

onkopedia

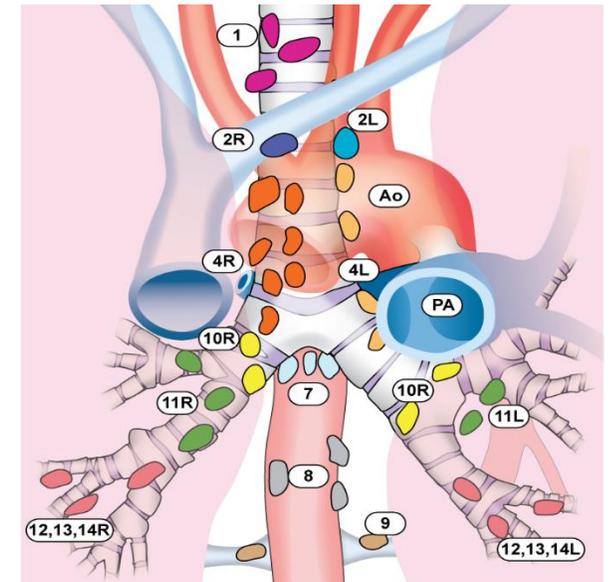
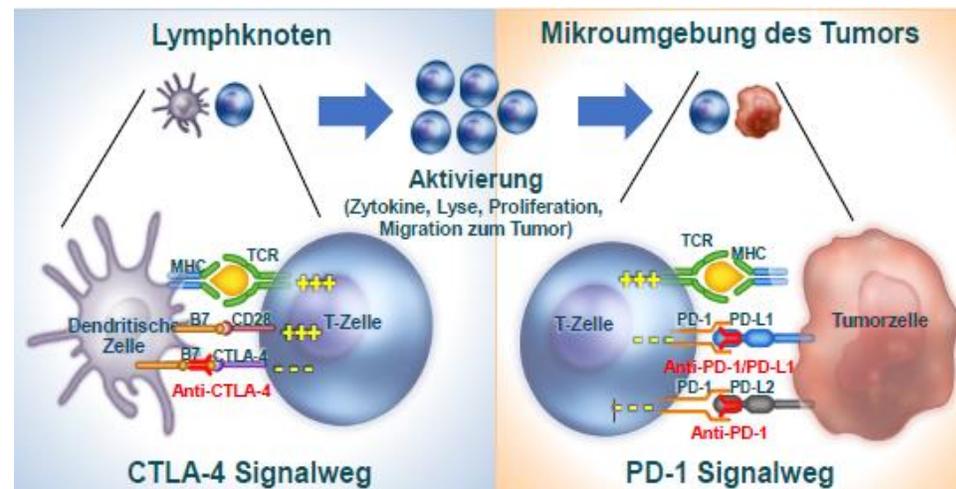
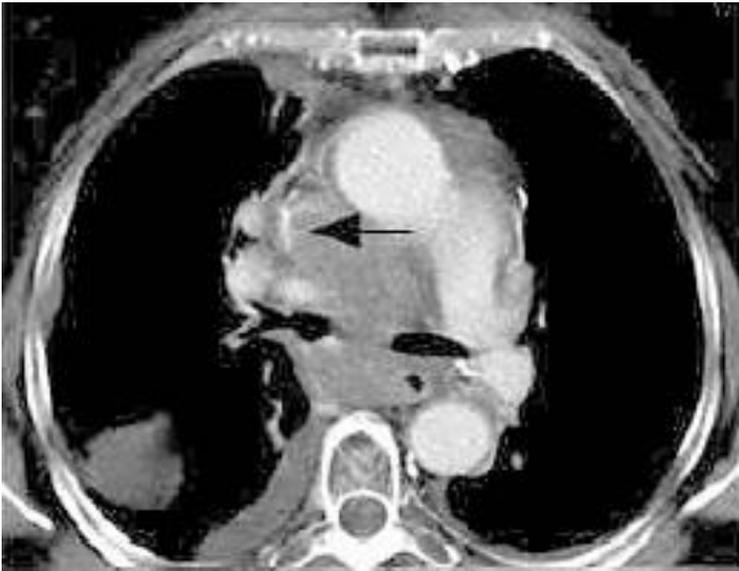
www.onkopedia.com

Leitlinie Kleinzelliges Lungenkarzinom

martin.wolf@gnh.net

ONKOPEDIA – Online-Seminar

13.01.2023



Offenlegung Interessenskonflikte

- 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition :**
Klinikum Kassel, Klinik für Hämatologie/Onkologie

- 2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit :**
Teilnahme an Advisory Boards der Firmen BMS, Roche, MSD, Astra Zeneca, Novartis, Böhringer Ingelheim, Sanofi-Aventis

- 3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: keine**

- 4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: keine**

- 5. Honorare : Teilnahme an Advisory Board Veranstaltungen**

- 6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Studienbeteiligungen**

- 7. Andere finanzielle Beziehungen : keine**

- 8. Immaterielle Interessenkonflikte: keine**

Patientenvorstellung: weiblich, 70 Jahre, PS 0, Raucherin

12-2020 Vorstellung bei Hausarzt wegen Druckbeschwerden abdominell
US Abdomen: große abdominelle Raumforderungen

CT vom 06.01.2021



Klinikum Kassel * Institut für Pathologie * 34125 Kassel

Herrn Prof. Dr. med.
Martin Wolf / D92
Med. Klinik IV
Onkologie, Hämatologie, Immunologie

im Hause

Befundnummer: H 260/21
Eingangsdatum: 06.01.2021
Ausgangsdatum: na13.01.2021

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:
Vorbefunde:



TTF1 pos.
Synaptophysin pos.
NSE pos.
Proliferationsrate > 80 %

In der vorliegenden Stanzbiopsie (RF rechte Nebenniere) teils nekrotische, relativ kleinzellige solide Proliferate eines schlecht differenzierten **malignen Tumors**.

Anhand der HE-Färbung lässt der Befund am ehesten an eine Nebennierenmetastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms denken. Für die definitive Einordnung des Tumortyps sind jedoch immunhistochemische Nachweise erforderlich. Ein Nachbericht hierüber folgt.

Bei immunhistochemischer Untersuchung sind die Tumorproliferate mäßiggradig CK PAN- und Synaptophysin-positiv, partiell (ca. 10 %) nukleär TTF1-positiv sowie weitgehend CD56- und Chromogranin-negativ. Im Nachweis von MIB1 bei Überlagerung durch Tumornekrosen abschnittsweise sehr hohe proliferative Aktivität des Tumors ($\geq 80\%$).

Hierbei sind die Tumorproliferate partiell mäßiggradig NSE-positiv sowie CK7- und Napsin A-negativ. Bei immunhistochemischer Untersuchung mit dem Marker PD-L1 Klon 28-8 sind die Tumorproliferate partiell (ca. 5 %) geringgradig membranös PD-L1-positiv.

Auch die Ergebnisse der einzelnen zwischenzeitlich noch ergänzten Nachweise sprechen für eine Nebennierenmetastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC).
Tumorgraduierung am vorliegenden Biopsiematerial: G3.

Patientenvorstellung: weiblich, 70 Jahre, PS 0, Raucherin

- 01/2021 Einleitung einer Immun-Chemotherapie mit Carboplatin/ Etoposid und Atezolizumab
- 03/2021 Restaging nach 4 Zyklen: Regress im Sinne einer PR



Was würden Sie jetzt machen?

Wie würden Sie diese Patientin weiter therapieren ?

A: Atezolizumab Erhaltung

B: noch 5.+6. Zyklus, dann Atezolizumab Erhaltung

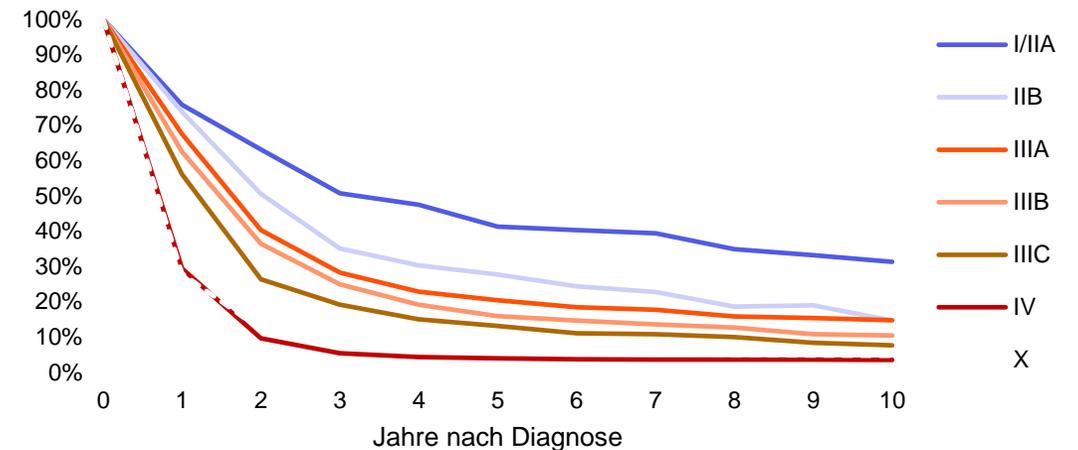
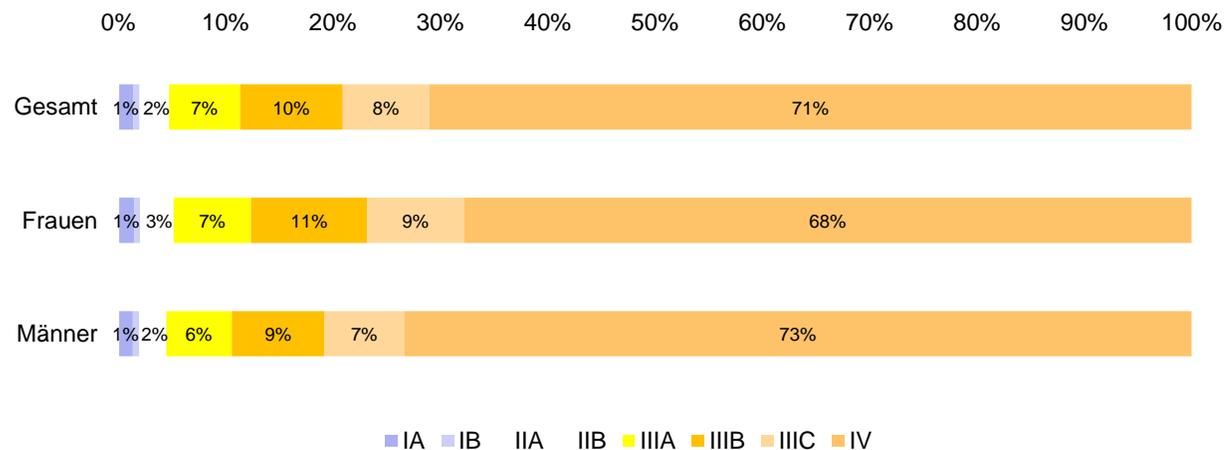
C: Atezolizumab Erhaltung und Radiation der Lunge

D: Atezolizumab Erhaltung, Radiatio der Lunge und PCI

E: PET-CT, OP Lunge und OP Nebennieren, Atezolizumab Erhaltung

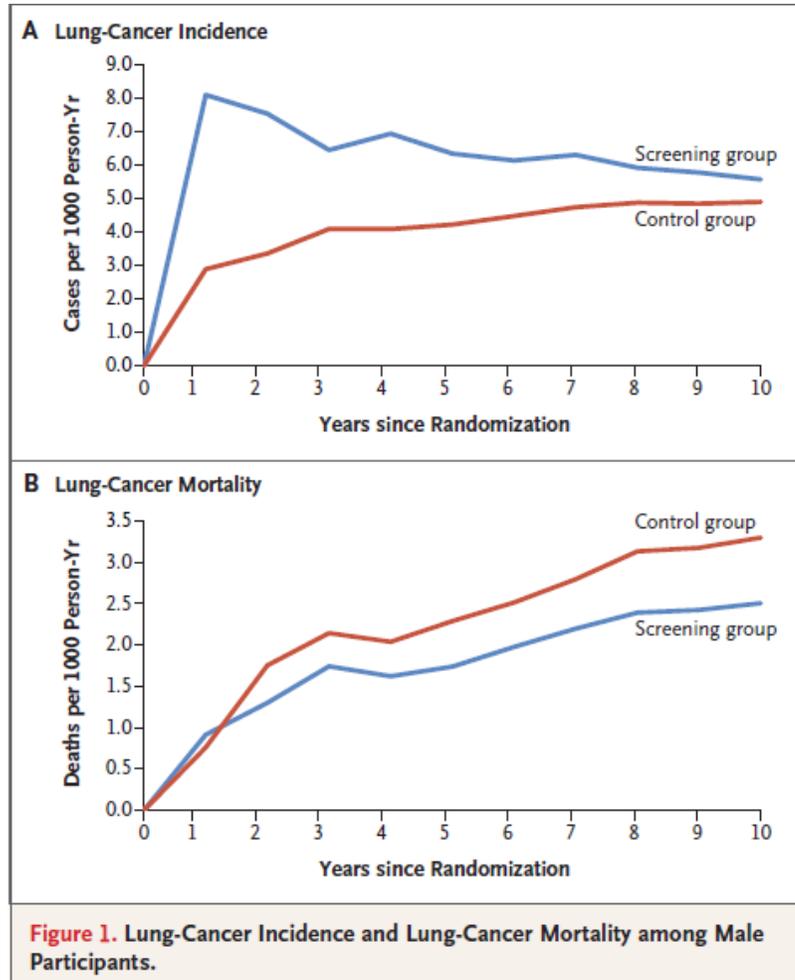
F: PET-CT, OP Lunge und OP Nebennieren, PCI und Atezolizumab Erhaltung

- Total 8300 Fälle in Deutschland (2019), 3500 bei Frauen, 4800 der Männern
- 15 % der Lungenkarzinomfälle
- Altersmedian 67 Jahre, nur 2% der Fälle im Alter unter 50 Jahren
- Erkrankungsraten bei Männern und Frauen unter 60 Jahren rückläufig, bei Frauen über 60 Jahren steigend
- 71 % der Fälle im Stadium IV, nur 5 % in den Stadien I+II
- 5-JÜR in den Jahren 2017-2019 nur 8,2 %



Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten in Deutschland

Screening bei Männern über 55 mit mehr als 20 packyears ?



6309 Männer im Screening Arm
22600 CT durchgeführt, 2069 Wdh (9.2%)

CT	Kontroll bedürftig	positiv	Ca	Pos prä.
base	1241	147	56	38
1	357	95	45	47
2.5	385	136	65	48
5.5	68	89	37	42
total	2069	467	203	44

	Screening	Kontrolle
CA über 10 J	344	304
Todesfälle	156	203

Number needed to screen: 135

Stadieneinteilung sollte nach Klassifikation der UICC 8.Auflage erfolgen, Beschreibung der TNM Kriterien wie bei NSCLC, kein OMD

Stadium	Beschreibung
Limited Disease (LD)	auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis*
Extensive Disease (ED)	jede Ausbreitung über „Limited Disease“ hinaus

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM-Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

Legende: * supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguß werden von einigen Gruppen auch dem Stadium Extensive Disease zugerechnet.

Paraneoplastische Syndrome



Syndrom	SCLC (% der Patienten)	NSCLC (% der Patienten)
SIADH	10	< 0,1
Cushing (ACTH)	2-4	< 0,1
Lambert-Eaton-Syndrom	1	< 0,1
Andere Neuropathien	bis 5	< 0,1
Trommelschlegelfinger	< 1	5
Osteoarthropathie	< 1	5
Hyperkalzämie	< 1	bis 10

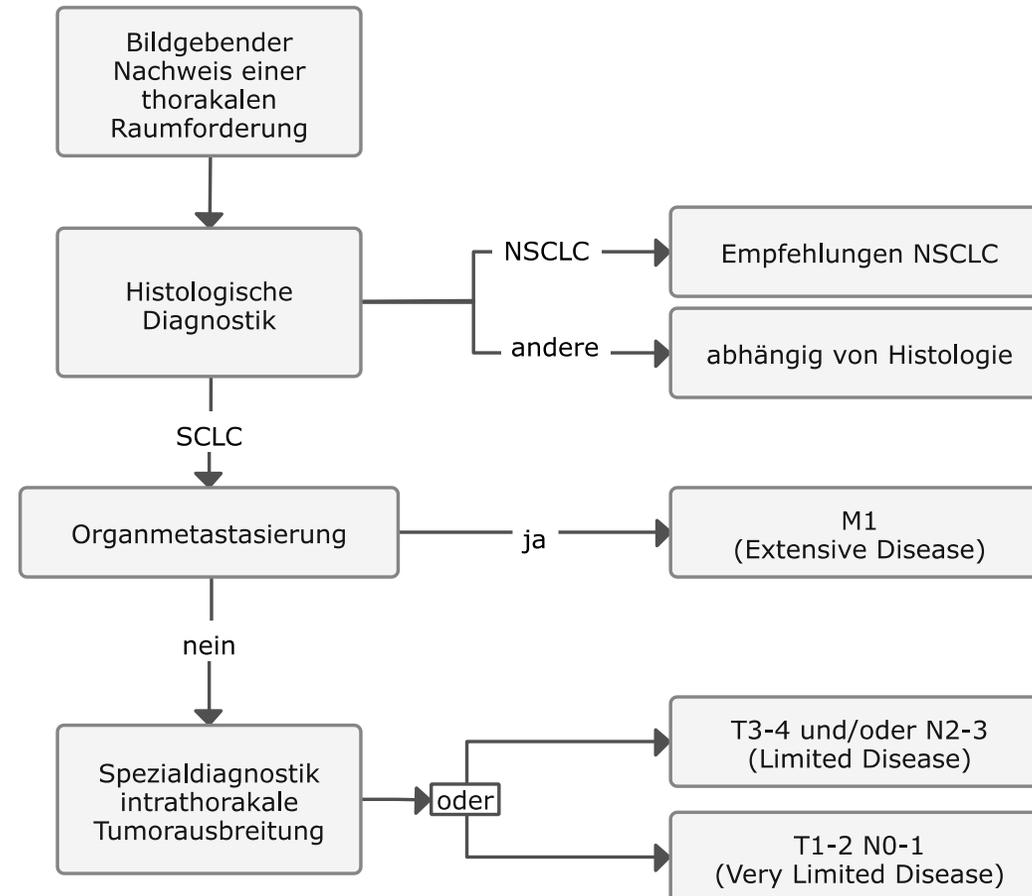
Histologische Sicherung

Kriterien eines SCLC

Nachweis von mindestens 2 neuroendokrinen Markern (NSE, Chromogranin, Synaptophysin)

Proliferationsrate > 70 %

Staging – Festlegung der Tumorausbreitung



Histologie / Zytologie

Gewebebegewinnung durch
Bronchoskopie
EBUS
CT oder US Punktion
...

