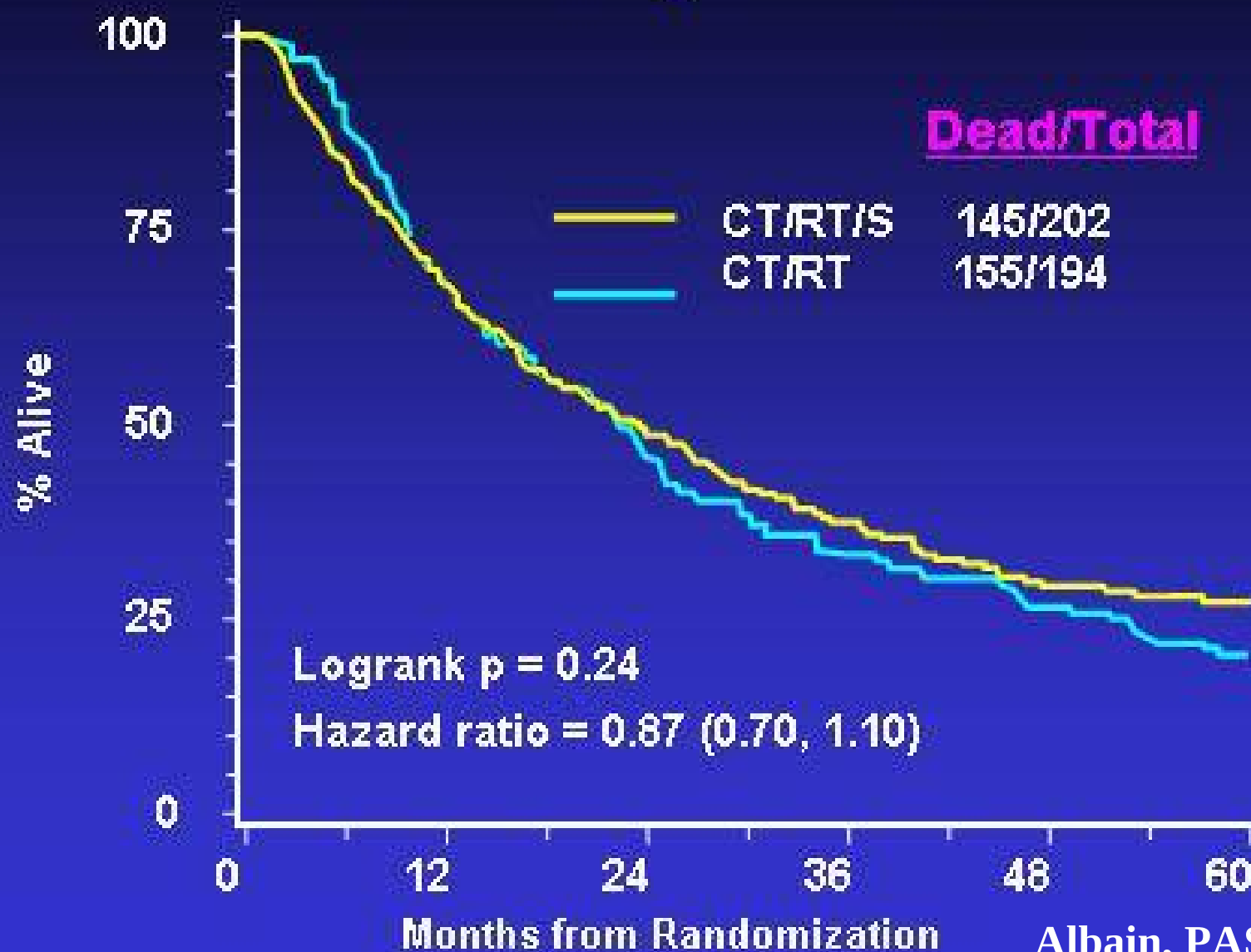


Results of Phase III Study INT 0139

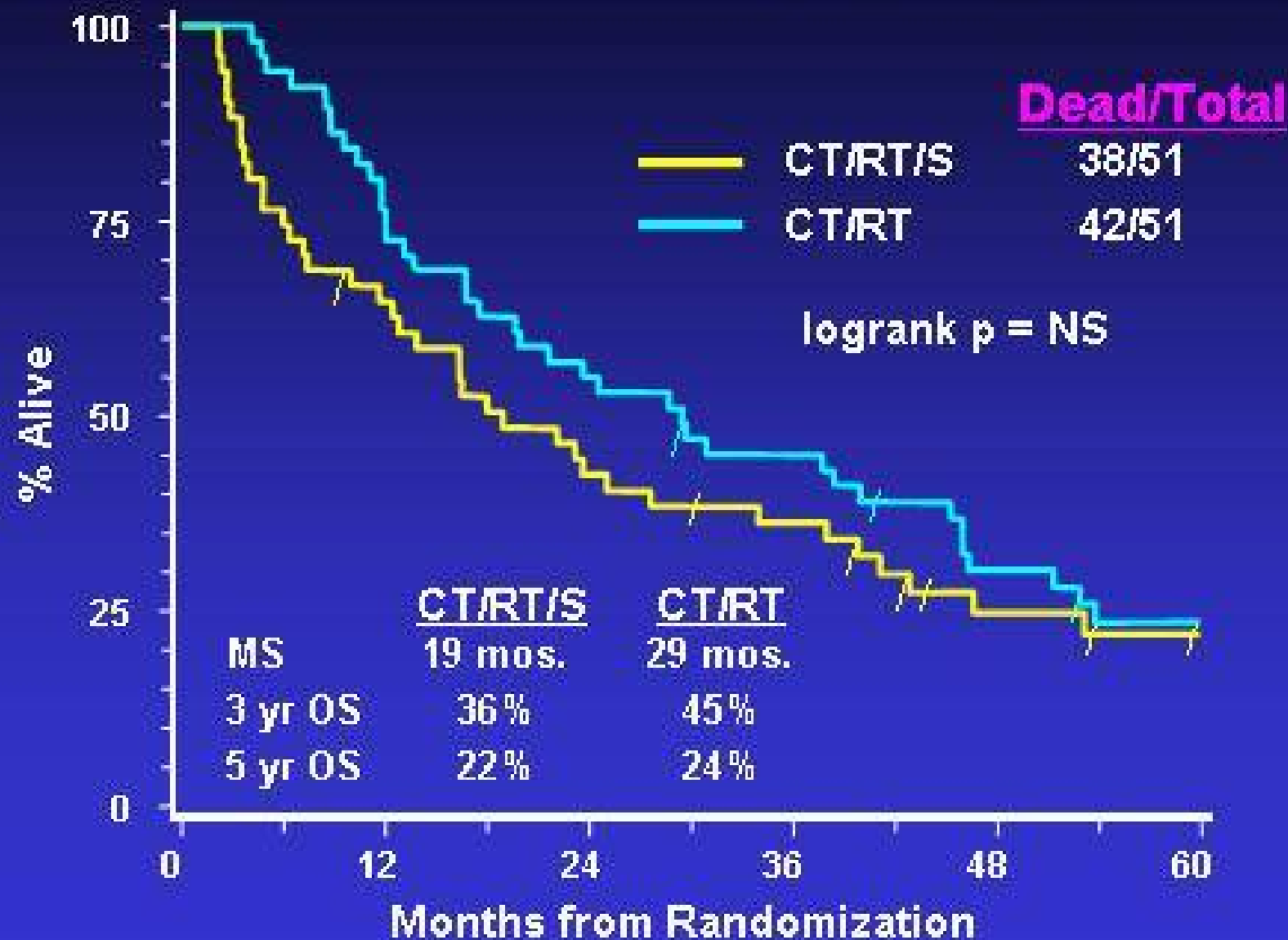
Parameter	all pts	Arm I (+Op)	Arm II (- OP)
Randomized Pts.	n = 429		
Time of recruitment	3/94-11/01		
Ineligible pts.	18 (4%)		
Evaluated pts at this time:	n = 392		
Age > 70 y	63 (16%)		
M/F	65%/35%		
T3	63 (16%)		
Consolidation CTx incomplete		25%	11%
WHO Grade 3 / 4 Granulocytes/emesis, esophagitis		9%	20% (p=0.001)
TRM		14 4 postop 10 post cons CTx	3 (all post cons CTx)
PFS		14 mo	11.7 mo (p = 0.02)
3y PFS		29%	19%
3 OS		38%	33%

