

Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen / metastasierten SCLC

Wilfried Eberhardt und Thomas Gauler

Innere Klinik (Tumorforschung)

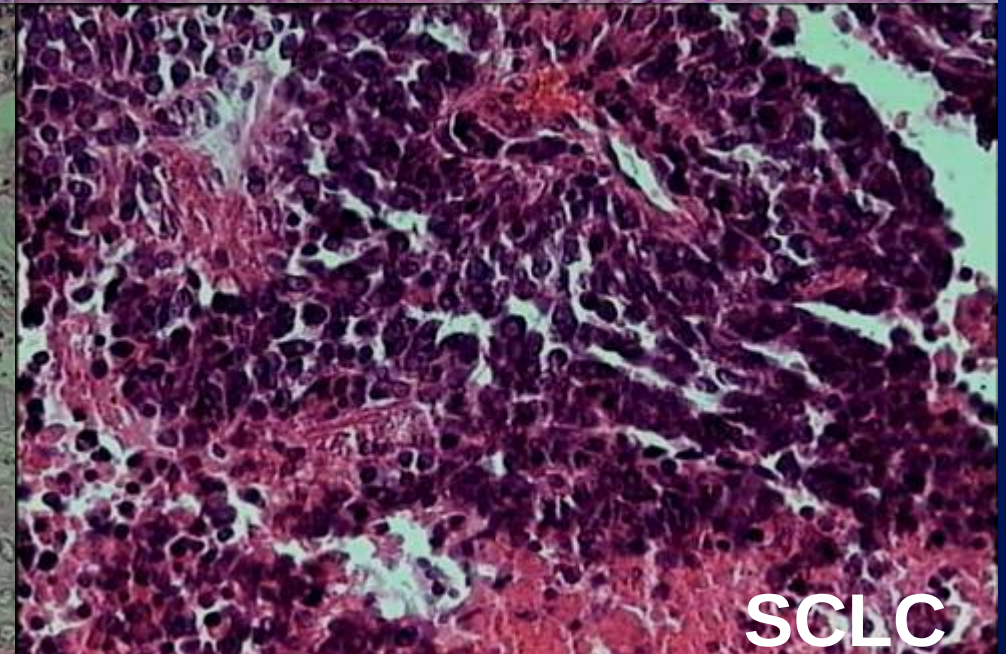
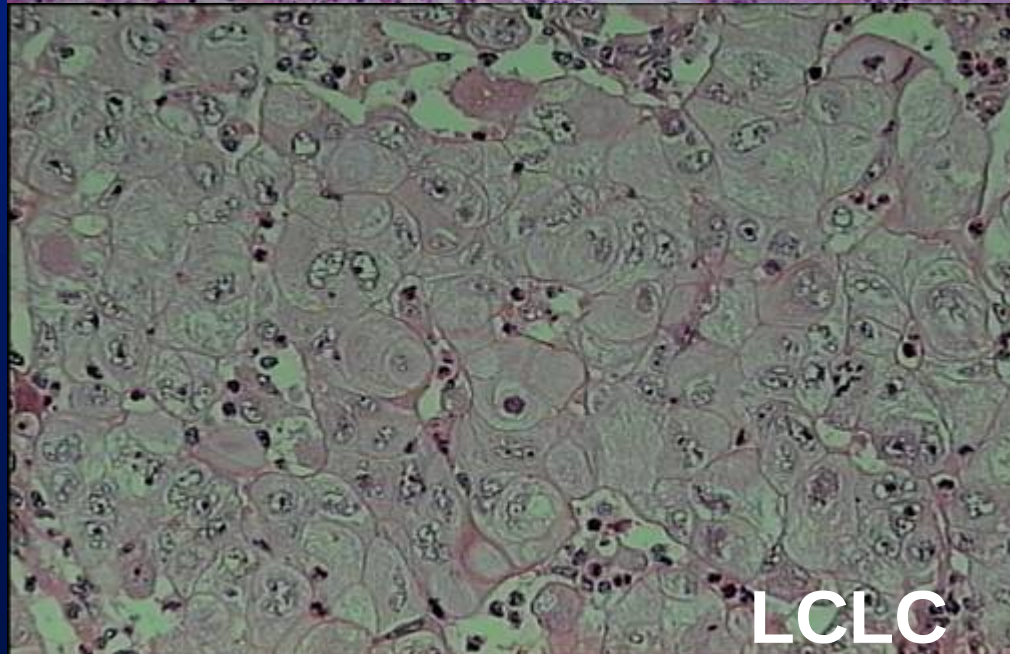
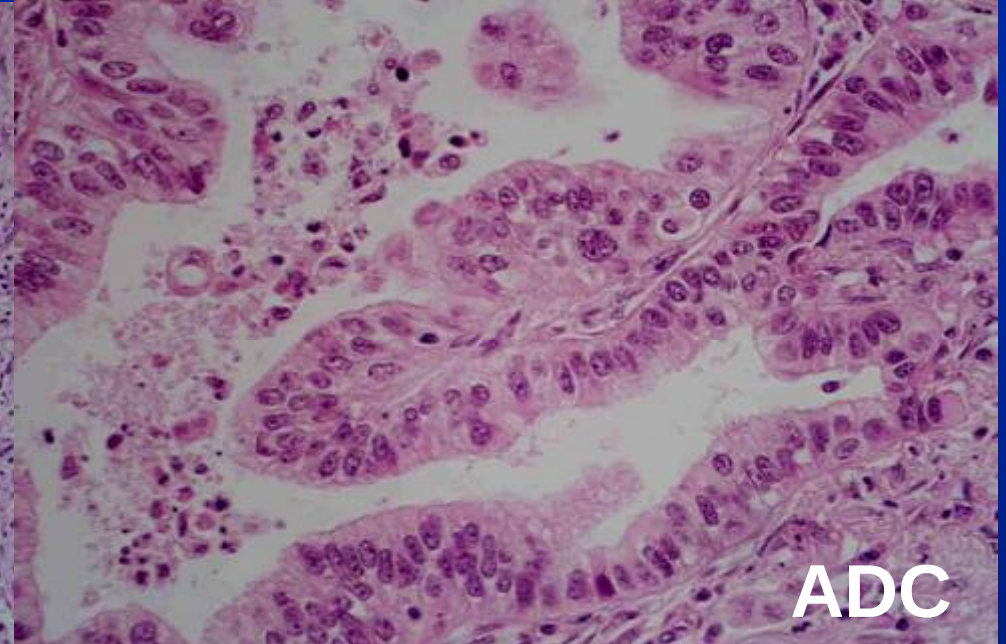
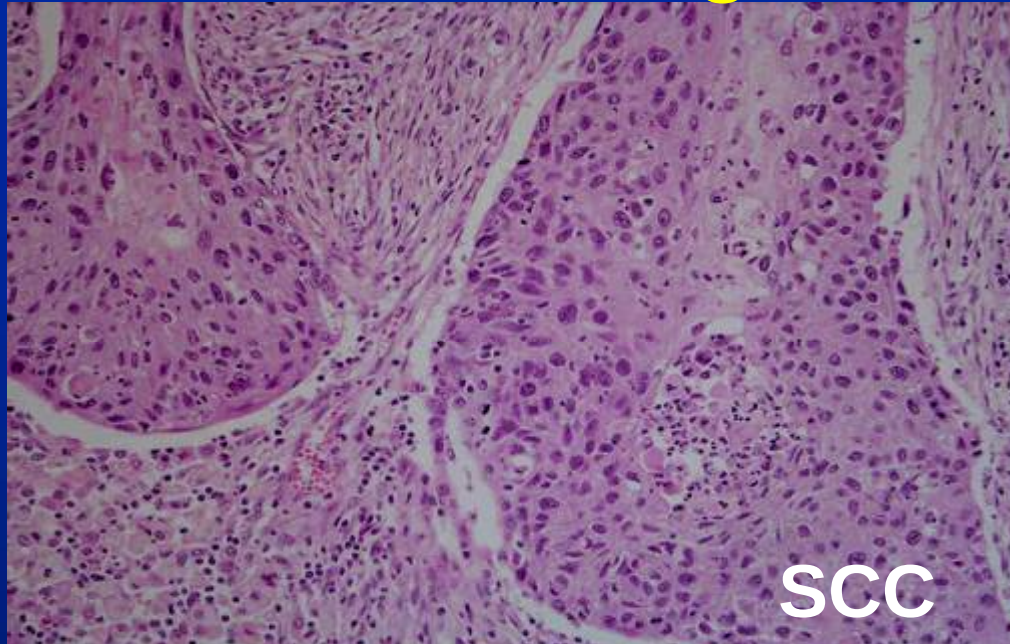
Universitätsklinikum Essen