Bildgebung

- Standard: CT – Thorax und Abdomen, MRT o. CT Schädel, Knozi
- PET-CT und MRT Schädel bei LD oder Option Stereotaxie / OP solitäre Metastase
- EBUS bei VLD vor OP

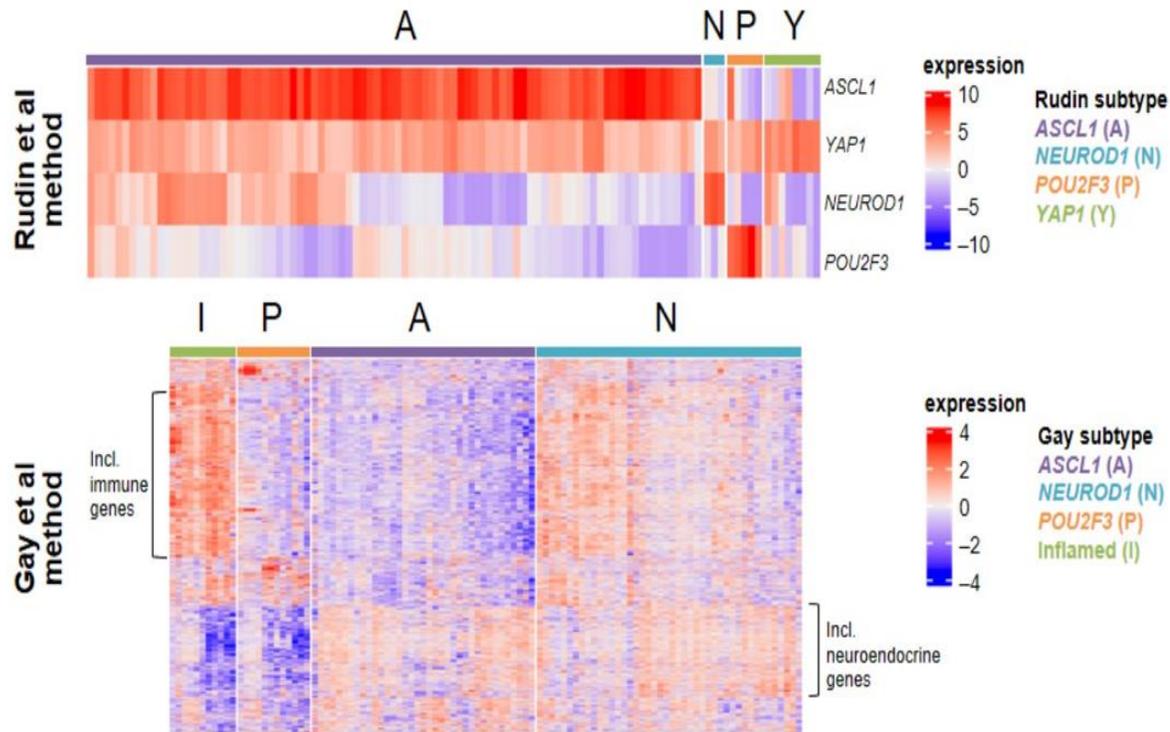
Labor

- Routinelabor
- Na, K, Ca
(Paraneoplastisches Syndrom)
- LDH
- NSE, (CEA)
- V.a. Lambert Eaton:
Anti-HU (ANNA-1), Anti-Ri (ANNA-2)
Anti-CRMP5, Anti-Ma1

Molekulare Subtypen bei kleinzelligem Lungenkarzinom

Rudin et al, Nat Rev Cancer 2019; 19: 289-297

Gay et al, Cancer Cell 39; 346-360, 2021

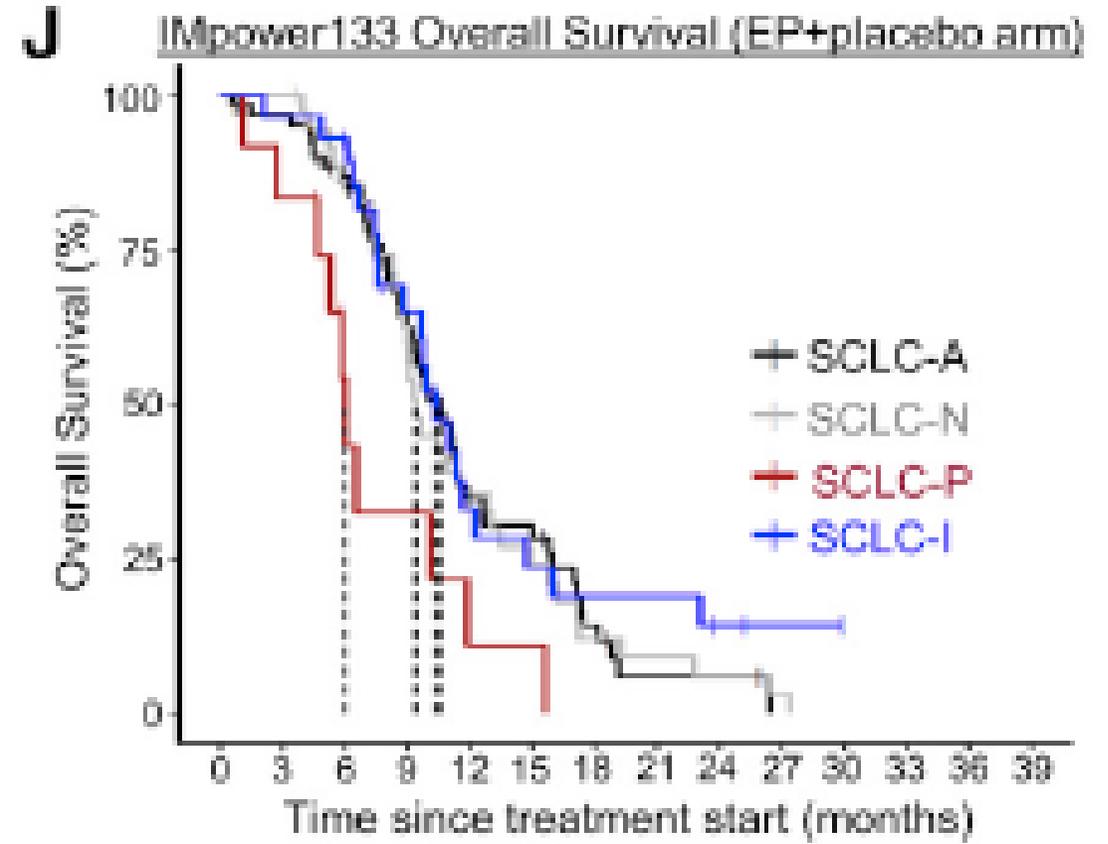
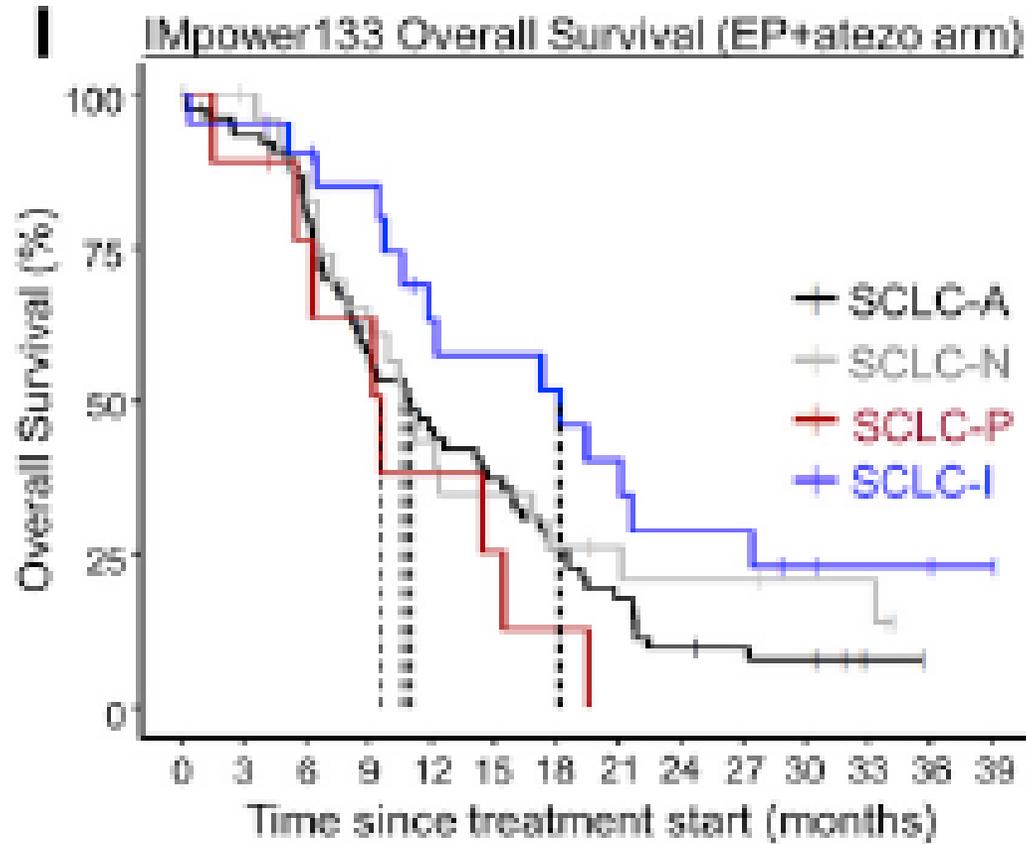


Subtyp	Rudin	Gay	Gene
SCLC-A ASCL-1	84%	36 %	ACSL-1, DLL-3
SCLC-N NEUROD1	3 %	42 %	NEUROD1, myc, SSRT
SCLC- P POU2F3	5 %	11 %	POU2F3
SCLC-Y inflamed	8 %	11 %	PD1, IL, BTK

Neuroendokrine
Nicht neuroendokrin

20 % der SCLC haben keine Aktivierung neuroendokriner Transskriptionsfaktoren

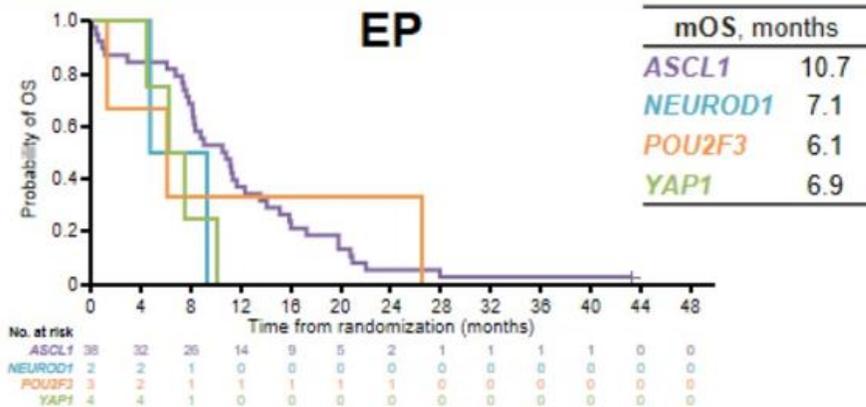
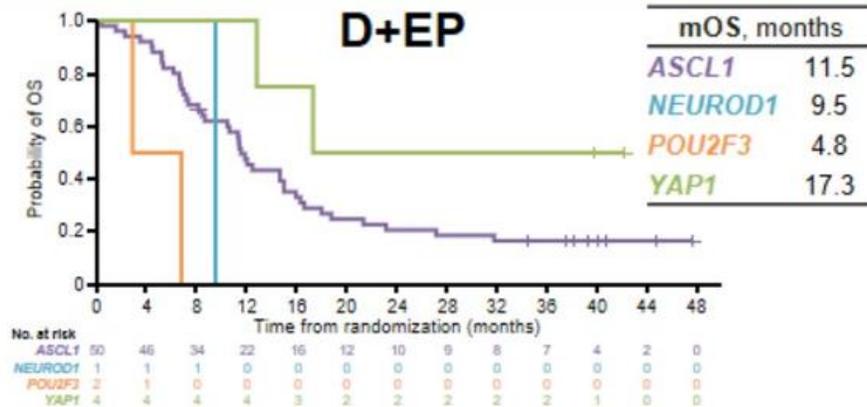
IMPOWER 133: OS Analyse in molekularen Subgruppen



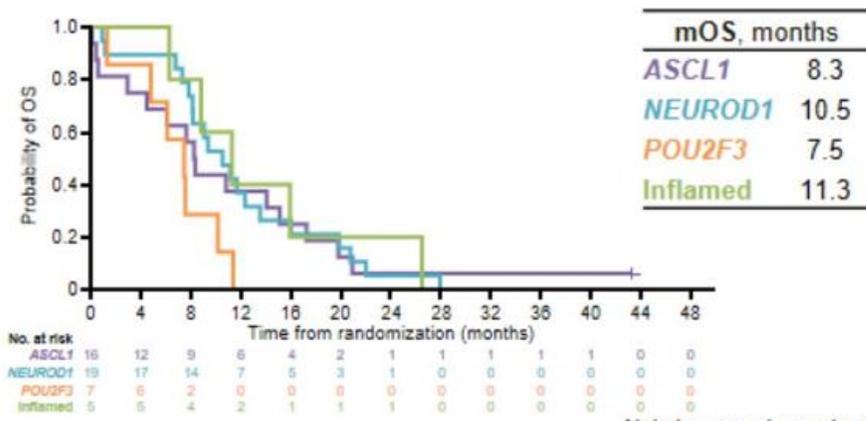
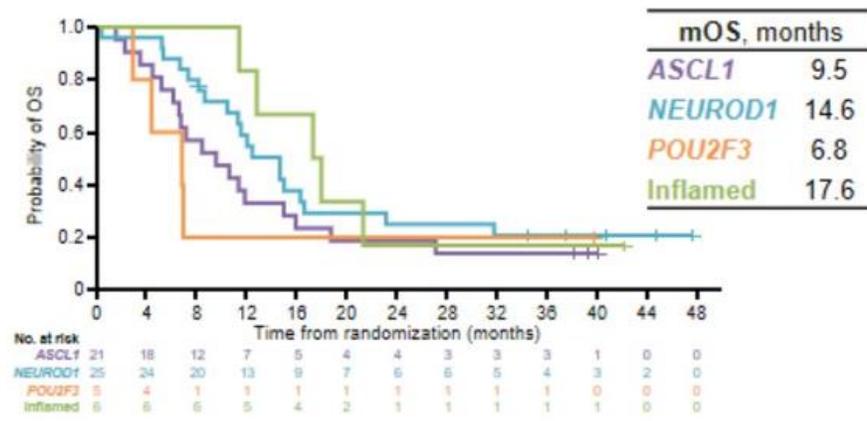
CASPIAN Studie: OS Analyse in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp SCLC