Intergroup 0139/RTOG 9309

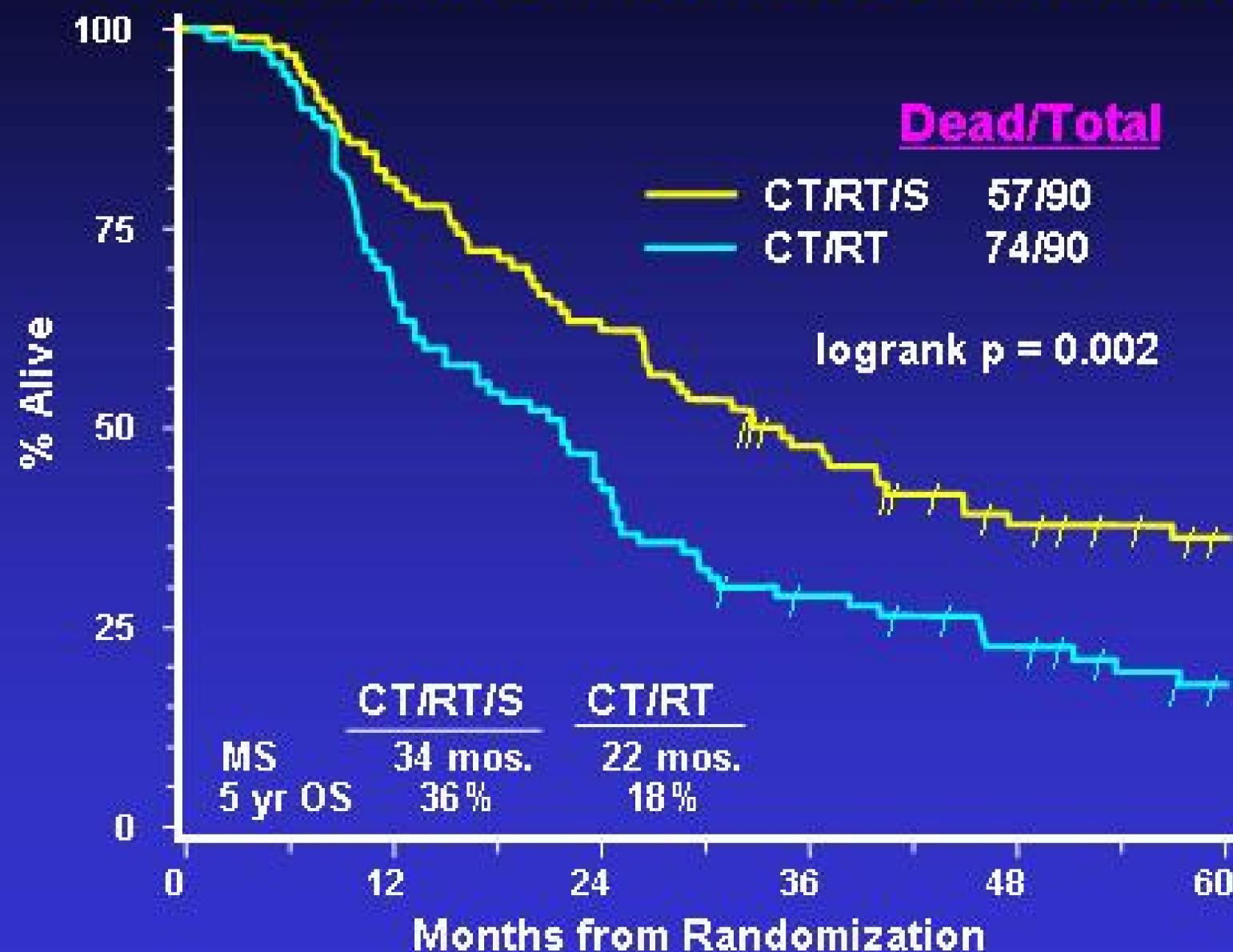
Overall Survival by Treatment Arms



INT 0139 Overall Survival of Pneumonectomy Subset versus Matched CT/RT Subset



INT0139 Overall Survival of the Lobectomy Subset versus Matched CT/RT Subset

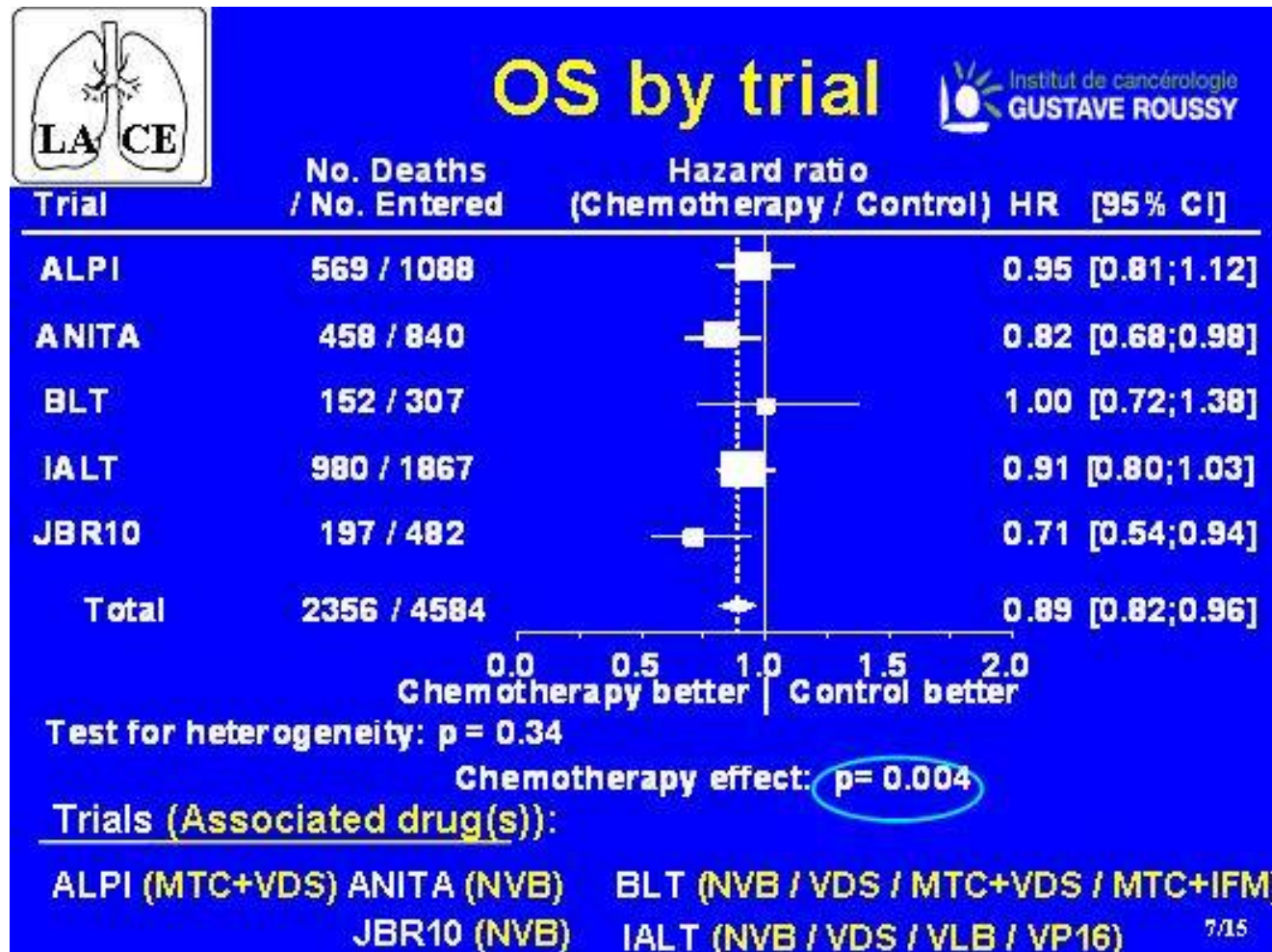


Offene Fragen

- Welche Pt. Sollten Induktionstherapie erhalten?
- Ist die Induktionstherapie Standard?
- Welches ist das beste Induktions-Regime?
- Was ist der Endpunkt zur Messung der Effektivität der Induktionstherapie?
- Ist die Operation notwendig?
- **Induktion vs. Adjuvante Therapie bei lokalisierte NSCLC**