Hufelandstrasse 55

45122 Essen

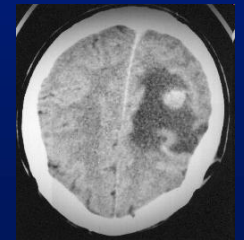
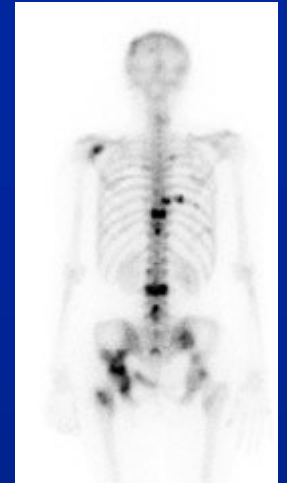


Histologische Klassifikation



SCLC - Biologie

- **Rapides Tumorwachstum (zentral)**
- **Frühe Metastasierung (45 % aller SCLC)**
 - Knochen / Knochenmark 60 %
 - Leber 35 %
 - Lymphknoten 25 %
 - Nebennieren 25 %
 - ZNS 15 %
- **Sehr gutes primäres Zytostatikaansprechen**
- **Sekundäre Zytostatikaresistenz**



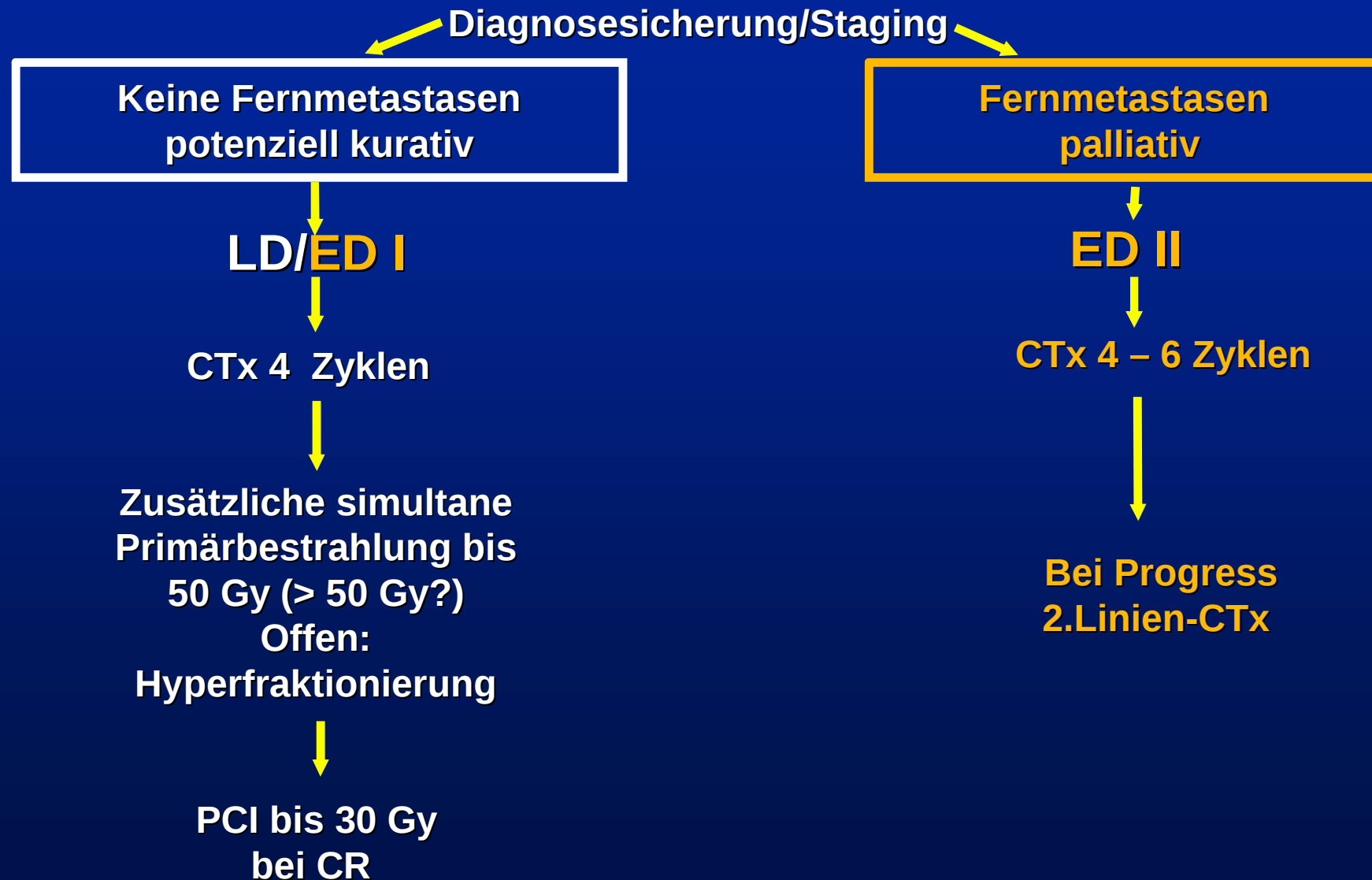
Initiale Prognosefaktoren des ED-SCLC

- LDH, NSE, AP, Na,
- Performance Status (nach ECOG)
- Geschlecht
- Anzahl der Fernmetastasen (Stadium)
- Gewichtsverlust > 3 kg initial
- Hämoglobinwert, Thrombopenie
- Alter (> 60 Jahre)

Stadieneinteilung und Prognose des SCLC

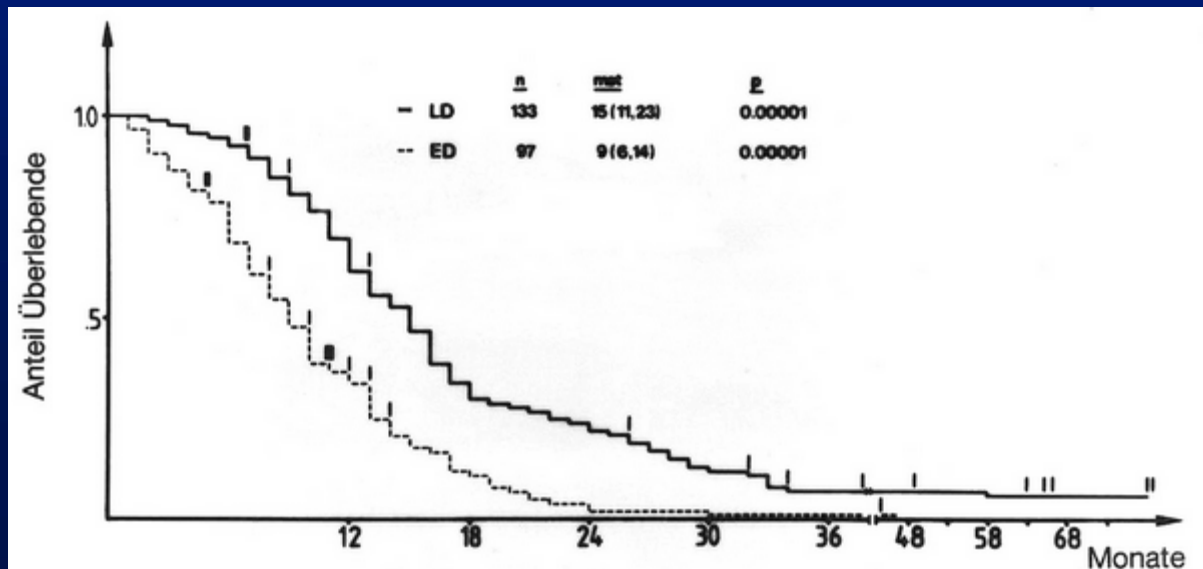
- **Very Limited Disease (VLD)** 5-Jahres-ÜR 15%
 - Stadien I A - II B (T1/2, N0/1)
- **Limited Disease (LD)** 5-Jahres-ÜR 10 %
 - Stadien II B - III B (T3, N1-3 oder T1-3 N3)
- **Extensive Disease I (ED I)** 5-Jahres-ÜR < 5 %
 - plus kontralateralem hilärem LK-Befall und/oder
 - Stadium III B (T4, kontralat. N3 supracr., VCSS, PE, TW)
- **Extensive Disease II (ED II)** 5-Jahres-ÜR < 1 %
 - Stadium IV (M1)