Xie et al, AACR New Orleans April 2022

Rudin et al method

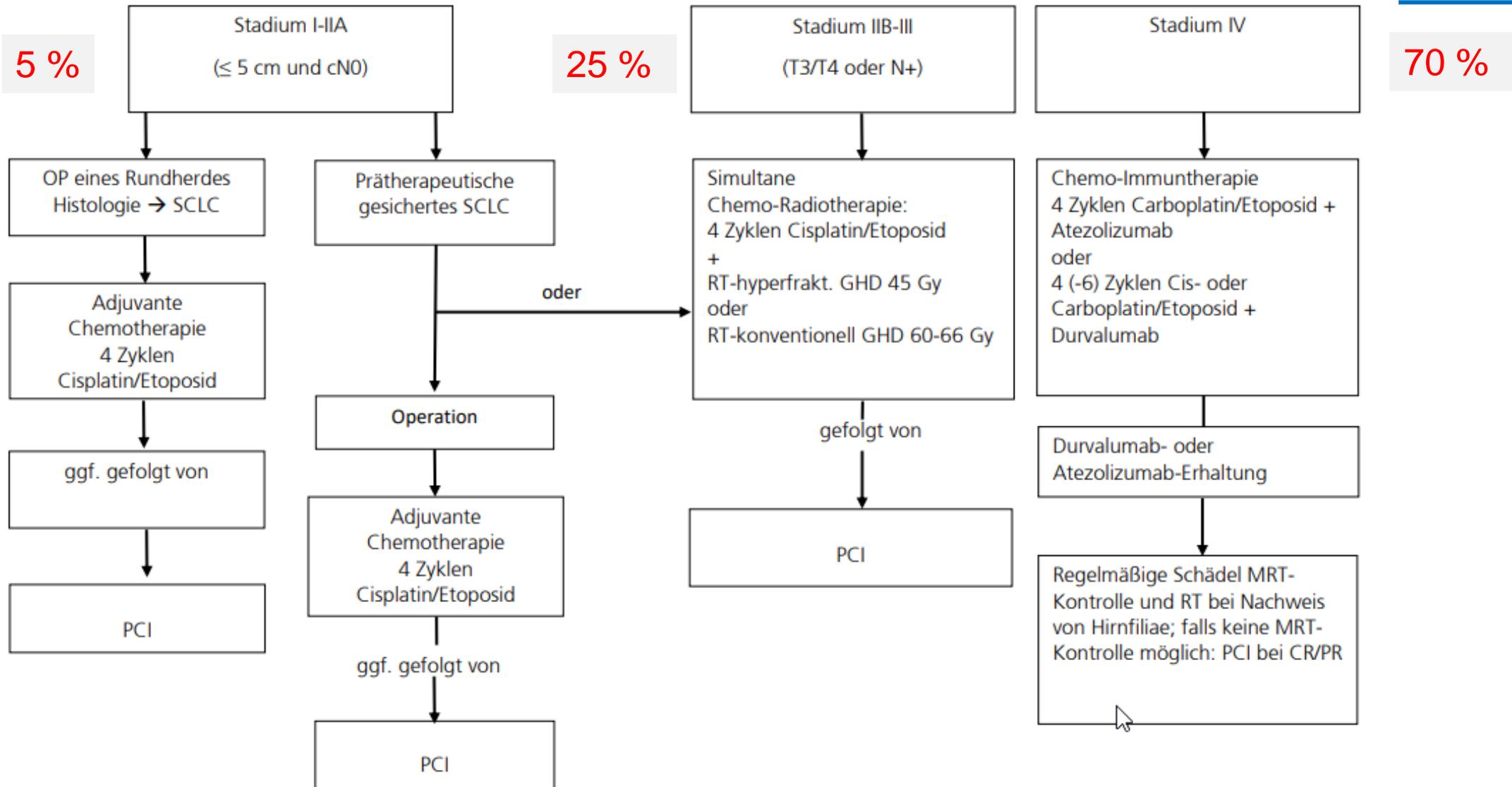


Gay et al method



Note low sample numbers

YAP1 oder inflamed typ scheint auf Immuntherapie am besten anzusprechen



Ergebnisse der Operation beim kleinzelligen Lungenkarzinom

Raman et. al Journal auf Thoracic und cardiovaskulare Search surgery 2020

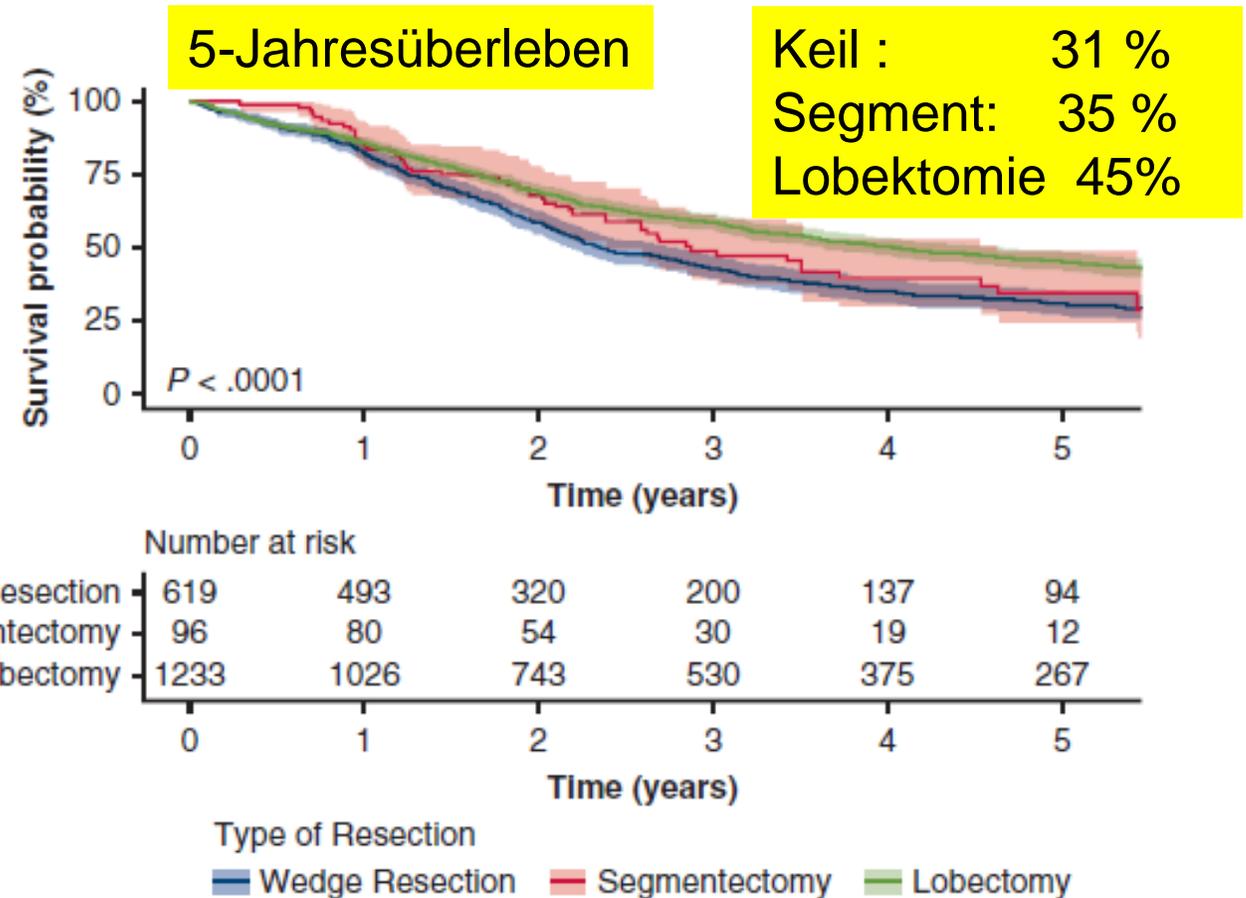
National Cancer Database
2004-2015

SCLC c T1-2N0
N = 10.033

OP mit survival Daten
N = 1948

Keilexcision N= 609
Segmentresektion N = 96
Lobektomie N = 1233

30% adj. Chemo,
10 % PCI



A

Adjuvante Therapie nach Resektion eines SCLC im Stadium T1-2N0M0

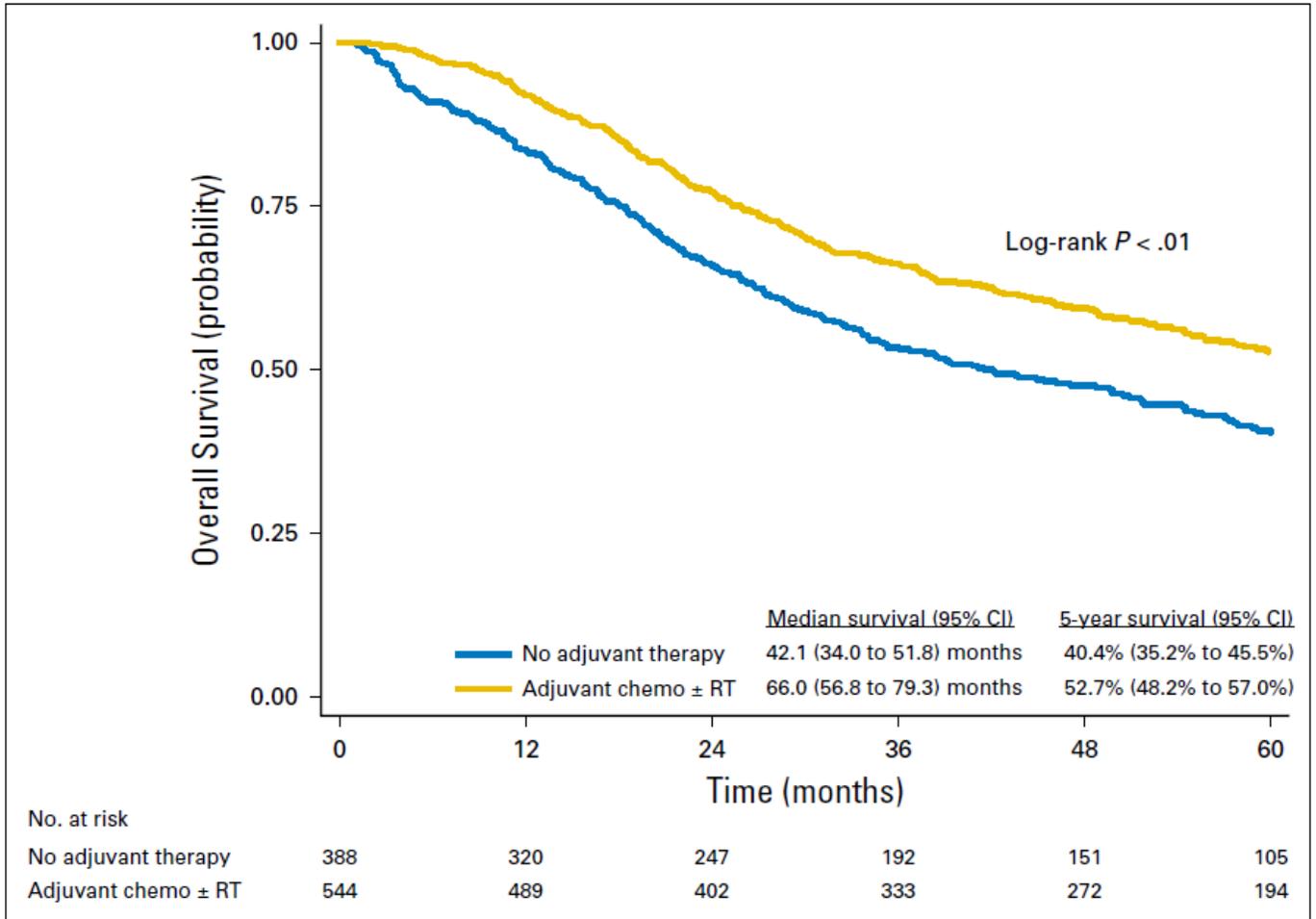
Yang et al, JCO 34, April 2016

n Retrospektive
Datenbankanalyse

n National Cancer Data Base
2003-2011

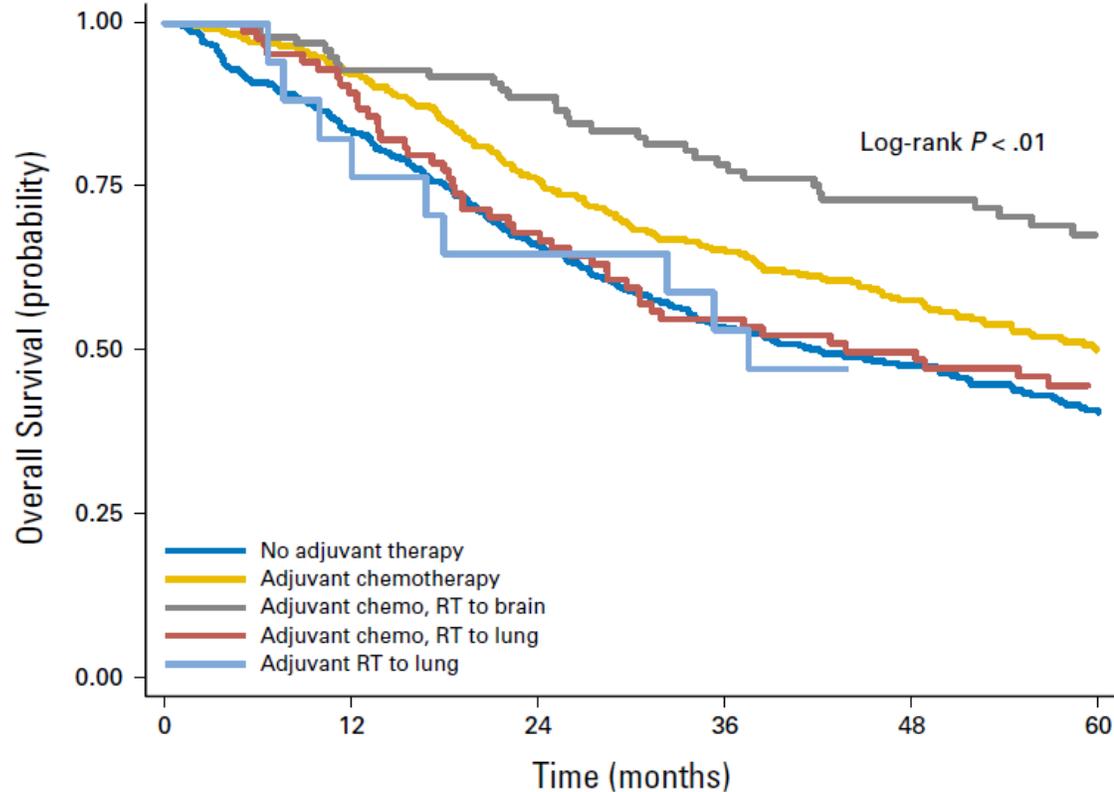
n 1574 Patienten

Therapie	No.	5-JÜR
OP alleine	388	40 %
OP + adj. CT	354	53 %
OP + adj.CT + PCI	99	
OP + adj. CT + RT Lu	87	



Adjuvante Therapie nach Resektion eines SCLC im Stadium T1-2N0M0

Yang et al, JCO 34, April 2016



No. at risk	0	12	24	36	48	60
No adjuvant therapy	388	320	247	192	151	105
Adjuvant chemotherapy	354	319	256	210	167	116
Adjuvant chemo, RT to brain	99	91	86	75	62	46
Adjuvant chemo, RT to lung	87	75	57	45	40	30
Adjuvant RT to lung	17	14	11	9	7	7

Therapie	No.	5-JÜR
OP alleine	388	40 %
OP + adj. CT	354	53 %
OP + adj. CT + PCI	99	70 %
OP + adj. CT + RT Lu	87	43 %