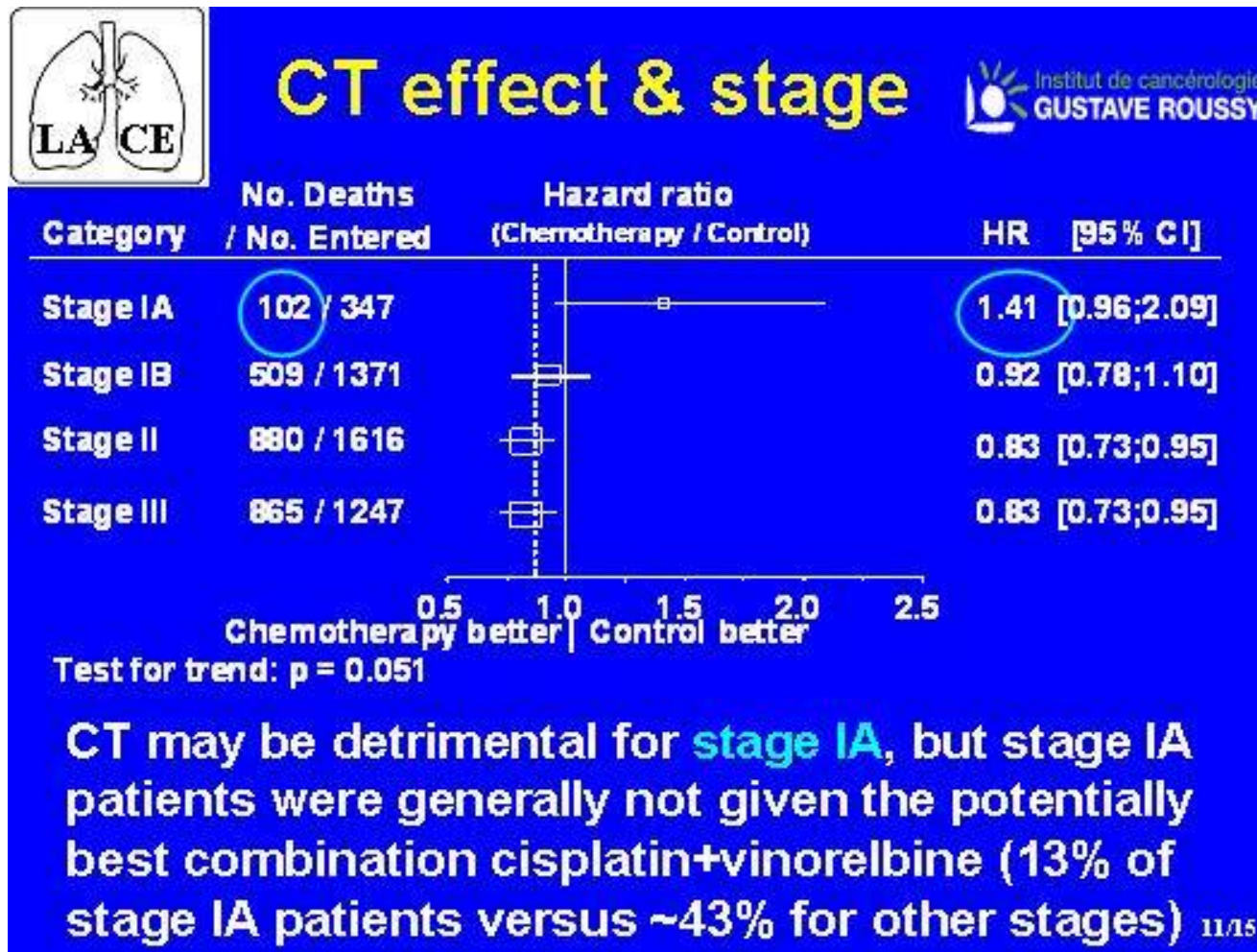
Kann die CT das Überleben nach Resektion eines NSCLC verlängern?

Meta-Analyse LACE (JCO 2008): n=4584 Pat.



Welche Stadien profitieren?