Behandlung des SCLC



SCLC – Therapieerfolge

	LD	ED
Ansprechrate/CR (%)	90-95 / 40-60	70-80 / 15-30
Überleben (%)		
- MS (Mo)	14-18	8-12
- 1 Jahr	40-70	20-40
- 2 Jahre	15-30	10-20
- 5 Jahre	5-15	0-5



***Erstlinientherapie mit
klassischen Zytostatika***

ED-SCLC – Standard-Kombinationen

ACO II (Niederle et al, 1982)

Adriamycin	60 mg/m ²	i.v.	d 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	Infusion	d 1+2
Vincristin	1,5 mg	i.v.	d 1,(8,15)

PE (modifiziert nach Wilke et al, 1988)

Cisplatin	50 mg/m ²	Infusion	d 1,7
Etoposid	120 mg/m ²	Infusion	d 3,4,5

CE(V) (Eberhardt et al, 1993)

Carboplatin	300 mg/m ²	Infusion	d 1 (AUC 5)
Etoposid	140 mg/m ²	Infusion	d 1,2,3
Vincristin	1,5 mg	i.v.	d 1,(8,15)

ED-SCLC – Standard-Kombinationen

- ACO (CAV)-

- Wurde Ende der 70er und in den 80er Jahren am häufigsten eingesetzt
- Langjährige Erfahrung und einfache praktische Durchführbarkeit
- Addition von Zytostatika (CAVE) $\Rightarrow$ Ansprechen und medianes Überleben $\uparrow$, Toxizität $\uparrow\uparrow$ (Jackson et al., 1988)
- Austausch einzelner Substanzen (EpiCO, CEV oder ACE) ohne signifikante Verbesserung

ED-SCLC – Standard-Kombinationen

- PE -

- Wird seit Beginn der 90er Jahre am häufigsten eingesetzt und als Referenztherapie angesehen
- Überlebensvorteil (vs. ACO) in einigen Studien und Metaanalyse (Pujol et al., 2000), jedoch vorwiegend für LD und nicht für ED (Fukuoka et al., 1991; Roth et al., 1992; Sundstrom et al., 2002)
- Addition von Zytostatika (PECE oder PEI) $\Rightarrow$ Ansprechen und medianes Überleben $\uparrow$, aber auch Toxizität $\uparrow$ (Pujol et al., 2001; Loehrer et al., 1995)
- Effektiv als Zweitlinientherapie (Ansprechen von ca. 30 %)
- Nachteil: Emetogen, Wässerung

ED-SCLC – Carboplatin vs. Cisplatin

- Vereinfachung des Applikationsmodus
- Nephrotoxizität und Emetogenität geringer, aber KM-Toxizität höher
- Vergleichbare Aktivität beim ED-SCLC in randomisierten Studien (Lassen et al., 1996; Skarlos et al., 1994)
- CEV oder ICE ohne belegte höhere Aktivität vs. PE

ED-SCLC – Addition von Zytostatika

		ED/LD (N)	CR (%)	CR+PR (%)	MS (Mo)	1 J. (%)
DDP 100 mg/m ²	d1	109	13	61	9.3	29
Eto 100 mg/m ²	d1-3					
DDP 100 mg/m ²	d1	117	21	76	10.5	40
Eto 100 mg/m ²	d1-3					
Cycl.400 mg/m ²	d1-3					
4-Epi 40 mg/m ²	d1					

q 4 Wo, 6x

Survival: p = 0,0067

TTP: p = 0,0001

Tod (Toxizität): PE: 5,5 % PECE: 9 % (p = 0,22)

ED-SCLC – Dosisintensivierung

- **ACO intensiviert vs. ACO konventionell mit besserem Ansprechen aber ohne Survival-Benefit (Johnson et al., 1987; Hong et al., 1989)**
- **Höherdosiertes PE vs. PE ohne zusätzlichen Benefit (Ihde et al., 1994)**
- **HD-CTx mit SCT enttäuschend bezüglich medianem und 2-Jahres-Überleben (Fetscher et al., 1997; Leyvraz et al., 1999)**

ED-SCLC – Therapieintervallverkürzung

ACE-Protokoll

ADM 40 mg/m² d1 iv
 Cyclo 1 g/m² d1 iv
 Eto 120 mg/m² d1 iv
 Eto 240 mg/m² d2,3 po

q 2 Wo, 6x
 + G-CSF

q 3 Wo, 6x

ED/LD (N)	CR (%)	CR+PR (%)	1 J. (%)	2 J. (%)
152/44	40	78	47	13
152/45	28	79	39	8

Dosis: 1,34;
 QOL: Ähnlich

Überleben: $p > 0,04$ (LD und ED)
 2 Wochen: Thrombozytopenie häufiger

ED-SCLC – Standardkombinationen

Verkürzung des Therapieintervalls

- V-ICE alle 3 vs. 4 Wochen mit signifikantem Survival-Benefit (Steward et al., 1998)
- Therapieintervallverkürzung auf 2 vs. 3 Wochen mit widersprüchlichen Resultaten (**pos:** Thatcher et al., 2000; **neg:** Ardizzoni et al., 2002; Sculier et al., 2001)
- Hämatopoetische Wachstumsfaktoren bisher ohne gesicherten Benefit

ED-SCLC – Dosisreduktion

Autor	Therapie	n	Stadium	CR+PR (%)	MS (Mo)*	1-J-Ü* (%)
Gatzemeier et al., 1994	ETP 200 mg/m ² d1-3 VCR 1,4 mg/m ² d1 vs. CPB 300 mg/m ² d1 ETP 140 mg/m ² d1-3 VCR 1,4 mg/m ² d1 x6 q 3w	314	ED	60	9,0	41
				90	10,0	34
Wolf et al., 1994	ETP 120 mg/m ² d1-3 VCR 1,4 mg/m ² d1 vs. AIO alt. CE x6 q 3w	220	ED	37	6,0	11
				70	6,9	18
Sculier et al., 1990	ETP 200 mg/m ² d1-3 VDS 3 mg/m ² d1 vs. ETP 200 mg/m ² d1-3 VDS 3 mg/m ² d1 DDP 60 mg/m ² d1 x6 q 3w	102	ED	48	6,4	3 (2-J)
				76	8,0	8 (2-J)

* Gesamtüberleben beeinflusst durch 2.Linien-CTx

ED-SCLC – Mono- und orale Therapien

Autor	Therapie	n	Stadium	CR+PR (%)	MS (Mo)	1-J-Ü (%)
Girling et al., 1996	ETP 2x50 mg/m ² d1-10 vs. EV oder ACO x6 q 3w	339	LD (146) ED (190)	45	4,3	11
				51	6,0	13
Souhami et al., 1997	ETP 2x100 mg/m ² d1-5 vs. ACO alt. CE x6 q 3w	155	ED	33	4,8	10
				46	5,9	19
White et al., 2001	CBP AUC 5 vs. ACO x6 q 3w	190	ED	25	6	6
				76	7	12

ED-SCLC – Therapiedauer (Erhaltung?)