Randomisierte Studien zur operativen Therapie beim kleinzelligen BC

Lad et al., LCSG, ECOG, EORTC,
Chest 106, 320-323, 1994

326 Patienten LD

Reck M et al, JTO 2 (Suppl), s821, 2004

98 Patienten LD
Stadien I-III A (39 N0-1, 49 N2)

**Stadiengerechte vergleichende Studien zwischen OP und
simultaner CT-RT gibt es nicht**

CAV x 5
163 Patienten

CR + PR
107 Patienten

OP
Radiotherapie
PCI 30 Gy
70 Patienten

MÜZ: 15.4 Mo
3-JÜR 17 %

CAV x 5
163 Patienten

CR + PR
110 Patienten

Radiotherapie
PCI 30 Gy
71 Patienten

MÜZ 15.6 Mo
3-JÜR 17 %

TEC x 4
48 Patienten

OP
Radiotherapie
PCI 30 Gy
33 Patienten

PFS: 15.7 Mo
MÜZ: 16.0 Mo

TEC x 4
50 Patienten

Radiotherapie
PCI 30 Gy
36 Patienten

PFS: 15.2 Mo
MÜZ 15.2 Mo

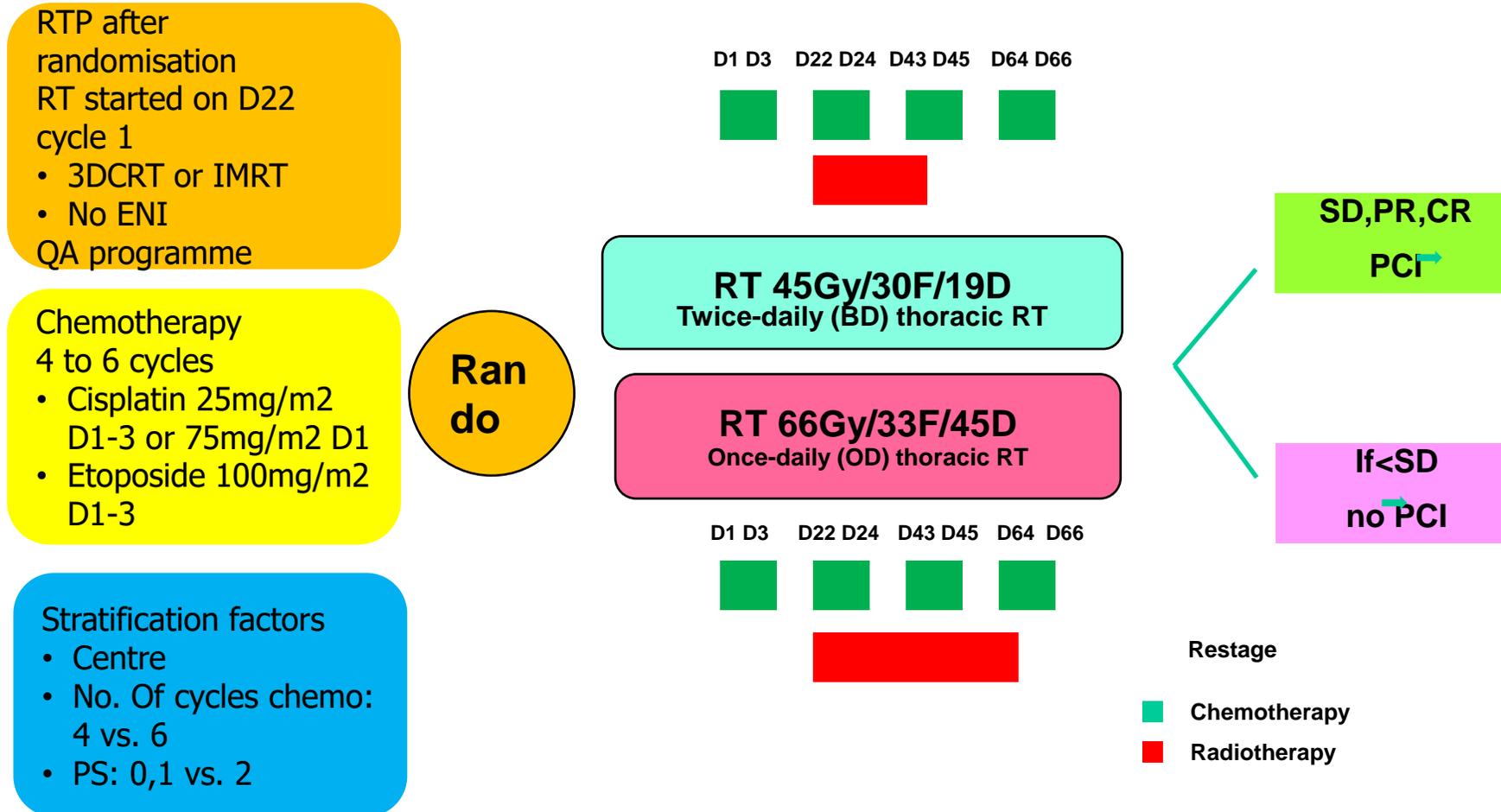
LD-SCLC : hyperfraktionierte vs konventionell fraktionierte RT

	No	Therapie	3 Jahres OS	5 Jahres OS
Turrisi 199	206	RT 45 Gy , 1.8 Gy ED x 25	33 %	16 %
	211	RT 45 Gy , 2 x 1.5 Gy ED x 15	27 %	26 %
CONVERT 2016	270	RT 66 Gy , 1 x 2 Gy ED x 33	39 %	27 %
	273	RT 45 Gy , 2 x 1.5 Gy ED x 15	43 %	33 %
Bogart CALGB 2021	325	RT 70 Gy , 1 x 2 Gy ED x 35	44 %	34 %
	313	RT 45 Gy , 2 x 1.5 Gy ED x 15	42 %	29 %
Gronberg 2021	89	RT 60 Gy , 2 x 1.5 Gy ED x 20	66 % (2 Jahre)	42 % (4 Jahre)
	81	RT 45 Gy , 2 x 1.5 Gy ED x 15	39 % (2 Jahre)	28 % (4 Jahre)

**Standard bleibt: 4 x PE plus simultane RT entweder
2 x 1.5 Gy GHD 45 Gy oder
1 x 1.8 Gy GHD 60-66 Gy**

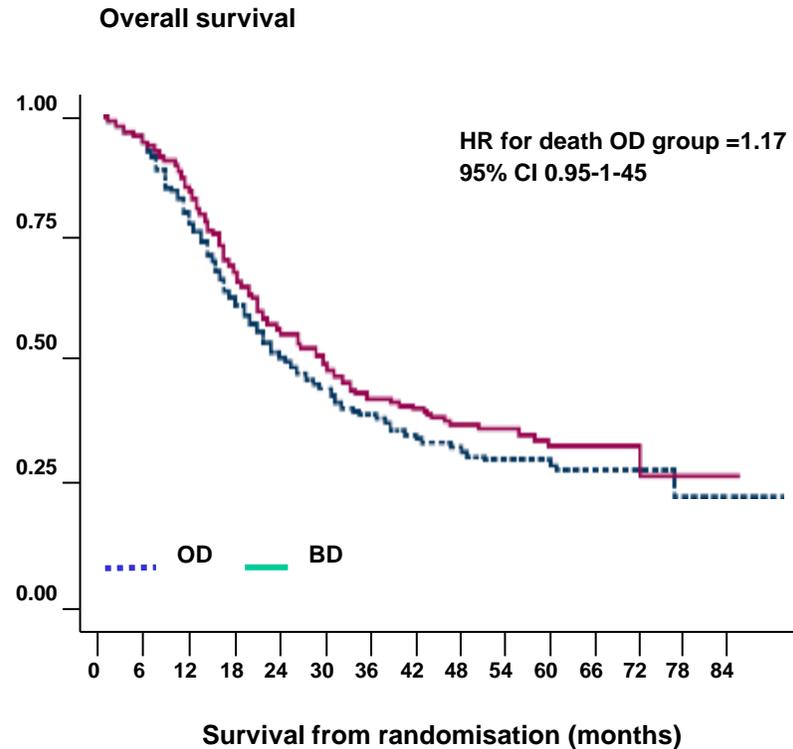
CONVERT Studie: konventionell vs hyperfraktionierte RT bei LD-SCLC

Lancet Oncol 2017;18:1116-1125. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2.



CONVERT Studie: konventionell vs hyperfraktionierte RT bei LD-SCLC

Lancet Oncol 2017;18:1116-1125. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2.



Median follow-up: 45 months

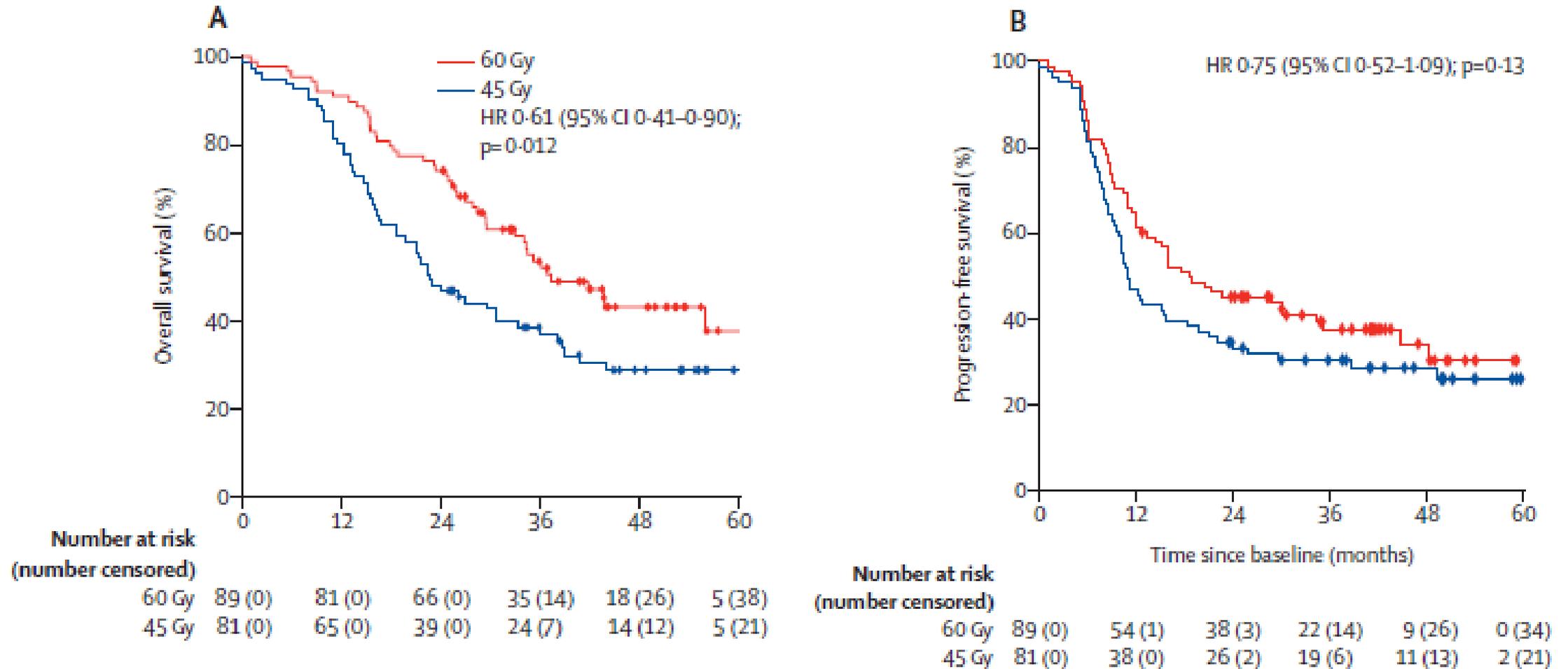
Overall Survival (n=543)	BD	OD	Log-rank
Median (months)	30 (24.34)	25 (21-31)	p=0.15
1-year	83% (78-87)	76% (71-81)	
2-year	56% (50-61)	51% (45-57)	
3-year	43% (37-49)	39% (33-45)	

Number at risk

OD	270	250	203	162	135	111	88	67	46	32	21	14	7	5	3
BD	273	256	225	178	151	120	91	69	54	42	26	15	6	3	2

SCLC-LD: 2x täglich hyperfraktioniert Strahlentherapie mit GHD 45 Gy vs. 60 Gy in Kombination mit PE – Chemotherapie

Gronberg et al, Lancet Oncology 22: 321-331, 2021



Adjuvante Schädelbestrahlung bei Patienten mit CR bei SCLC

Arriagada et al., Ann of Oncol 13: 748-745, 2002

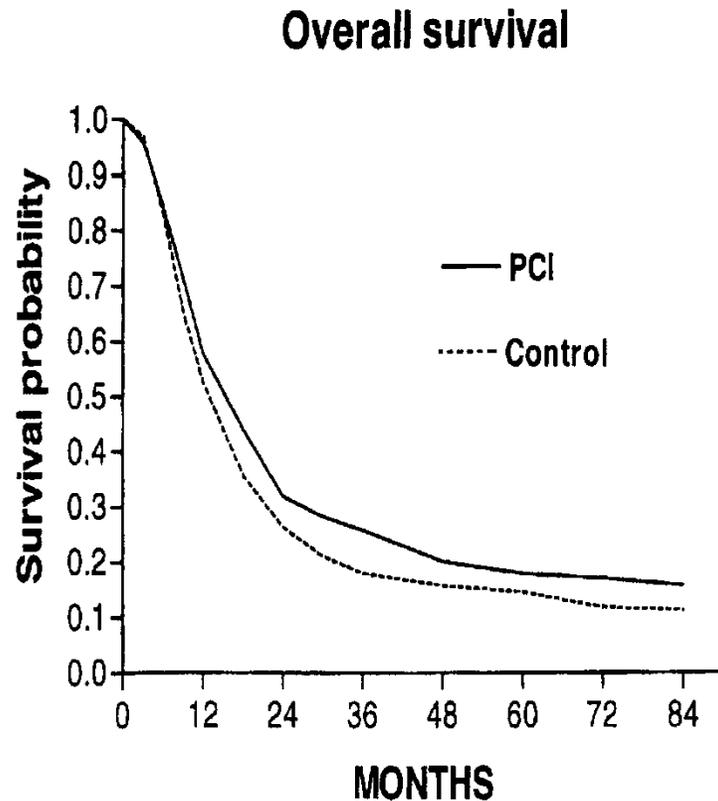


Figure 2. Overall survival in patients with small-cell lung cancer, according to treatment group ($P = 0.06$, log-rank test). PCI, prophylactic cranial irradiation.

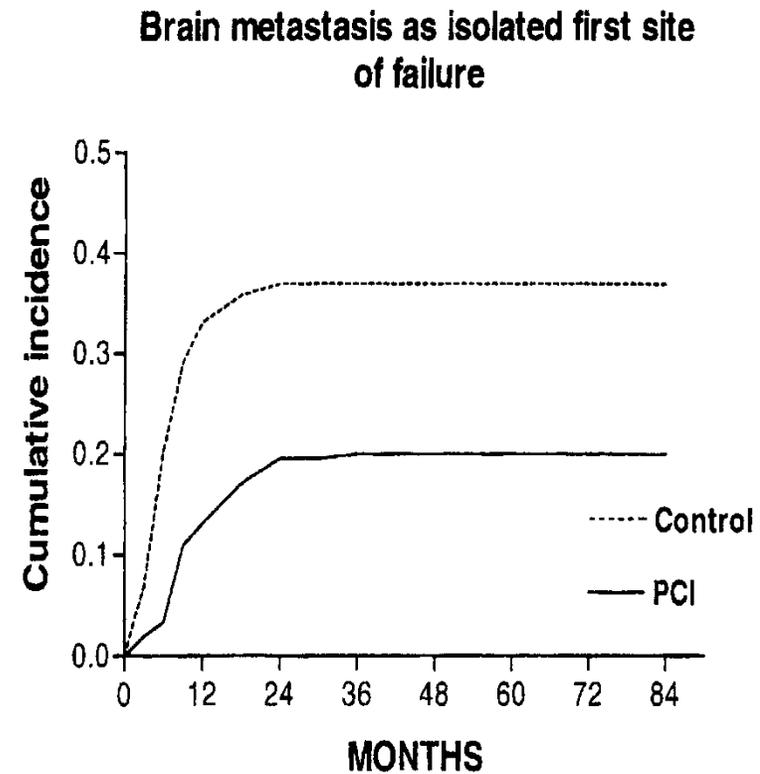
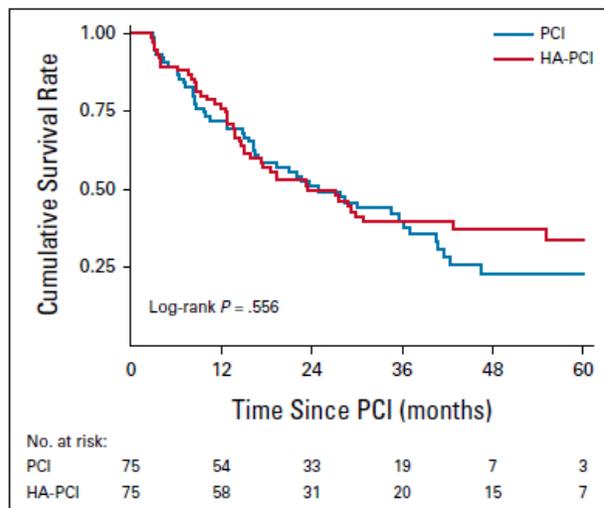
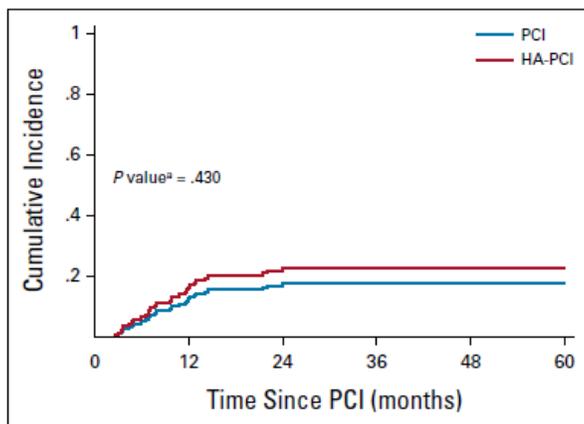


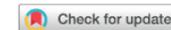
Figure 1. Brain metastasis as isolated first site of relapse in patients with small-cell lung cancer, according to treatment group ($P < 0.001$, Gray test). PCI, prophylactic cranial irradiation.

Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study

Núria Rodríguez de Dios, MD, PhD^{1,2,3}; Felipe Couñago, M **J Clin Oncol 39:3118-3127. © 2021**



Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675)



José S. A. Belderbos, MD, PhD,^{a,*} Dirk K. M. De Ruyscher, MD, PhD,^b

Journal of Thoracic Oncology Vol. 16 No. 5: 840-849

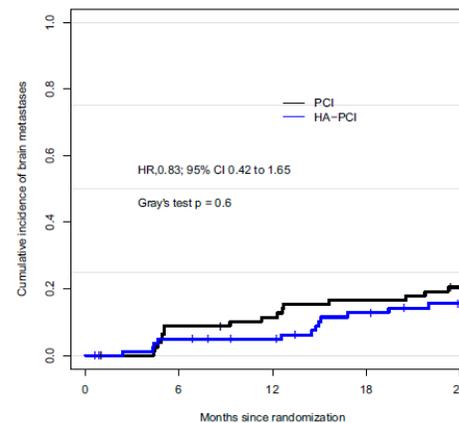
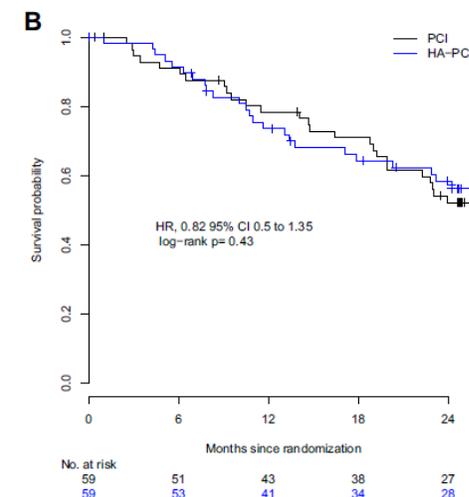
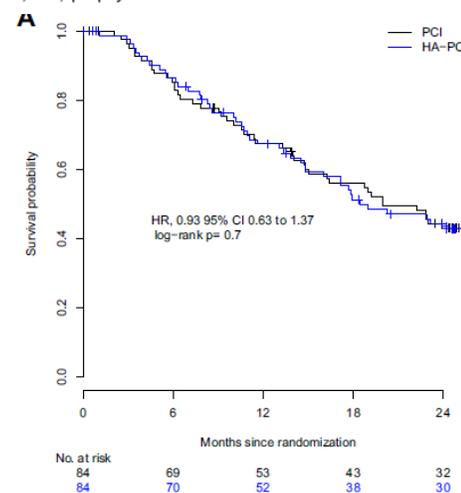


Figure 3. Cumulative incidence of BM. BM, brain metastases; CI, confidence interval; HA, hippocampus avoidance; HR, hazard ratio; PCI, prophylactic cranial irradiation.



deutliche Verschlechterung der neurokognitiven Leistung: **8.7% vs 20.6%**.

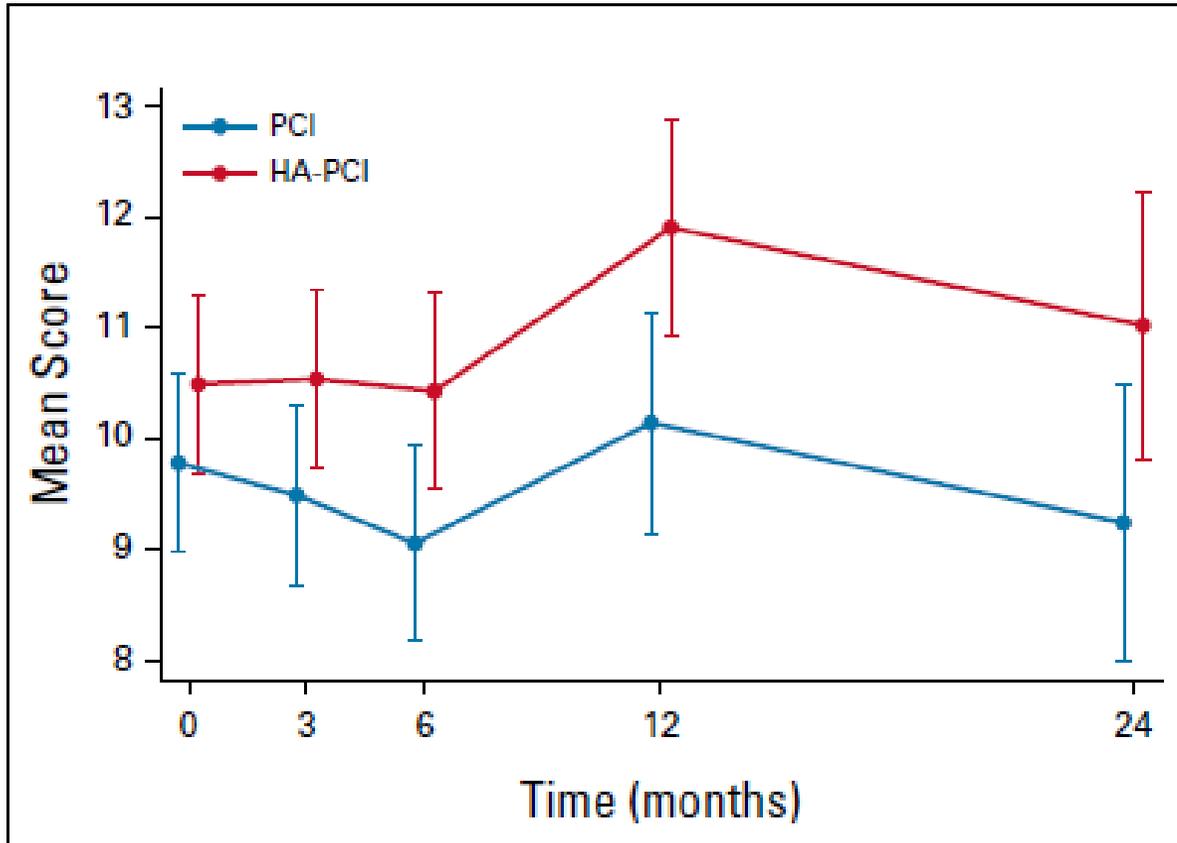


FIG 2. Mean scores of FCSRT-delayed free recall over time. FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test. HA, hippocampal avoidance; PCI, prophylactic cranial irradiation.

deutliche Verschlechterung der neurokognitiven Leistung: **29% vs 28%**.

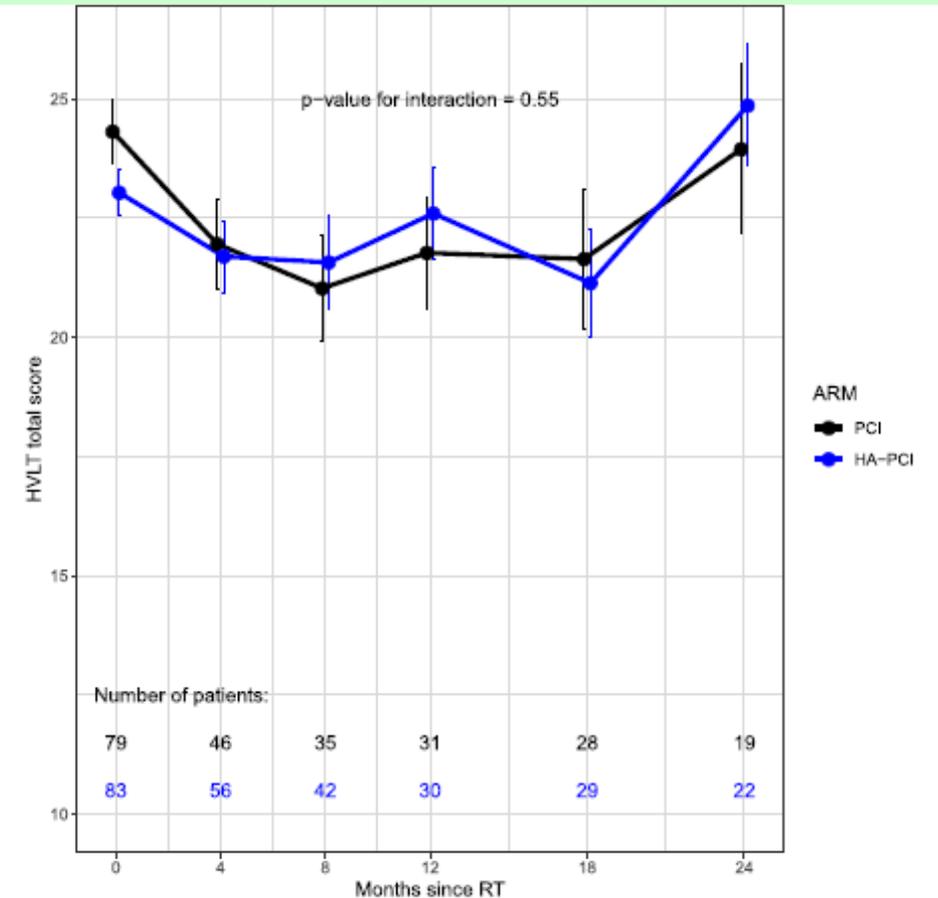


Figure 2. Mean scores of HVLt-R total recall over time. HVLt-R, Hopkins Verbal Learning Test–Revised; HA, hippocampus avoidance; PCI, prophylactic cranial irradiation; RT, radiotherapy.

STIMULI : Erhaltungstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab bei LD-SCLC

Peters et al, Ann Oncol, 01-2022 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.011>

ETOP/IFCT 4-12 STIMULI (Protokoll AM1)

Haupteinschlusskriterien

- Kleinzelliges Lungenkarzinom
- Stadium I-IIIB
- Behandlungsnaiv (1 Chemotherapiezyklus vor Studieneinschluss war erlaubt)
- ≥18 Jahre
- ECOG PS 0-1
- Angemessene hämatologische, renale, hepatische und pulmonale Funktion
- Lungenfunktion: FEV1 von 1,0l oder >40% vom erwarteten Wert und DL_{CO} >40% vom erwarteten Wert

CRT-Phase

- Cis-/Carboplatin + Etoposid: 4 Zyklen
- simultane RT
- PCI nach CRT

Keine Krankheitsprogression

R
1:1

Immuntherapie-Konsolidierung

- **Induktion:** Nivolumab (1mg/kg i.v.) + Ipilimumab (3 mg/kg i.v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen
- **Erhaltungstherapie:** Nivolumab (240 mg i.v.) alle 2 Wochen für max. 12 Monate

Beobachtung

Keine weitere Behandlung

Primärer Endpunkt

- PFS* gemäß RECIST 1.1

Sekundäre Endpunkte

- OS
- Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)
- Unerwünschte Ereignisse (CTCAE V4.0)

Bewertet ab Randomisierung

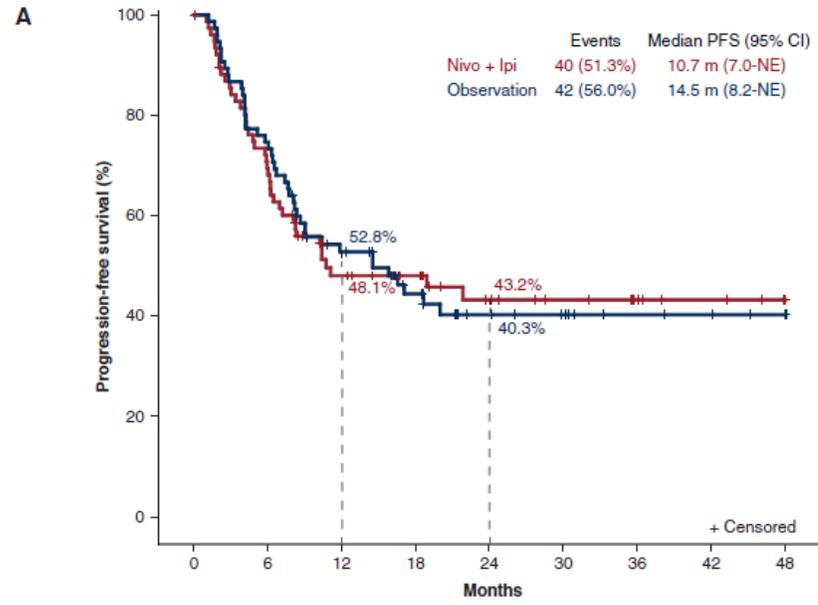
Stratifizierungsfaktoren

- Radiotherapie: 2x täglich vs 1x täglich
- PET CT Scan zu Studienbeginn: ja vs nein

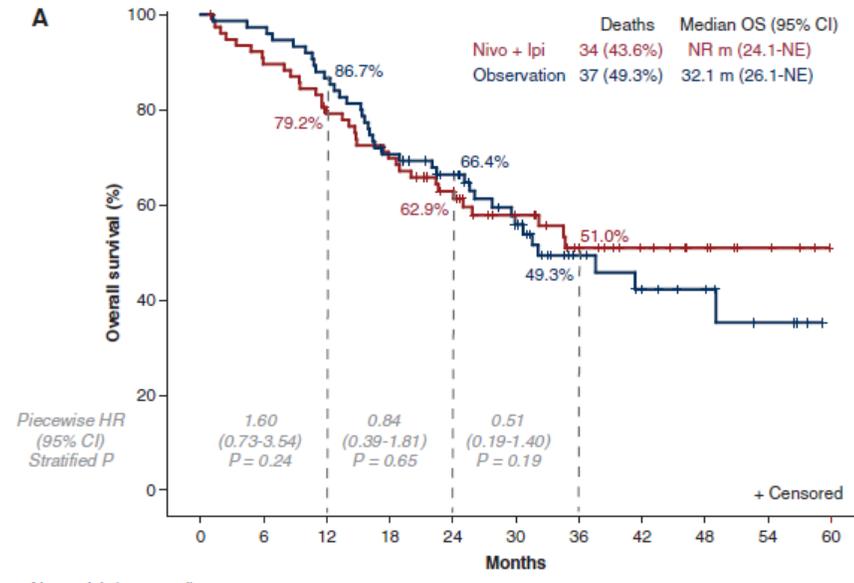
Bewertung mittels RECIST 1.1
alle 9 Wochen in den ersten 18 Monaten,
alle 12 Wochen für bis zu 2 Jahre und
alle 6 Monate für bis zu 4 Jahre

STIMULI : Erhaltungstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab bei LD-SCLC

Peters et al, Ann Oncol, 01-2022 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.011>



No. at risk (censored)		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Nivo + Ipi		78 (0)	52 (3)	30 (10)	24 (16)	16 (22)	12 (26)	8 (30)	4 (34)	1 (37)
Observation		75 (0)	56 (0)	36 (4)	24 (11)	14 (19)	10 (23)	5 (28)	4 (29)	2 (31)



No. at risk (censored)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Nivo + Ipi		78 (0)	69 (1)	60 (2)	52 (3)	42 (8)	28 (19)	20 (24)	14 (30)	10 (34)	5 (39)	1 (43)
Observation		75 (0)	73 (0)	65 (0)	52 (1)	43 (7)	30 (14)	16 (25)	11 (28)	8 (31)	4 (34)	0 (38)

- Kein PFS oder OS Vorteil
- Hohe Toxizität
- Hohe Rate an Therapieabbrüchen

	No	PFS 2Jahre	OS 3 Jahre	SAE	AE Grad 3/4	Letale AE	Abbruch	Therapie 12 mo
Nivo/Ipi	78	40 %	49 %	96 %	61 %	5 %	55 %	15.6 %
Beob.	75	43 %	51 %					