Meta-Analyse LACE (JCO 2008): n=4584 Pat.



Compliance für die adjuvante Chemotherapie

Table 3 Multivariate analysis of patient characteristics on treatment compliance

Characteristic	Completion of therapy number (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age ^a	—	0.96 (0.93–0.99)	0.007
Sex			
Male	75/138 (54)	0.49 (0.26–0.91)	0.02
Female	34/77 (44)		
ECOG performance status			
0	56/108 (52)	0.89 (0.50–1.59)	0.70
1	52/106 (49)		
Surgery			
Pneumonectomy	19/54 (41)	0.34 (0.17–0.68)	0.002
Lesser resection	90/161 (58)		
Country			
Canada	44/102 (47)	0.60 (0.34–1.06)	0.08
United States	65/113 (60)		

^a Age used as a continuous variable.

Alam et al., Lung Cancer 2006

Toxizität der Chemotherapie

Table 5 Toxicities experienced by patients withdrawing from therapy early

Characteristic	Experiencing CTC grade 2 or less number (%)	Experiencing CTC grade 3 or greater number (%)	<i>p</i>
Overall	49 (54)	41 (46)	
Surgery			
Pneumonectomy	11 (34)	21 (66)	0.009
Lesser resection	38 (66)	20 (34)	
Country			
Canada	34 (62)	21 (38)	0.08
United States	15 (43)	20 (57)	

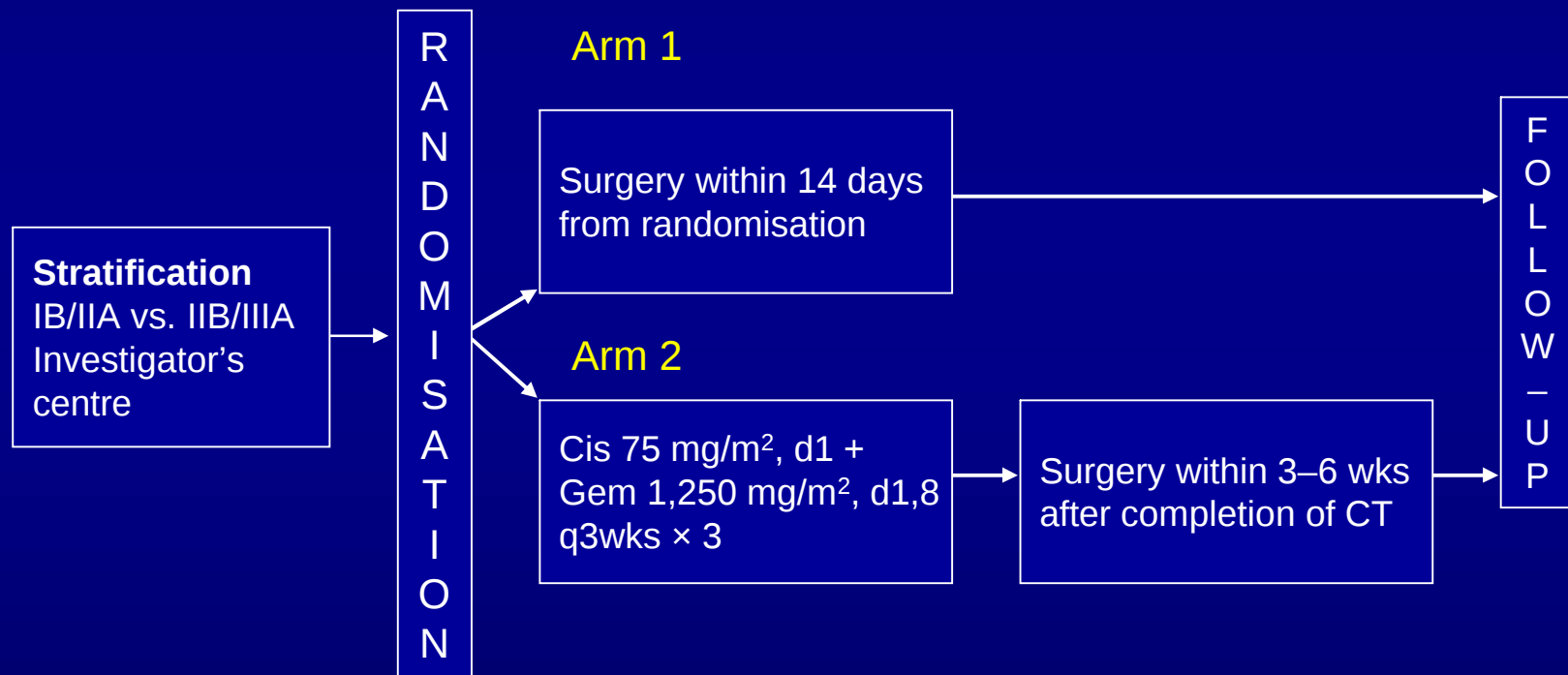
Table 3 Multivariate analysis of patient characteristics on treatment compliance