- Empfehlung: 4 bis max. 6 Zyklen, da 4 vs. 8 Zyklen ohne Unterschied (Spiro et al. 1989)
- Erhaltungstherapie kann das progressionsfreie Überleben verlängern, aber nicht das Gesamtüberleben (Hanna et al., 2002)

***Erstlinientherapie in Kombination
mit Zytostatika der dritten
Generation***

ED-SCLC – 1. Linien-CTx

	RR
• Irinotecan	47 %
• Topotecan	40 %
• Paclitaxel	34 – 43 %
• Gemcitabine	27 %
• Vinorelbine	27 %
• Docetaxel	17 %
• Bendamustin	40 – 50 %

ED-SCLC – Irinotecan I

Multizentrische randomisierte JCOG-Phase-III-Studie (n = 230)

Arm A: 4 Zyklen Cisplatin / Irinotecan „PI“ (n = 77)

Cis: 60 mg/m² d 1; Irinotecan: 60 mg/m² d 1, 8, 15 q d 29

Arm B: 4 Zyklen Cisplatin / Etoposid „PE“ (n = 77)

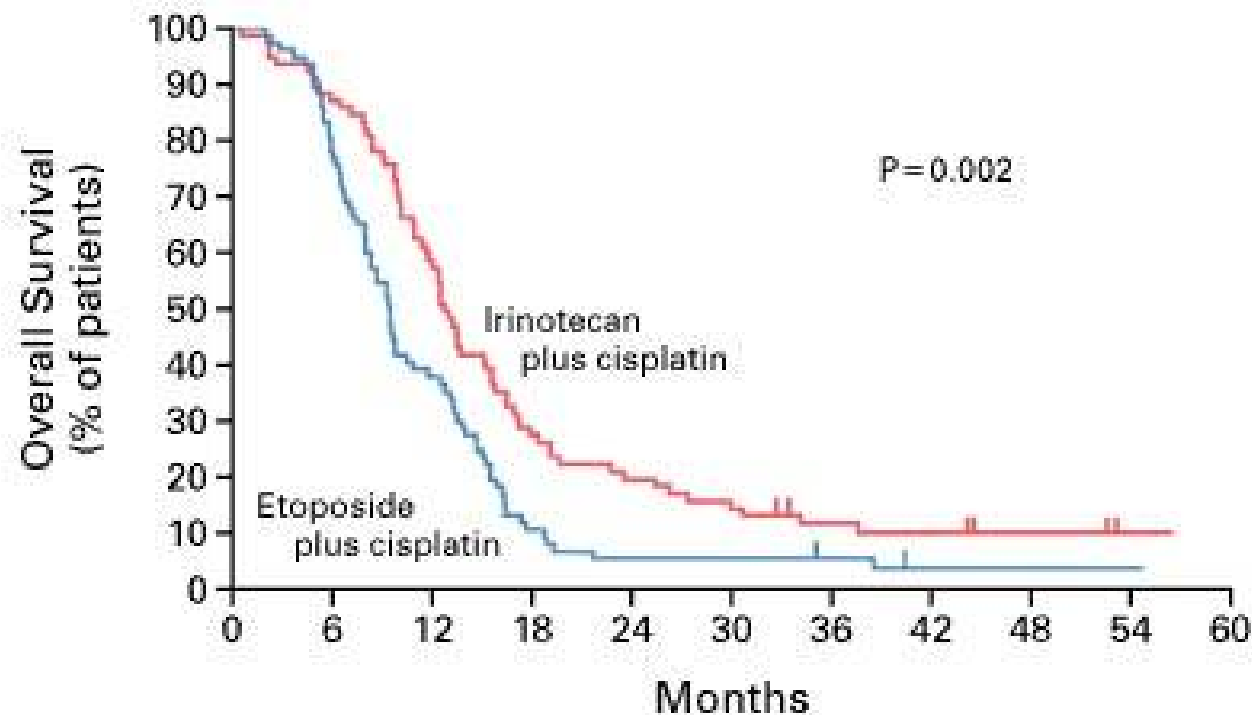
Cis: 80 mg/m² d 1; Eto: 100 mg/m² d 1 – 3 q d 22

„PI“ versus „PE“

RR	87 %	76 %
OS (Mo)	12.8	9.4 (p = 0.002)
1-YS	58.4 %	37.7 %
2-YS	19.5%	5.2 %
Diarrhoe 3/4°	16 %	0% (p = 0.001)

ED-SCLC – Irinotecan I

Multizentrische randomisierte JCOG-Phase-III-Studie



No. AT Risk

Irinotecan plus cisplatin	77	67	45	21	15	11	7
Etoposide plus cisplatin	77	60	29	8	4	4	3

ED-SCLC – Irinotecan II

Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie (n = 300)

Arm A: 4 Zyklen (PD, IT) Cisplatin / Irinotecan „PI“ (n = 216)

Cis: 30 mg/m² d 1, 8; Irino: 65 mg/m² d 1, 8, q d 22

Arm B: 4 Zyklen (PD, IT) Cisplatin / Etoposid „PE“ (n = 106)

Cis: 60 mg/m² d 1; Eto: 120 mg/m² d 1 – 3 q d 22

	„PI“	versus	„PE“	
RR	52 %		51 %	
TTP (Mo)	4,1		4,6	p = 0,2522
OS (Mo)	9,3		10,2	p = 0,6226
1-YS	35,0 %		36,1 %	
Febrile Neutropenie	3,7 %		10,4 %	
Diarrhoe 3/4°	21,3 %		0%	p = 0,001

ED-SCLC – Irinotecan III

Confirmatory Trial S0124: PE vs. PI in E-SCLC



- 1st line Extensive SCLC
- Primary endpoint: survival
- Status: Accrual completed 3/07 (**N=671**)

Comparative Toxicities: JCOG 9511 vs. SWOG 0124

	Cis/Irinotecan		Cis/Etoposide	
≥ Grade 3	J9511 (n=75)	S0124 (n=278)	J9511 (n=77)	S0124 (n=276)
Neutropenia	49 (65%)*	88 (32%)	71 (92%)*	182 (66%)
Leukopenia	20 (27%)**	48 (17%)	41 (53%)*	92 (33%)
Anemia	21 (28%)*	16 (6%)	25 (32%)*	36 (13%)
Platelets	4 (5%)	10 (4%)	14 (18%)	42 (15%)
Diarrhea	12 (16%)	51 (18%)	0 (0%)	8 (3%)

* p<0.0001 **p=0.02 ***p<0.01

“PI” versus “PE”

RR	60 %	57 %	
PFS (Mo)	5,7	5,2	p = 0,07
OS (Mo)	9,7	9,1	p = 0,71
1-YS	41 %	34 %	
Infektion 3/4°	11 %	16 %	
Diarrhoe 3/4°	18 %	3%	

Lara et al, ASCO 2007 # 7524; Natale et al, ASCO 2008 #7512

ED-SCLC – Irinotecan IV

Multizentrische deutsche randomisierte Phase-II/III-Studie (n = 216)

Arm A: 6 Zyklen Carboplatin / Irinotecan „PI“ (n = 33)

Carbo: AUC 5 d1; Irino: 50 mg/m² d 1, 8, 15 q d 29

Arm B: 6 Zyklen Carboplatin / Etoposid „PE“ (n = 34)

Carbo: AUC 5 d 1; Eto: 140 mg/m² d 1 – 3 q d 22

Phase II: „PI“ (n = 33) vs. „PE“ (n = 34)

RR	67 %	59 %	
PFS (Monate)	9,0	6,0	(p = 0.03)
Thrombopenie 3/4°	17 %	48 %	(p = 0,01)
Neutropenie 3/4°	26 %	51 %	(p < 0,01)
Diarrhoe 3/4°	17 %	6 %	(p = 0,16)

ED-SCLC – Irinotecan V

Multizentrische skandinavische rand. Phase-III-Studie (n = 220)

Arm A: 4 Zyklen Carboplatin / Irinotecan „PI“ (n = 105)