SCLC Standardtherapie 01-2023

Peripherer Rundherd
oder
SCLC gesichert
Klinisch T1-2 N0

Klinisch T3-4 N +

M1 ohne
symptomatische
Hirnfiliae

M1 mit
symptomatische
Hirnfiliae

Resektion

adjuvant 4 x PE
med. RT bei N2

oder

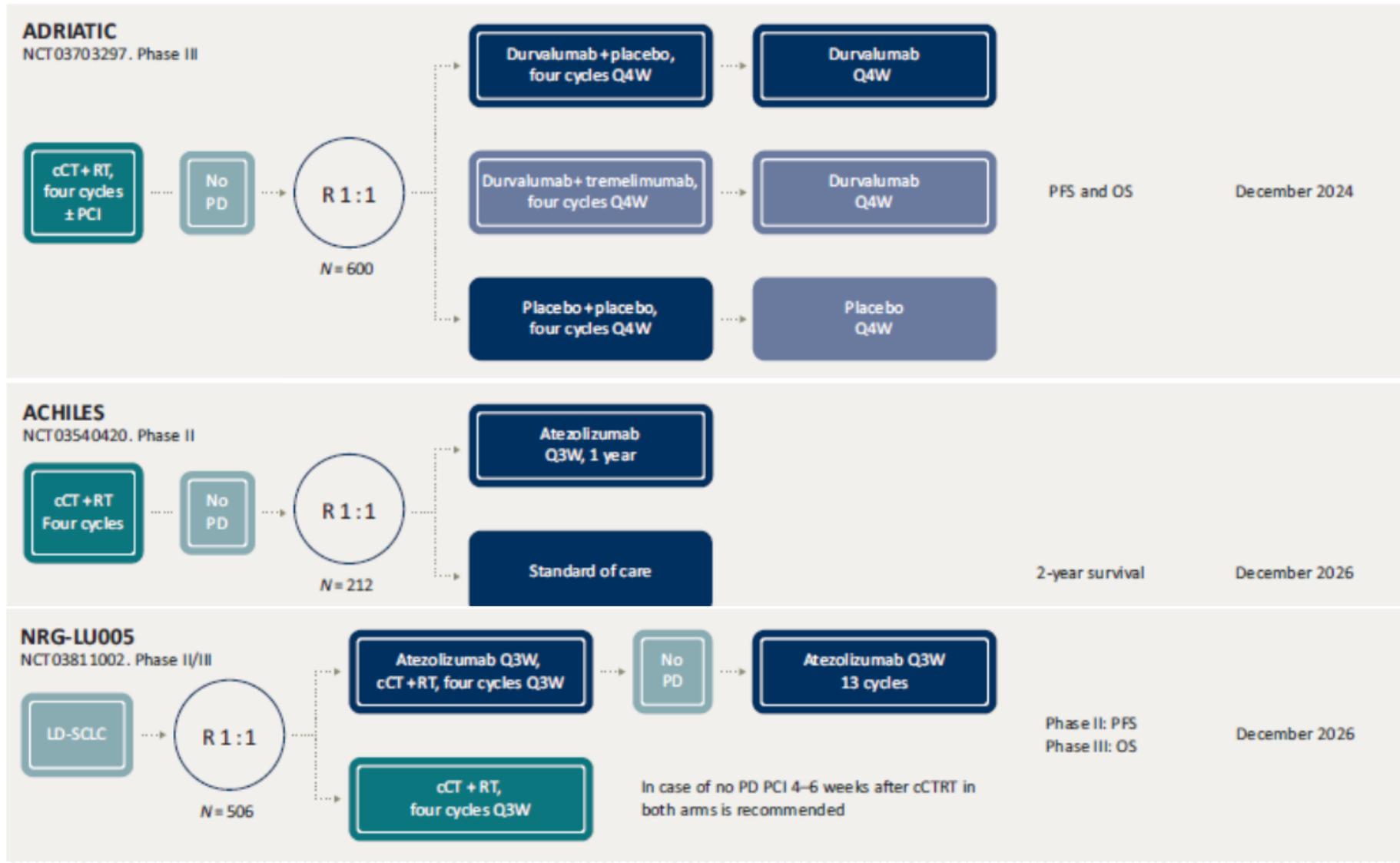
Simultane CT – RT
Cis/Eto x 4
RT 2 x 1.5 Gy/d 45 Gy
oder
RT 2.0 Gy/d 60 Gy

Simultane CT – RT
Cis/Eto x 4
RT 2 x 1.5 Gy/d 45 Gy
oder
RT 2.0 Gy/d 60 Gy

ggf. PCI

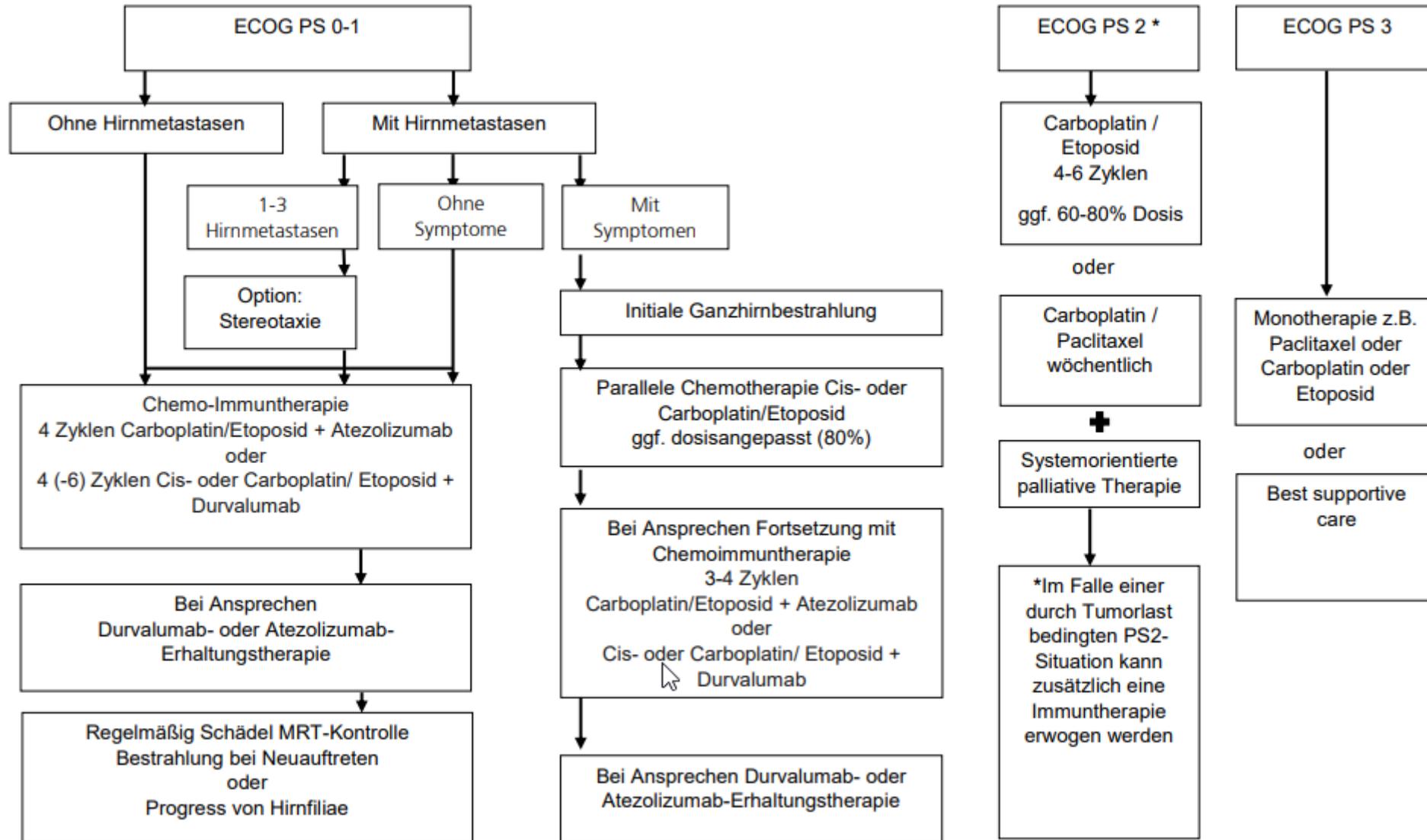
PCI

Zukünftige Entwicklung im Stadium LD



Adjuvante
Immuntherapie
Mit PDL-1 AK

Integration der
Immuntherapie
in die
sim. CT-RT



Erstlinientherapie SCLC ED

Platin/Etoposid ist der Standard

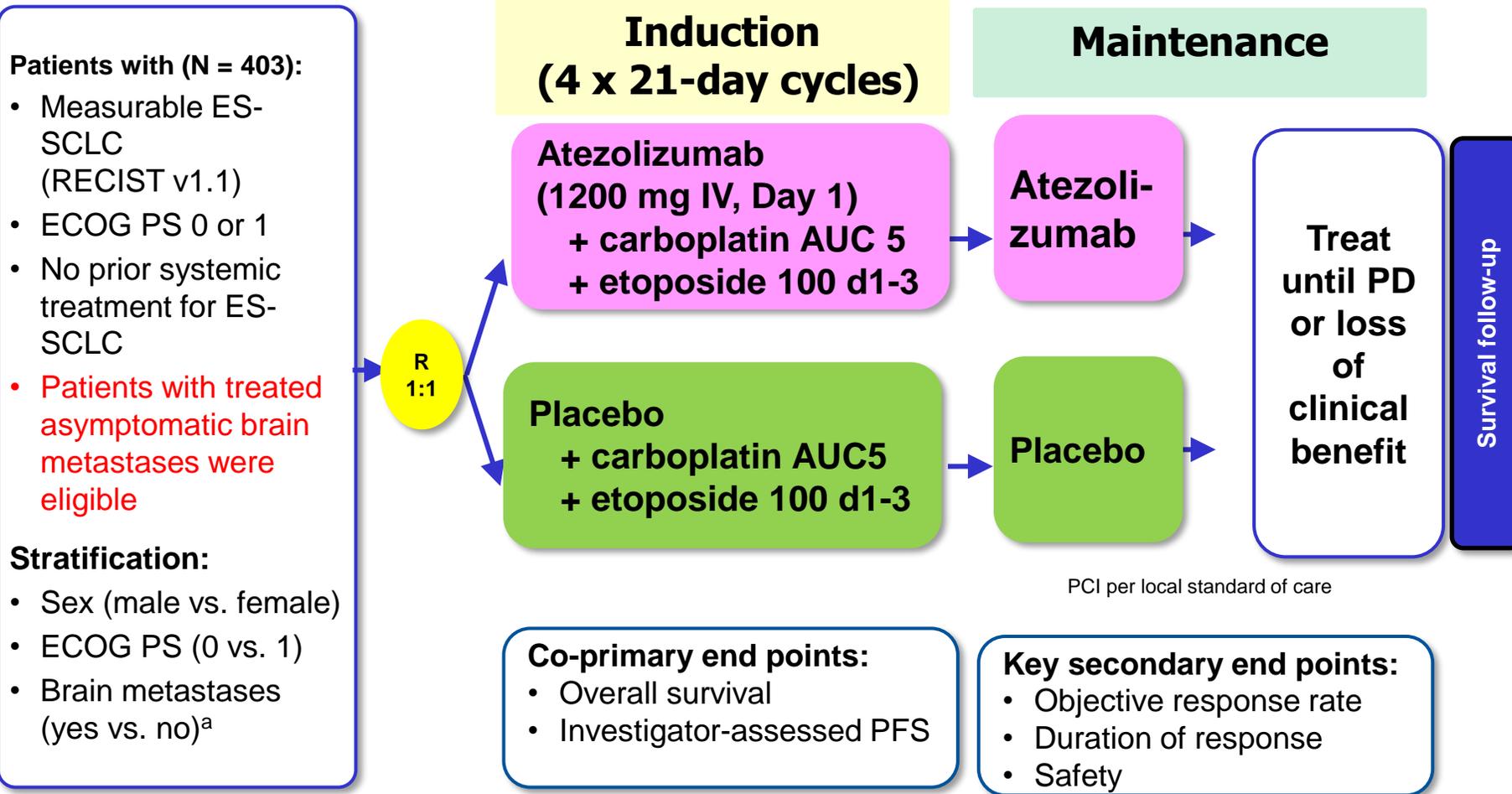
Autor	No	Therapie	Median OS	Ergebnis
Fukuoka	142	PE vs. CAV vs. PE/CAV	8.5	n.s.
Roth	437	PE vs. CAV vs. PE/CAV	8.5	n.s.
Sundström	222	PE vs. CEV	8.	n.s.
Noda	154	PE vs. P+Irinotecan	9.4 vs. 12.8	besser
Lara	671	PE vs. P+Irinotecan	9.5	n.s.
Hanna	331	PE vs. P+Irinotecan	9.8	n.s.
Niell	578	PE vs. PE+Paclitaxel	10.3	n.s.
Eckhardt	784	PE vs. P+Topotecan	9.2	n.s.
Fink	700	PE vs. P+Topotecan	10.3	n.s.
Socienski	733	CE vs. C+Pemetrexed	10.6 vs. 8.3	schlechter
James	233	PE vs. P+Gemcitabin		n.s.
Kotani	282	PI vs. P+Amrubicin	18.0 vs. 15.3	n.s.

Sensitivitätsmarker für Immuntherapie

	NSCLC	SCLC
PDL-1 Expression	hoch (>60 %)	Sehr niedrig (<10% of TC)
Rate Tumor infiltrierender Lymphozyten	höher	niedrig, Meist nicht innerhalb des Tumors, sondern im Randbereich und Stroma
Expression von MHC Klasse I Antigenen	höher	niedrig Verminderte Präsentation von Tumor Antigenen für cytotoxische T-Zellen
Tumor Mutationslast	hoch	hoch

IMPOWER 133: double blind Phase III trial Carbo/Eto +/- Atezolizumab in 1L ED SCLC

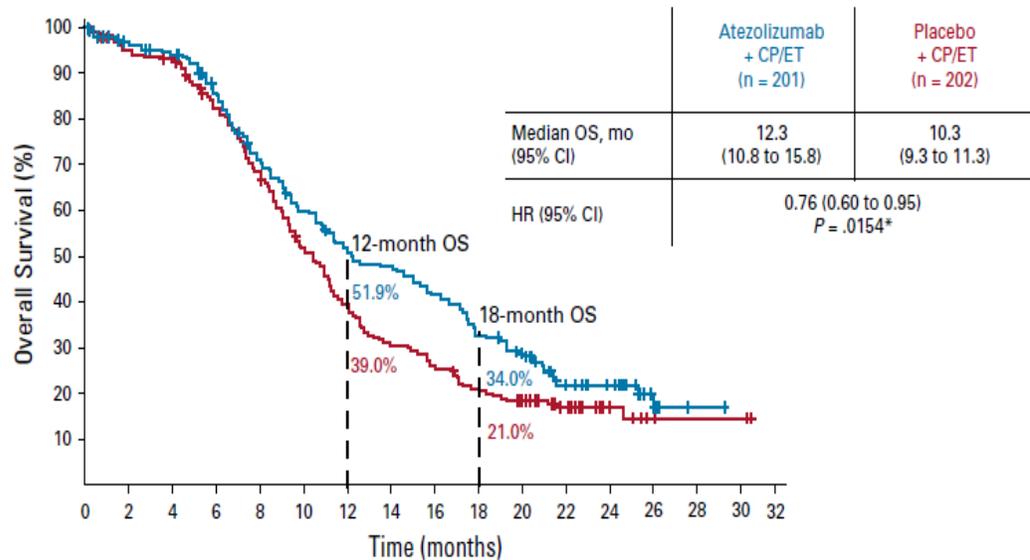
Horn et al, N Engl J Med 2018;379:2220-2229.



IMPOWER 133 PE +/-Atezolizumab in SCLC ED 1.Linie

Liu et al, JCO 39:619-630, 2021

A

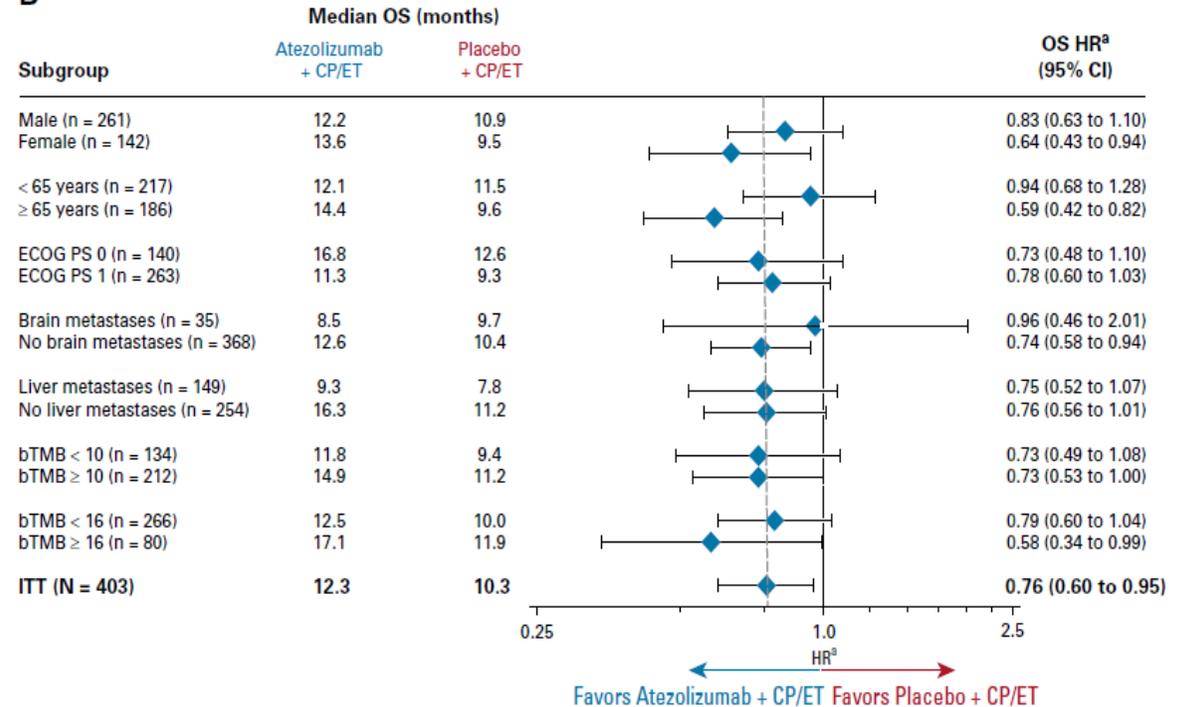


No. of Patients at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Atezolizumab + CP/ET	201	187	180	159	130	109	93	86	75	61	51	28	21	8	1		
Placebo + CP/ET	202	189	183	160	131	97	74	58	49	39	33	20	8	3	2	2	