Characteristic	Completion of therapy number (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>
ECOG performance status			
0	56/108 (52)	0.89 (0.50–1.59)	0.70
1	52/106 (49)		
Surgery			
Pneumonectomy	19/54 (41)	0.34 (0.17–0.68)	0.002
Lesser resection	90/161 (58)		

Alam et al, Lung Cancer 2004

Cis–Gem + S vs S in local stages of NSCLC

Design



NSCLC: Early stage

Cis–Gem + S vs S in local stages of NSCLC

Results: OS according to treatment arms

	Surgery (n=141)	CT + surgery (n=129)
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	5.7
3-yr OS (95% CI)	47% (33%-59%)	70% (57%-80%)
Log-rank p-value = 0.001		

Cis–Gem + S vs S in local stages of NSCLC

Conclusion of the authors

- Induction therapy was well tolerated
- 85% pts received all 3 cycles,
- 95% pts received at least 2 cycles
- ORR: 35% (41% in S9900, 49% in LU22)
- Results limited because of discontinuation of study
- Improvement of 3 y PFS as well as OS (PFS: 5%, OS: 7%)
- Advantage only statistically significant in stages IIB-III A (see adjuvant therapy)

Induction vs adjuvant CTx in resectable NSCLC

Results – Effectivity

	Postop CT HR (95% CI)	p- value	Pre/periop CT HR (95% CI)	p- value	Preop CT HR (95% CI)	p-value
OS	0.80 (0.74–0.87)	<0.001	0.81 (0.68–0.97)	0.024	0.81 (0.66–1.00)	0.048
Indirect comparison with preop CT	0.99 (0.81–1.21)	0.91	–	–	–	–
DFS (n=15 postop, 7 preop)	0.76 (0.68–0.85)	<0.001	0.80 (0.66–0.92)	0.021	0.79 (0.63–1.00)	0.05
Indirect comparison with preop CT	0.96 (0.77–1.20)	0.70	–	–	–	–

Selection of pts IIIA

IIIA

T3N1

IIIA1:

incidental micrometastasis
in resection material

IIIA2:

incidental unilocale LN
Metastasis at resection >1cm

Surgery,
adj. CTx,
adj. RTx (N2)

IIIA3:

preoperatively detected N2
LN > 1cm

Multimodal Tx
+/- Surgery
(Pneumon.?)

IIIA4:

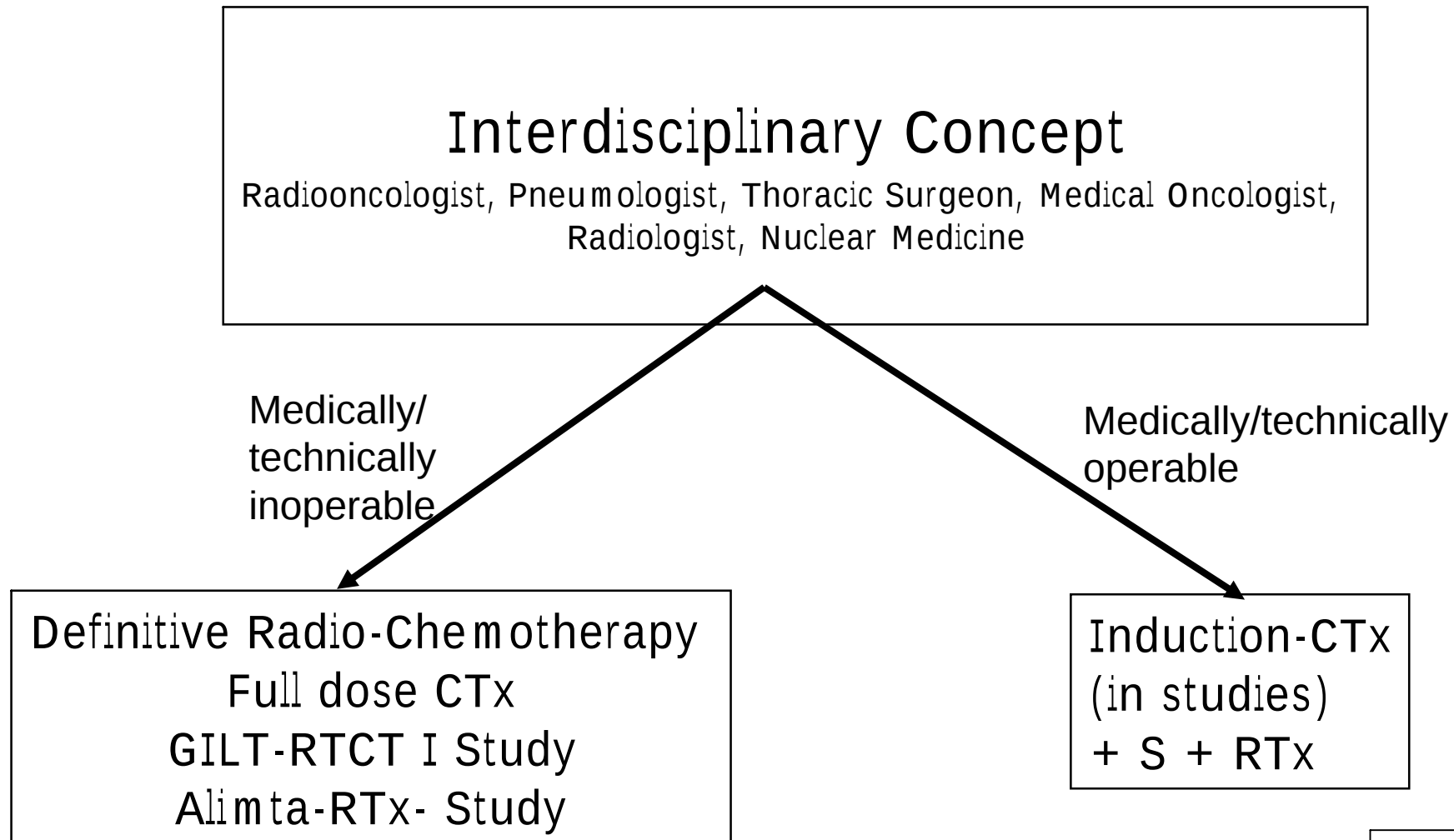
bulky (>2cm ??) or fixed
LN-conglomerate

def. RTx-CTx
or multimodal

Offene Fragen : Antworten

- *Welche Pat. sollten eine Induktionstherapie erhalten?* Guter AZ, Lufu, IIIA1,2(3), selektierte IIIB, operabel nach Sicht des Chirurgen, cave Pneumonektomie
- *Ist die Induktionstherapie Standard?* Nein, Standard ab IIIA2 ist die Radio-Chemotherapie
- *Welches ist das beste Induktionsregime?* Chemotherapie allein ist nach Datenlage äquieffektiv zu CTx-RTx, vielleicht Ausnahme T4 Tumore?
- *Welcher Endpunkt für eine effektive Induktionsmodalität ?* Pathologische CR nach Systemtherapie, metabolische Remission im PET-CT?
- *Ist die Operation notwendig?* Nicht ganz klar, für gute Responder ohne Notwendigkeit der Pneumonektomie sollte von Thoraxchirurgen mit Erfahrung nach Induktionstherapie angeboten werden
- *Induktions- vs. adjuvante Therapie bei lokalen NSCLC:* Pat. II-mIIIA, die mit einer Pneumonektomie operiert werden sollen, sollte die Chemotherapie vor der Operation appliziert werden.

Standard NSCLC Stage III



Standard NSCLC Stage Ib- mIIIA (IIIA1-3 Robinson)