Carbo: AUC 4 d1; Irino: 175 mg/m² d 1 q d 22

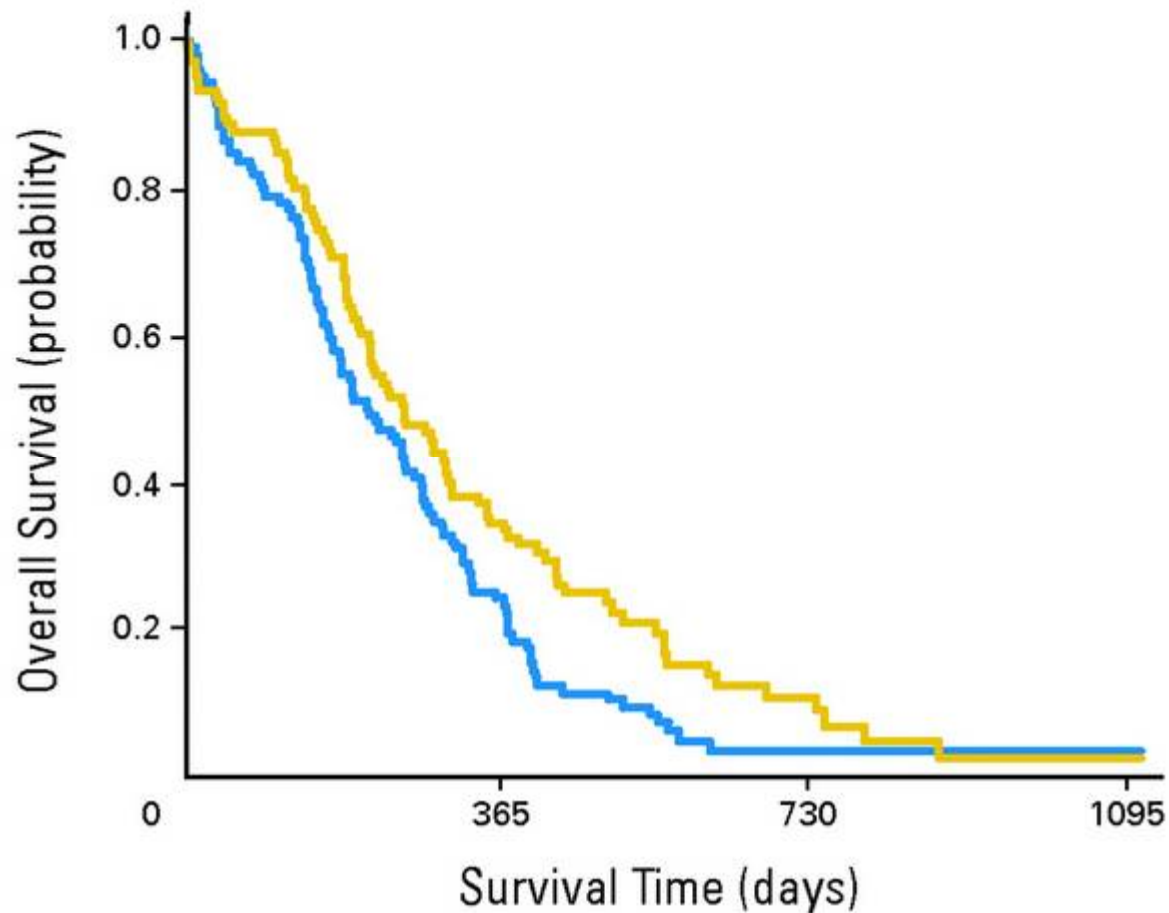
Arm B: 4 Zyklen Carboplatin / Etoposid „PE“ (n = 104)

Carbo: AUC 4 d 1; Eto: 120 mg/m² d 1 – 5 **oral** q d 22

	“PI“	vs.	“PE“	
CR	18 %		7 %	(p = 0,02)
OS (Monate)	8,5		7,1	(p = 0.02)
1-YS	34 %		24 %	
Thrombopenie 3/4°	11 %		26 %	(p = 0,05)
Leukopenie 3/4°	33 %		34 %	(ns)
Diarrhoe 3/4°	11 %		1 %	(p = 0,03)

ED-SCLC – Irinotecan V

Multizentrische skandinavische rand. Phase-III-Studie (n = 209)



	PI	PE
> 70 Jahre	30 %	41 %
PS 3 - 4	17 %	18 %
OS (Mo)	8,5	7,1 (p= 0.02)
1-YS	34 %	24 %

ED-SCLC – Topotecan oral

Wirksamkeit von 6 Zyklen (q d 22)

Arm A: Topotecan oral: 1,7 (2,0) mg/m² d 1 – 5; Cis: 60 mg/m² d 5

Arm B: Etoposid iv: 100 mg/m² d 1 – 3; Cis: 80 mg/m² d 1

	Arm A (n = 389)	vs. Arm B (n = 395)
RR	63 %	69 %
TTP (Wochen)	24,1	25,1
OS (Wochen)	39,3	40,3 (HR 1,06; p = 0.4734)
1-YS	31 %	31 %
Neutropenie III/IV°	59 %	84 %
Thrombopenie III/IV°	23 %	38 %
Anämie III/IV°	21 %	38 %

ED-SCLC – Topotecan i.v.

Study Design

- Chemo-naïve with confirmed ED-SCLC
- Male or female
- Age 18-75 yrs
- ECOG PS (0/1 vs 2)
- LDH

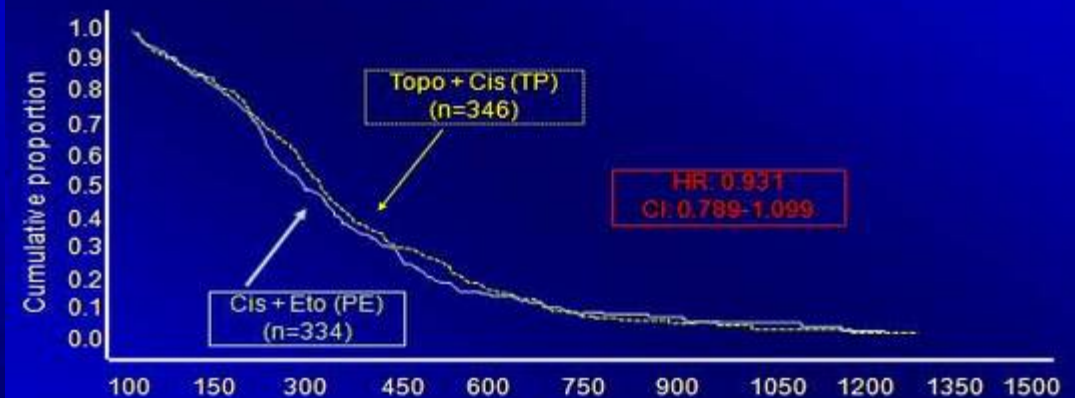
**R
A
N
D
O
M
I
Z
E**

Cisplatin/etoposide (PE) (n=346)
• Cisplatin: 75 mg/m² IV d5
• Etoposide: 100 mg/m²/day IV d1-3

Topotecan/cisplatin (TP) (n=357)
• Topotecan: 1 mg/m²/day IV d1-5
• Cisplatin: 75 mg/m² IV d1

Topotecan/etoposide (TE) (n=92)
• Topotecan: 1 mg/m²/day IV d1-5
• Etoposide: 80-100 mg/m² IV d3-5

Overall Survival (ITT)



RR

“PT” versus **“PE”**

55 % **45 %** **p = 0,01**

mPFS (Monate)

7,0 **6,0** **p = 0,004**

mOS (Monate)

10,3 **9,4** **p = 0,30**

1-YS

40 % **36 %** **p = 0,27**

Thrombopenie 3/4°

44 % **14 %**

Anämie 3/4°

31 % **15%**

Heigener et al, ASCO 2008 #7513

ED-SCLC – Paclitaxel I

- Multizentrische deutsche randomisierte Phase III Studie: LD + ED

Arm A: 4 - 6 Zyklen Carboplatin / Etoposid / Paclitaxel **TEC**

Carbo: AUC 5 d 1 Eto: 100 (LD 125) mg/m² d 1 - 3 Pac: 175 mg/m² d 1

Arm B: 4 - 6 Zyklen Carboplatin / Etoposid / Vincristin **CEV**

Carbo: AUC 5 d 1 Eto: 125 (LD 150) mg/m² d 1 - 3 VCR: 2 mg i.v. d 1 + 8

- Behandlungsplan für LD : Sequentielle RTx (50 Gy)
Keine simultane Chemoradiotherapie möglich!!
- PCI möglich für CR (Entscheidung des jeweiligen Studienzentrums)
- n = 614 Patienten
- LD und ED je 303 Patienten