Med OS: 12.3 vs 10.3 mo
2-Jahres OS: 22% vs 18 %

B



Kein Vorteil nachweisbar:
 Patienten unter 65 Jahre
 Patienten mit Hirnfiliae

N= 217

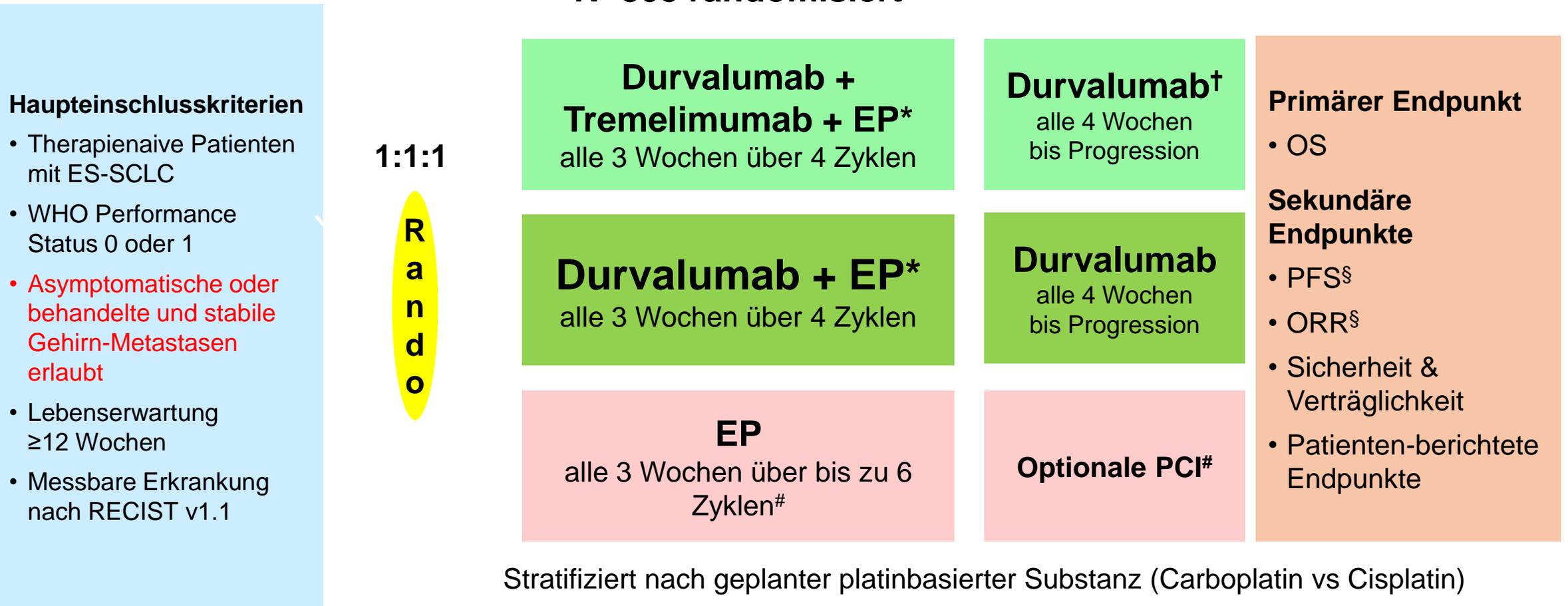
N= 36

CASPIAN Studie: Durvalumab +/- Tremelimumab + PE vs PE alleine in 1L SCLC

Paz-Ares L et al. . ESMO Open 2022;7:100408. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100408.

Globale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie

N=805 randomisiert

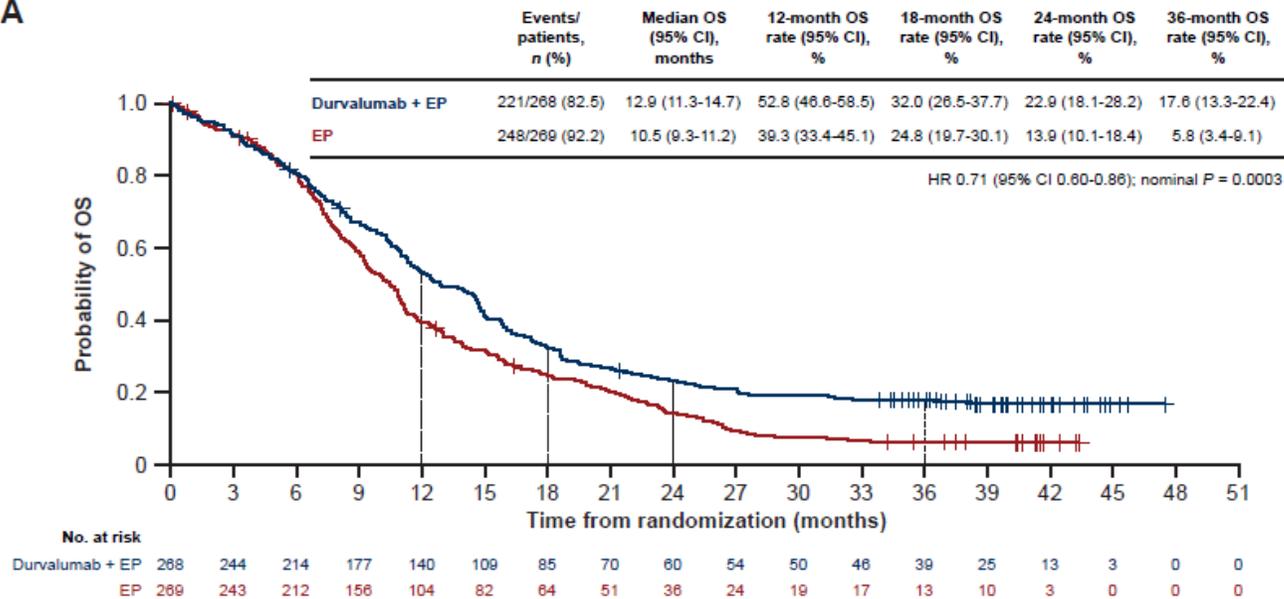


CASPIAN Studie: 3-Jahresüberleben Platin/Etoposid +/- Durvalumab in 1L SCLC ED

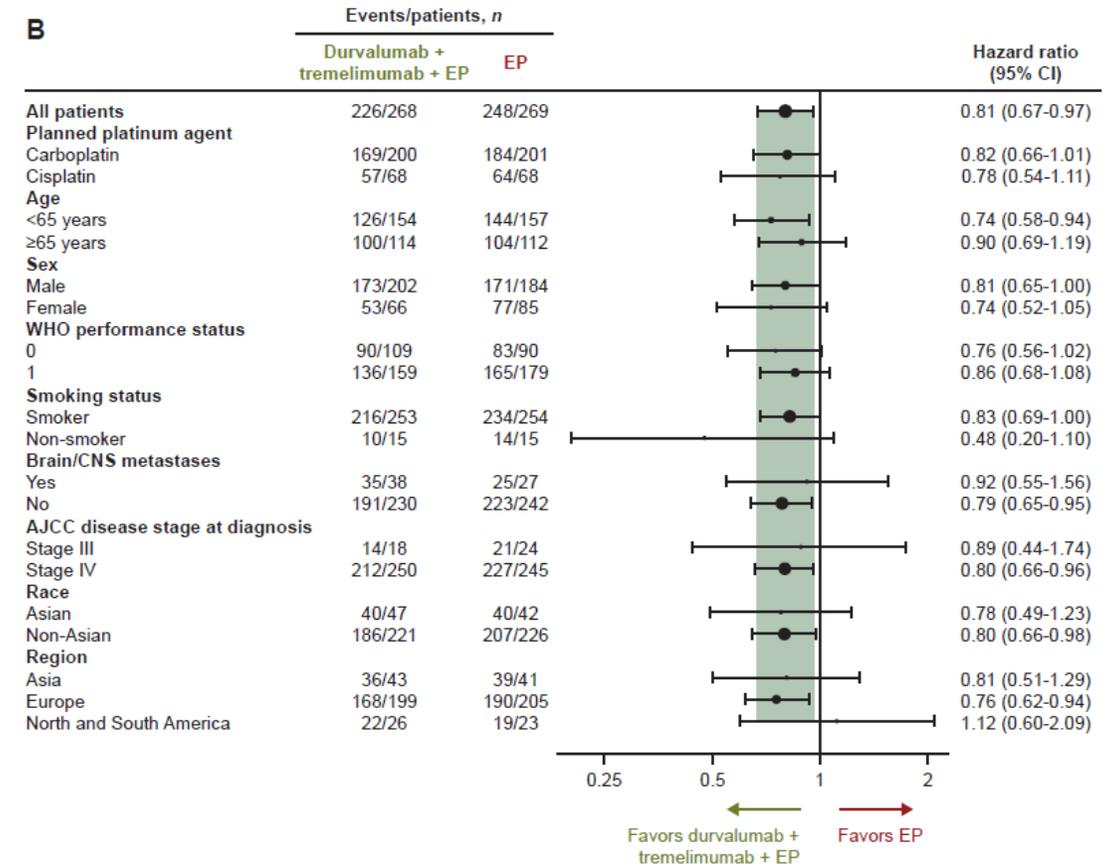
Paz-Ares et al, Ann Oncol March 2022 online/doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408

3-JÜR Durvalumab : 17.6 % vs. 5.8 %
3-JÜR Durva + Tremi: 15.3 % vs 5.8 %

A



B



KN-604: Platin/Etoposid +- Pembrolizumab in 1L SCLC

Rudin CM et al. J Clin Oncol 2020;38:2369-2379. doi:10.1200/JCO.20.00793.

Einschlusskriterien

- Stadium-IV-SCLC (AJCC 7. Auflage)
- Keine vorherige systemische Therapie
- ECOG PS 0 oder 1
- Bereitstellung einer Probe zur Biomarker-Testung
- **Behandelte und stabile Hirnmetastasen***
- Adäquate Organfunktion
- Lebenserwartung \geq 3 Monate

Stratifizierungsfaktoren

- Platin (Cisplatin vs. Carboplatin)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)

N=228

R
1:1

N=225

Pembrolizumab 200 mg (Tag 1)
Etoposid 100 mg/m² (Tag 1–2)
Carboplatin AUC 5 (Tag 1) ODER
Cisplatin 75 mg/m² (Tag 1)
alle 3 Wochen über 4 Zyklen

Pembrolizumab 200 mg
an Tag 1 alle 3 Wochen für bis zu
31 Zyklen
+
Optionale PCI**

Placebo (normale Kochsalzlösung)
(Tag 1)
Etoposid 100 mg/m² (Tag 1–2)
Carboplatin AUC 5 (Tag 1) ODER
Cisplatin 75 mg/m² (Tag 1)
alle 3 Wochen über 4 Zyklen

Placebo (normale
Kochsalzlösung) an Tag 1 alle 3
Wochen für bis zu 31 Zyklen
+
Optionale PCI**

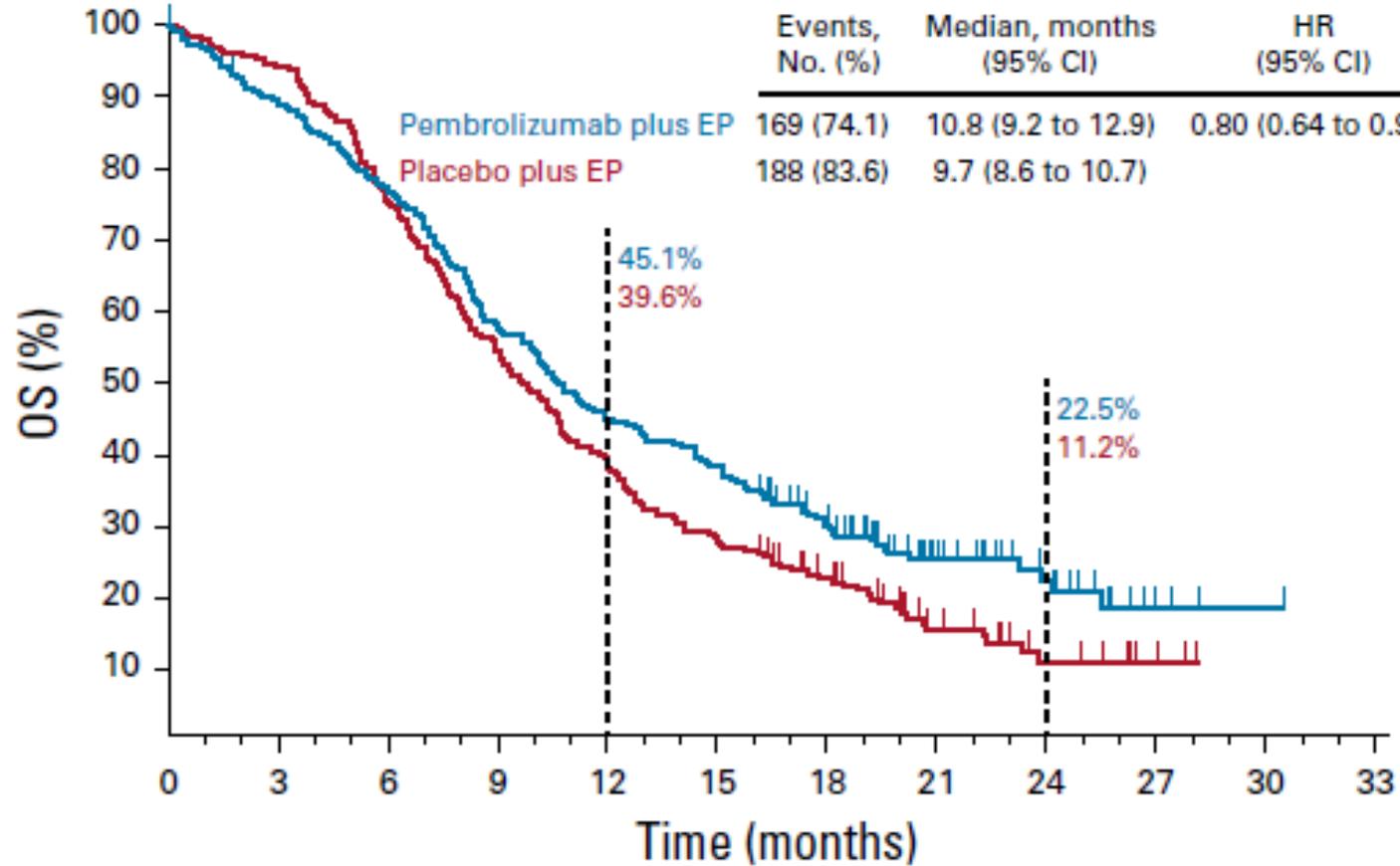
Endpunkte:

- **Ko-primär:** PFS gemäß RECIST v1.1. nach BICR und OS
- **Sekundär:** ORR und DOR gemäß RECIST v1.1. nach BICR und Sicherheit

KN-604: Platin/Etoposid +- Pembrolizumab in 1L SCLC

Rudin CM et al. J Clin Oncol 2020;38:2369-2379. doi:10.1200/JCO.20.00793.