ED-SCLC – Paclitaxel I

- Multizentrische deutsche randomisierte Phase III Studie: LD + ED Resultate

		TEC (n = 301)	CEV (n = 307)	p-Wert
ED		50 %	50 %	
CR + PR	alle	72 %	69 %	
CR + PR	ED	67 %	64 %	
Medianes Überleben	alle	12,7 Monate	11,7 Monate	
	ED	10,0 Monate	9,8 Monate	
2-Jahres-Überleben	alle	20 %	16 %	0,026
	ED	13 %	7 %	0,07
Toxizität	Kein signifikanter Unterschied - TEC vs CEV -			

ED-SCLC – Paclitaxel II

- Multizentrische niederländ. randomisierte Phase III Studie: ED

Arm A: 5 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel **CP**

Carbo: AUC 7 d 1 Pac: 175 mg/m² d 1

Arm B: 5 Zyklen Cyclophosphamid / Doxorubicin / Etoposid **CDE**

Cyclo: 1000 mg/m² d 1 Doxo: 45 mg/m² d 1 Eto: 100 mg/m² d 1 – 3

	CP (n = 101)	CDE (n = 102)	p-Wert
CR + PR	61 %	60 %	
PFS (Mo)	5,2	4,9	0,60
Medianes Überleben (Mo)	6,7	6,5	0,68
Toxizität			
Leukopenie IV°	9 %	64 %	<0,0001
Febrile Neutropenie	7 %	30 %	<0,0001

sonst kein signifikanter Unterschied

De Jong et al, Eur J Cancer 2007; 43(16):2345-50

ED-SCLC – Pemetrexed

GALES - Trial

ED - SCLC

6 x Carbo AUC 5 / Pem 500mg/m² qd22

6 x Carbo AUC 5 / Eto 100 mg/m² d1-3 qd22

Non-inferiority Design: N (geplant) = 1820 Patienten

Interimanalyse: 733 Pat. (+ 176 weitere rekrutiert): PFS negativ 3,7 vs. 5,2 (HR 1,79)

Zweitlinientherapie

ED-SCLC – 2. Linien-CTx

- Ziel: Kontrolle der teilweise ausgedehnten tumorbedingten Symptome
- Ohne CTx nur sehr kurzes Überleben (1,5 – 2,5 Monate)
- Sensitives Rezidiv: > 3 Monate nach 1.Linien-CTx
- > 6 Monate Rezidivfreiheit: Erneut 1.Linien-CTx-Schema vertretbar
- RR-Rate von PE nach ACO deutlich höher als umgekehrt
- Bei primärer CTx-Resistenz niedriges Ansprechen auf 2.Linien-CTx
- PS $\geq$ 2 (schlechte Prognose), Komorbidität: Nebenwirkungsarme CTx (z. B. Etoposid oral, Trofosamid, Bendamustin, Anthrazyklin wöchentlich)

ED-SCLC – 2. Linien-CTx

Zytostatika der 3. Generation

	Ansprechen
■ Topotecan (Hycamtin®)	18 % (9 – 26 %)
■ Irinotecan (Campto®)	14 – 47 %
■ Amrubicin	40 – 50 %
■ Paclitaxel (Taxol®)	20 %
■ Docetaxel (Taxotere®)	23 %
■ Vinorelbin (Navelbine®)	23 %
■ Gemcitabin (Gemzar®)	13 %

ED-SCLC Topotecan i.v. 2. Linie

Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie

Progress frühestens 60 Tage nach 1. Linien-CTX (LD oder ED)

Arm A: 4 - 6 Zyklen Topotecan „T“ (n = 107)

Topotecan: 1,5 mg/m² d 1-5 q d 22

Arm B: 4 - 6 Zyklen „CAV“ (n = 104)

Cyclo: 1000 mg/m² d 1; Doxo: 45 mg/m² d 1; VCR: 2 mg d1 q d 22

	„T“	versus	„CAV“	
RR	24.3 %		18.3 %	
SD	19,6 %		11,5 %	
OS (Mo)	5,8		5,7	(p = 0.795)
1/2-YS	46.7 %		45.2 %	
1-YS	14.2 %		14.4 %	

Unter Topotecan Erkrankungssymptome (Dyspnoe, Heiserkeit, Fatigue und Anorexie) signifikant gebessert bei vergleichbarer Hämatotoxizität.

Von Pawel et al, JCO, 1999; 17:658-67

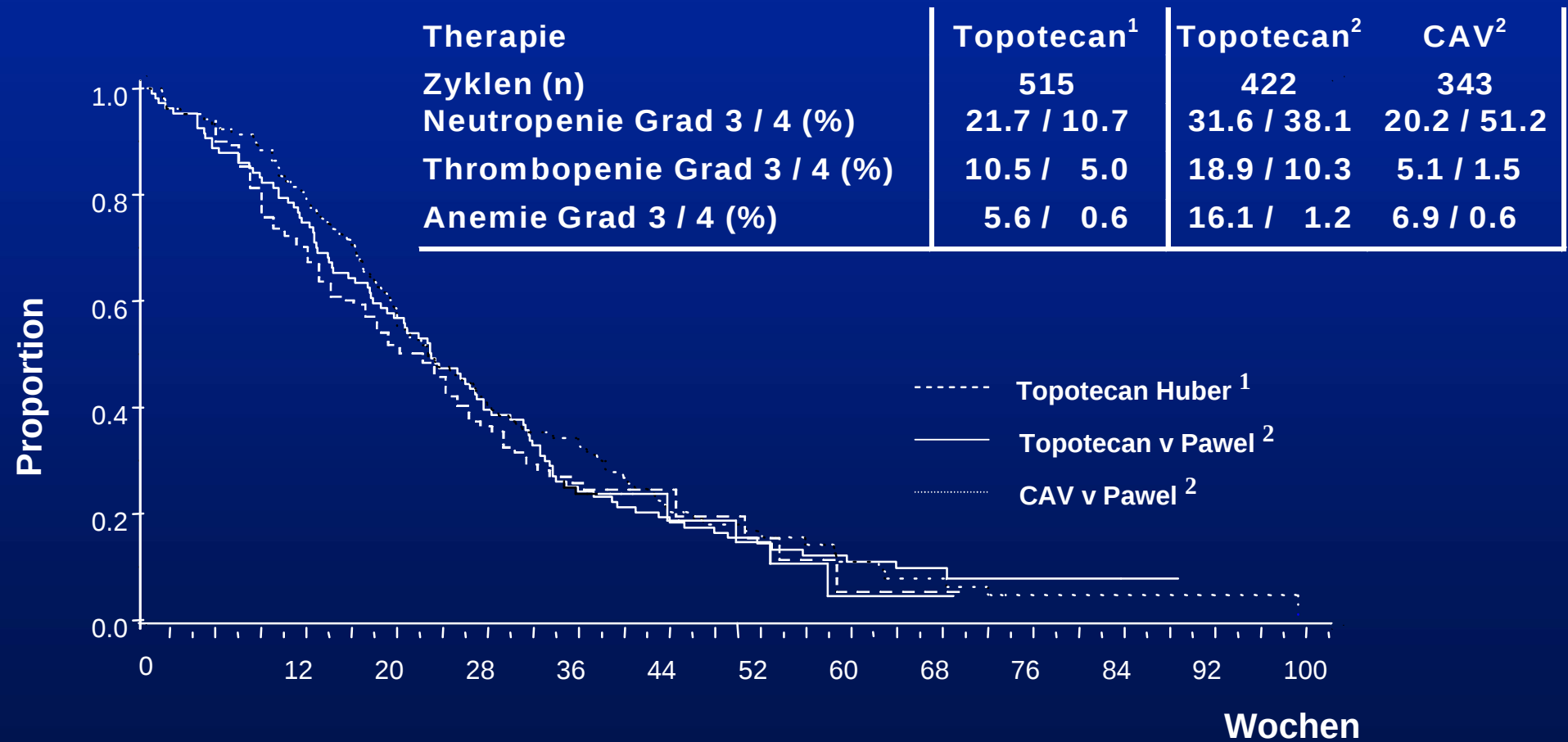
ED-SCLC Topotecan i.v. 2. Linie

Bessere Verträglichkeit durch individuelle Dosierung

- **Topotecan-Dosis angepasst an Verträglichkeit bei 170 Patienten mit SCLC Rezidiv**
 - **Einstiegsdosierung: Topotecan 1,25 mg/m²/d**
Eskalation auf 1,5 mg/m² bei 18,3 % und
Reduktion auf 1,0 mg/m² 9,1 % der Kurse
- **Ansprechen: 20,8%, SD 36,7%**
- **Medianes Überleben: 23,4 Wochen**

ED-SCLC Topotecan i.v. 2. Linie

Bessere Verträglichkeit durch individuelle Dosierung



¹ Huber et al. Proc ASCO 19 (2000) abstr 2153 ,

² von Pawel et al. J Clin Oncol 17 (1999); S. 658-667

ED-SCLC Topotecan 2. Linie

Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie

Arm A: Topotecan: 1,5 mg/m² d 1-5 i.v. q d 22 (n = 151)

Arm B: Topotecan: 2,3 mg/m² d 1-5 p.o. q d 22 (n = 153)

Topotecan	i.v.	vs.	p.o.
RR	22 %		18 %
OS (Mo)	8,1		7,7 (HR 0.98)
1-YS	29 %		33 %
Neutropenie IV°	64 %		47 %
Thrombopenie IV°	18 %		29 %
Diarrhoe	20 %		36 %

ED-SCLC Topotecan oral 2. Linie

Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie

Einschlusskriterien:

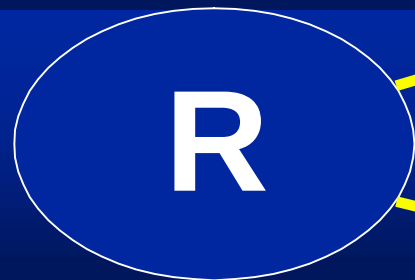
rezidivierendes SCLC mit schlechter Prognose

ungeeignet für weitere i.v. Chemotherapie

PS 0 – 2

Stratifizierung:

nach PS, Geschlecht, Lebermetastasen und TTP =
oder > als 60 Tage von der 1. Linienchemotherapie



Arm A: **Topotecan**: 2,3 mg/m² d 1-5 p.o. q d 22

Arm B: **BSC** „best supportive care“

ED-SCLC Topotecan oral 2. Linie

Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie

Arm A: **Topotecan**: 2,3 mg/m² d 1-5 p.o. q d 22 (**n = 71**)

Arm B: **BSC** „best supportive care“ (**n = 70**)

Topotecan oral vs. **BSC**

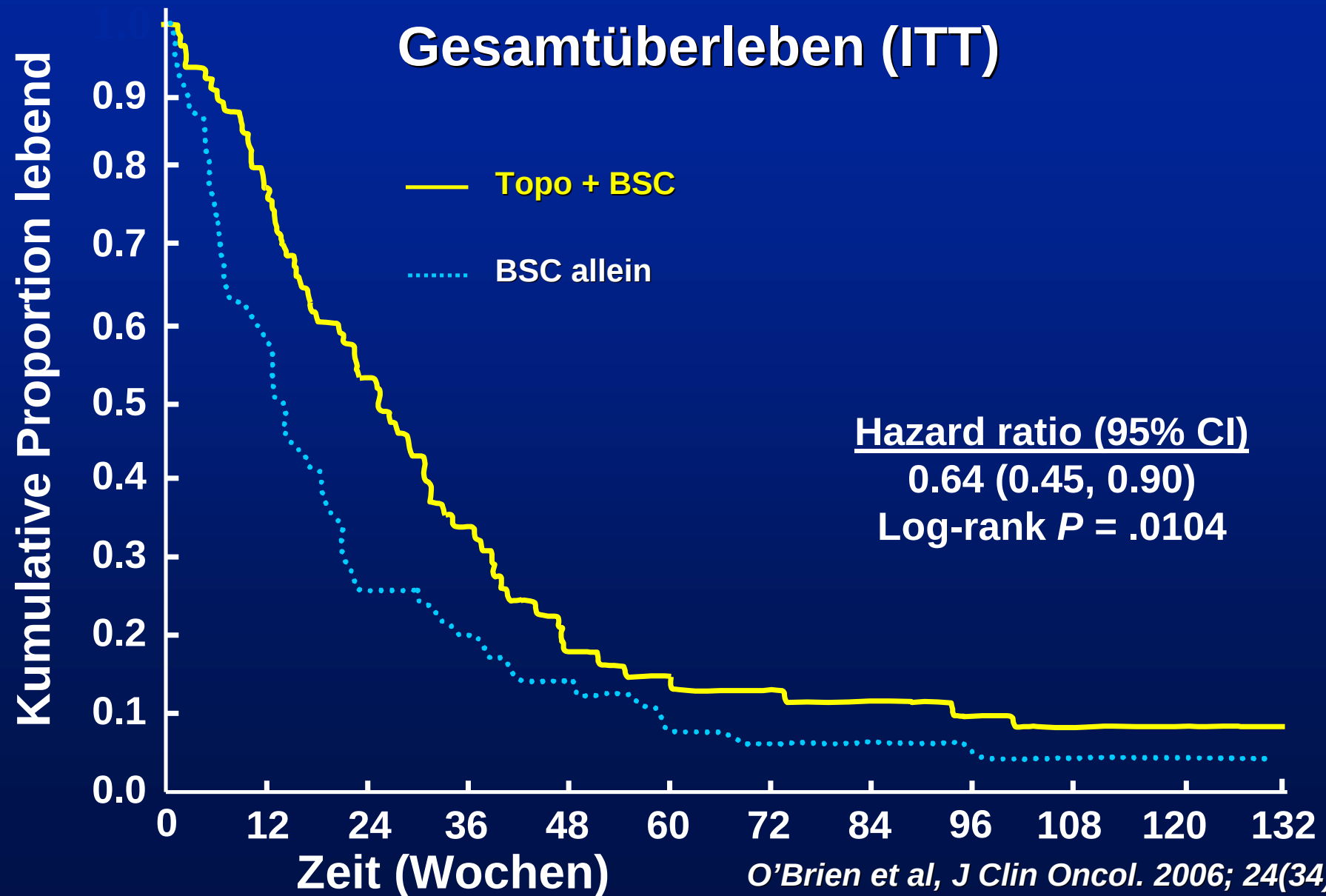
RR	7 %	0 %
TTP	84 Tage	90 Tage
OS (Mo)	6,0	3,2 (HR 0.64, P=0,0104)
6-MS	49 %	26 %
Neutropenie IV°	33 %	0 %
Thrombopenie IV°	7 %	0 %
Diarrhoe	6 %	0 %

Lebensqualität signifikant besser unter Topotecan oral (QoL EQ-5D)

O'Brien et al, J Clin Oncol. 2006; 24(34):5441-7

ED-SCLC Topotecan oral 2. Linie

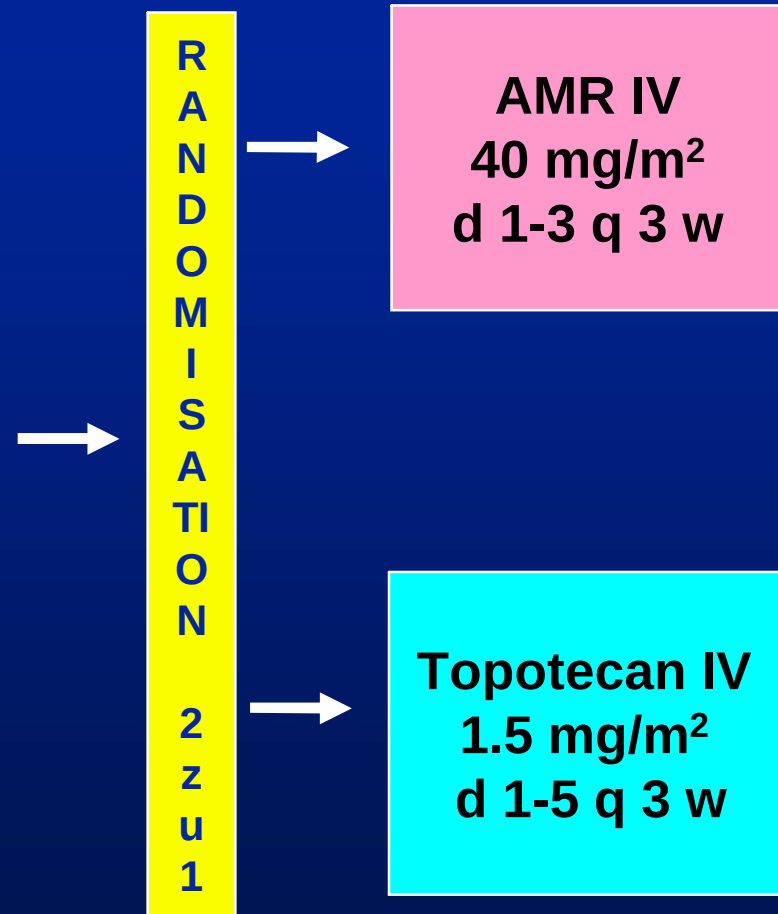
Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie



ED-SCLC Amrubicin 2. Linie

Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie

- SCLC: geplant N = 620
- ED oder LD
- Sensitiv oder refraktär (Progression = 90 oder < 90 Tage nach Ende der 1.Linien-CTx)
- 1 vorausgegangenes CTx-Regime
- ECOG PS 0-2
- Stratifiziert: Sens./Refraktär; PS 0,1/2; ED/LD



Primärer Endpunkt: Overall Survival

Sekundäre Endpunkte: PFS, ORR, TTP, Sicherheit, Lebensqualität, PK

Zielgerichtete Substanzen

ED-SCLC

➤ TKI:

- **Imatinib:** kein Ansprechen (c-kit-Mutation fehlend)
- **Vandetanib:** Erhaltung ohne Effekt (mPFS **2,7** vs. 2,8 Mo)
(Arnold, ASCO 2007 # 7522)
- **Temsirolimus:** Erhaltung in Remission nach Platin/Eto
oder Irino mPFS **1,9** (25 mg) vs. **2,5** (250 mg) Monate
(Pandya et al, J Thorac Oncol 2007; 2(11):1036-41)

ED-SCLC

➤ Antiangiogenese:

– Thalidomid vs. Placebo:

zum 3.-6. Zyklus PECE (n = 92) nach PR/CR
⇒ mOS **11,7** vs 8,7 Monate
(Pujol et al, J Clin Oncol 2007; 25(25):3945-51)

zu Carbo/Eto (n = 724) ohne Effekt, aber signifikant
mehr **Thromboembolien**
(Lee et al, WCLC 2007 #PRS-04)

ED-SCLC – Bevacizumab Phase II

	Cis/Eto/Beva* (n=64)	Cis/Irino/Beva° (n=68)
RR (%)	69	75
mPFS (Mo)	4,7	7,1
mOS (Mo)	11,1	11,7
	Keine III° Hämoptysen	
	III° Hypertension in 10 %	
	Sonst keine zusätzlichen Toxizitäten	

**Sandler et al, ASCO 2007 #7564; °Ready et al, ASCO 2007 #7563*

Ausblick: Molekulare Zielstrukturen

- Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) - monoklonaler AK
- c-Met (Rezeptor, Tyrosinkinase) - TK-Inhibitor
- PI3-Kinase / PTEN-System - TK-Inhibitor
- Telomerase
- TRAIL (Apoptose-Pathway) - monoklonaler AK

Behandlung des ED-SCLC

Diagnosesicherung/Staging

Keine Fernmetastasen
potenziell kurativ

ED I

CTx (Platin/Eto)
4 Zyklen

Zusätzliche simultane
Primärbestrahlung bis
50 Gy (> 50 Gy?)
Offen:
Hyperfraktionierung

PCI bis 30 Gy
bei CR

Fernmetastasen
palliativ

ED II

PS 0/1

CTx (Platin/Eto)
4 – 6 Zyklen

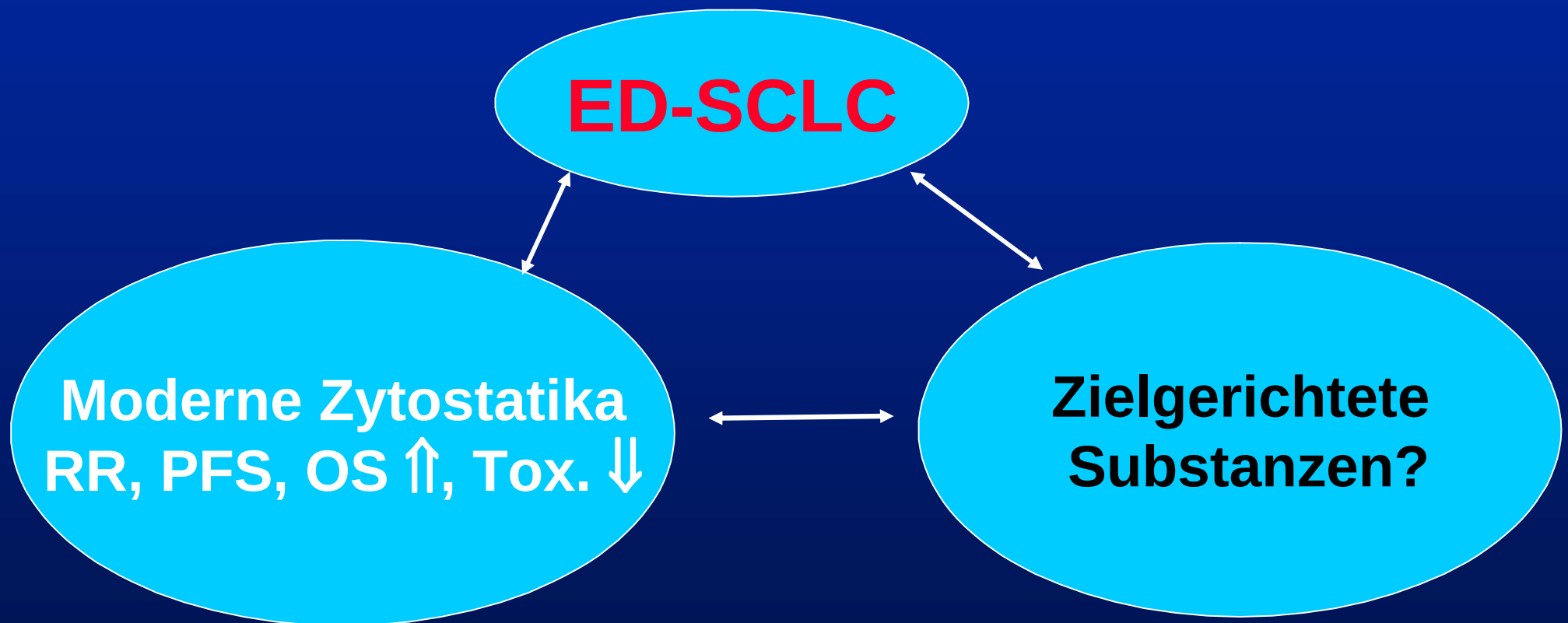
Bei Progress
2.Linien-CTx
(Topotecan
oder
Platin/Eto)

PS 2/3, >75 Jahre,
Komorbiditäten

Dosisred. / Mono-
CTx 4 – 6 Zyklen

PCI optional
bei
Ansprechen

ED-SCLC – Perspektiven



Universitätsklinikum Essen