A



Unterschied **nicht** statistisch signifikant

No. at risk:

Pembrolizumab plus EP	228	201	175	132	102	87	60	31	15	3	1	0
Placebo plus EP	225	212	170	123	89	63	44	19	8	3	0	0

Phase III Studien Platin Etoposid +/- Immuntherapie in 1L SCLC ED

	Arm	No	RR	PFS	HR PFS	Med. OS (mo)	OS 24 mo	OS 36 Mo	HR OS
IM 133	Atezolizumab	201	60	5.2	0.72	12.3	22 %		0.76
	Placebo	201	64	4.3	0.62- 0.96	10.3	18 %		0.6 – 0.95
CASPIAN	Durvalumab	268	68	5.1	0.80	12.9	22 %	18 %	0.75
	Placebo	269	58	5.4	0.70 – 1.01	10.6	14 %	6 %	0.68-1.00
KN 604	Pembrolizumab	228	71	4.5	0.75	10.8	23 %		0.80 n.s.
	Placebo	225	62	4.3	0.61 – 0.91	9.7	11 %		0.64 – 0.98
ASTRUM	Serplulimab	389	80	5.7	0.46	15.4			0.49 – 0.82
	Placebo	196	70	4.3	0.38 – 0.59	10.9			
CAPSTON E-1	Adebrelimab	230	70,4		0,67	15,3			0,72
	Placebo	232	65,9			12,8			

**Immuntherapie bei ED SCLC:
Chance auf ein längeres Überleben 15 – 20% 3 Jahre
Standard in der Erstlinie**

Subgruppen Analysen aus den Chemo-Immuntherapie Studien

- Eingeschlossen waren nur PS 0-1 Patienten
- Keine Daten zu PS2 Patienten
- Ältere Patienten haben nicht schlechter von der Immuntherapie profitiert als jüngere
- Kein offensichtlicher Männer – Frauen Unterschied
- Keine Abhängigkeit der Immuntherapie Wirksamkeit von Biomarkern wie PDL-1 Expression, Tumor Mutationslast oder HLA Merkmalen HLA-DQB1*03:01

Patienten mit ZNS Metastasen in Studien mit kombinierter Chemo-Immuntherapie

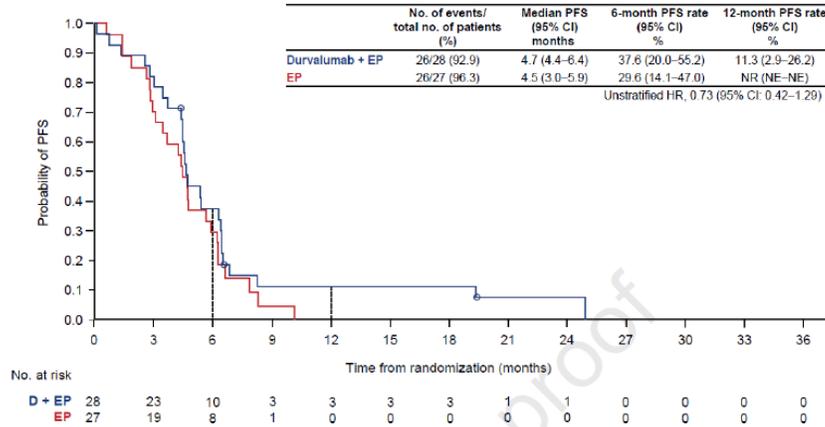
	IMPOWER 133	CASPIAN	KN 604
NO	36	55	55
Aufnahme Kriterien	Vorbehandelt und stabil, Kein PD und keine Symptome ohne Steroide	Asymptomatisch, 49 / 55 nicht vorbehandelt	Vorbehandelt und stabil, Kein PD und keine Symptome ohne Steroide
Vorteil für zusätzliche Immuntherapie	nein	Im Trend ja	nein

- Sehr kleine Fallzahlen, sehr selektioniertes Patientengut
- Patienten mit symptomatischen disseminierten Hirnfiliae waren nicht eingeschlossen

CASPIAN: PFS und OS Analyse Patienten mit und ohne Hirnmetastasen

Chen et al, Journal Thoracic Oncology April 2022

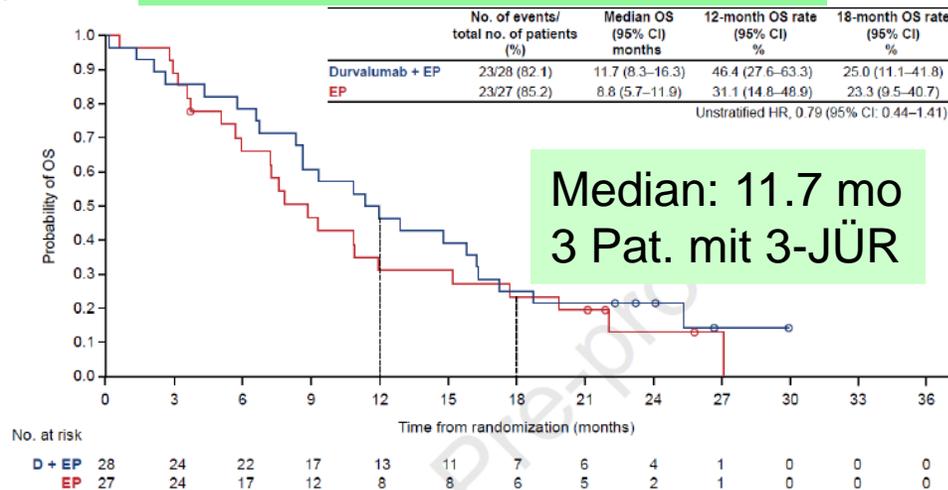
C) PFS Patienten mit Hirnmetastasen



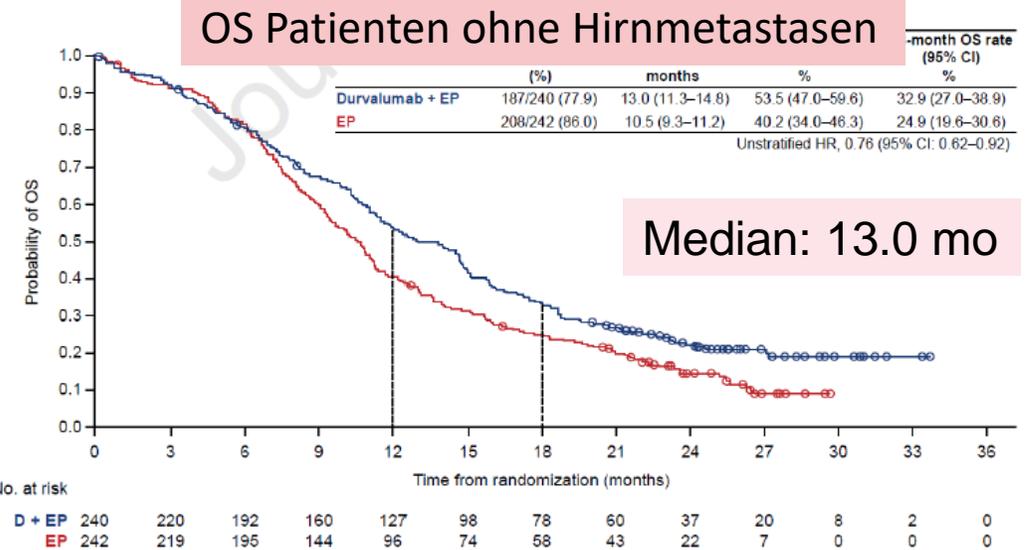
	Pat. mit Hirnmetastasen		Pat ohne Hirnmetastasen	
	EP + Durva	EP	EP + Durva	EP
No	28	27	240	242
RT vor Beginn	3	3	0	1
RT im Verlauf	13 (39%)	11 (41%)	37 (15%)	38 (16%)

Keine Senkung der Hirnmetastasen Rate durch Durvalumab

A) OS in patient OS Patienten mit Hirnmetastasen



B) OS in patients without brain metastases at baseline



Neurokognitive Beeinträchtigungen durch Ganzhirnbestrahlung

Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial

Eric L Chang, Jeffrey S Wefel, Kenneth R Hess, Pamela K Allen, Frederick F Lang, David G Kornguth, Rebecca B Arbuckle, J Michael Swint, Almon S Shiu, Moshe H Maor, Christina A Meyers

Lancet Oncol 2009; 10: 1037-44

	Stereotaxie	Stereotaxie + Ganzhirn
No	30	28
Männer	40 %	61 %
Lunge	53 %	57 %

	Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy (N=11)	Stereotactic radiosurgery alone (N=20)	p (A>B)
Total recall	52%	24%	96%
Delayed recall	22%	6%	86%
Delayed recognition	11%	0%	86%

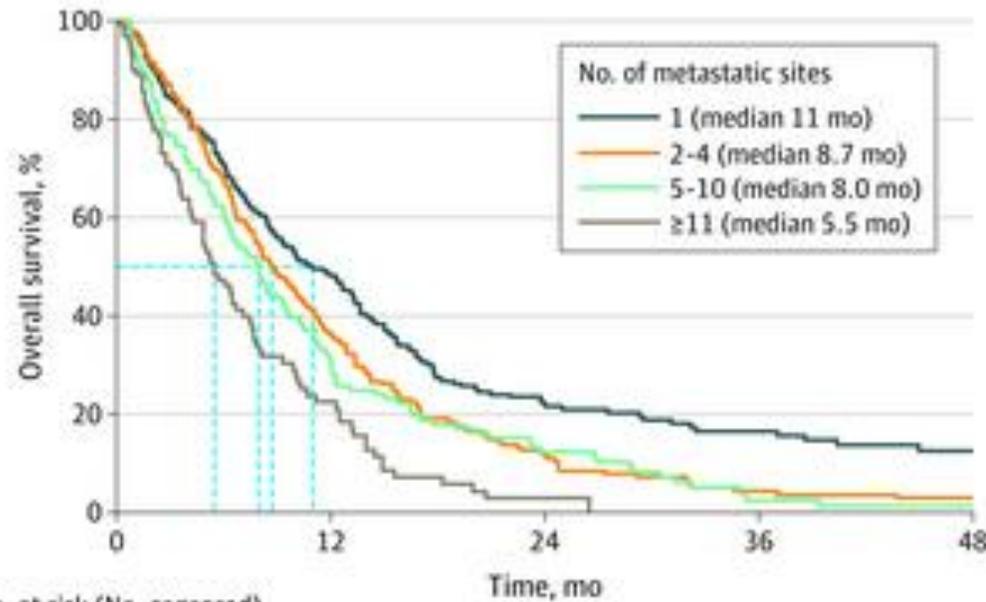
p (A>B)=Bayesian probability that the proportion with a significant neurocognitive worsening is higher in stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy than stereotactic radiosurgery alone.

Table 3: Bayesian posterior mean probability of significant neurocognitive decline at 4 months by treatment group, by Hopkins Verbal Learning Test—Revised

FIRE –SCLC: Stereotaktive Radiotherapie für Hirnmetastasen bei SCLC Patienten

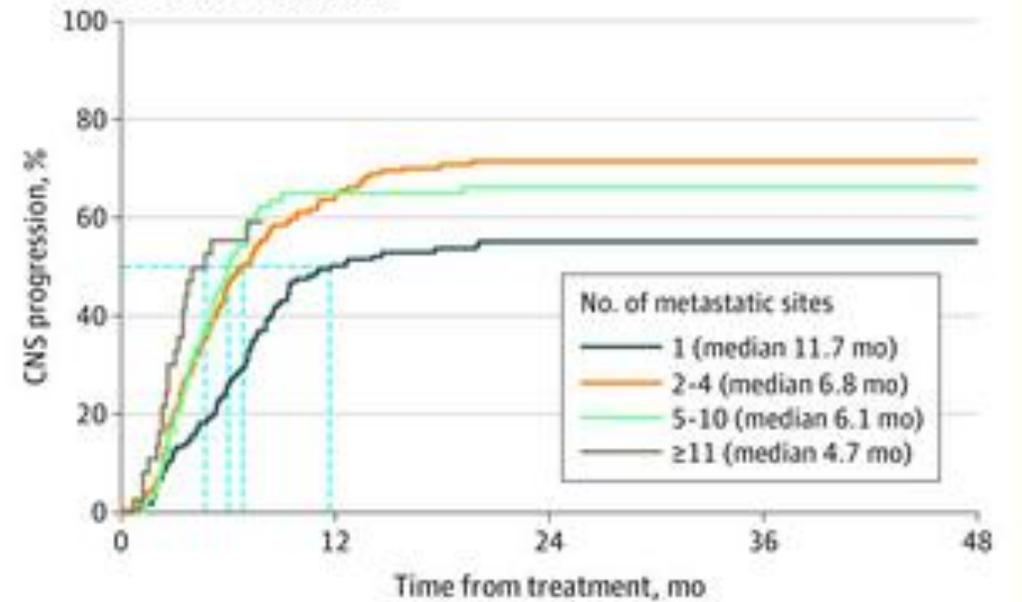
Rusthoven et al, JAMA Oncol 6: 1028-1037, 2020

C OS stratified by 1, 2-4, 5-10, and ≥ 11 brain metastases



No. at risk (No. censored)		Time, mo				
	0	12	24	36	48	
1	232 (0)	96 (23)	36 (34)	19 (43)	10 (48)	
2-4	251 (0)	80 (22)	21 (31)	6 (34)	4 (34)	
5-10	137 (0)	38 (8)	13 (11)	2 (13)	1 (13)	
≥ 11	90 (0)	17 (7)	1 (9)	0 (9)	0 (9)	

D Cumulative incidence for TTCP stratified by 1, 2-4, 5-10, and ≥ 11 brain metastases

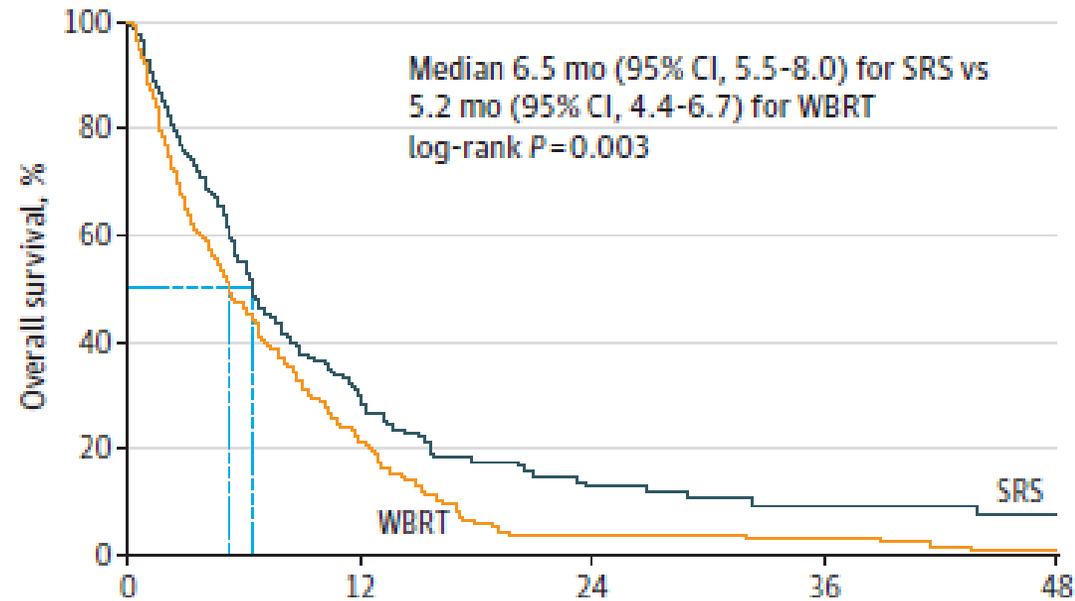


No. at risk (No. censored)		Time from treatment, mo				
	0	12	24	36	48	
1	175 (0)	36 (13)	15 (17)	12 (19)	8 (21)	
2-4	170 (0)	17 (6)	2 (6)	1 (7)	1 (7)	
5-10	74 (0)	3 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	
≥ 11	37 (0)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	

FIRE –SCLC: Stereotaktive Radiotherapie für Hirnmetastasen bei SCLC Patienten

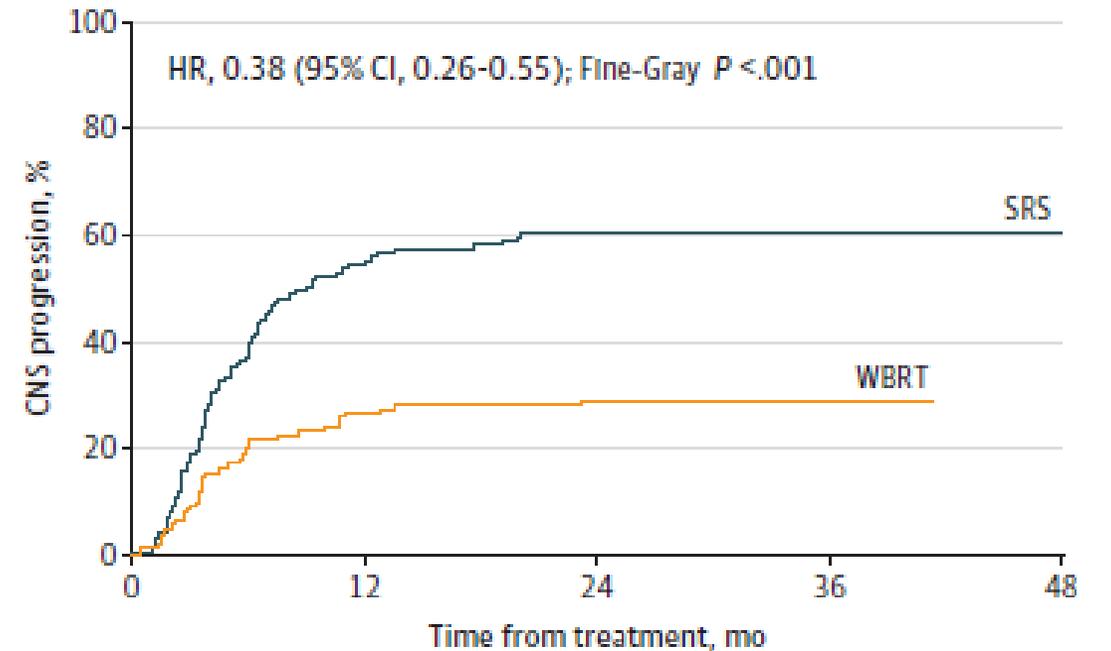
Rusthoven et al, JAMA Oncol 6: 1028-1037, 2020

C OS for the propensity score-matched SRS and WBRT cohorts



No. at risk (No. censored)		Time, mo			
	0	12	24	36	48
SRS	187(0)	42 (24)	14 (30)	7 (34)	5 (35)
WBRT	187 (1)	37 (7)	6 (9)	4 (10)	1 (10)

D Cumulative incidence for TTCP for the propensity score-matched SRS and WBRT cohorts



CNS progression, %		Time from treatment, mo			
	0	12	24	36	48
SRS	154 (0)	15 (6)	4 (6)	4 (6)	4 (6)
WBRT	154 (0)	16 (5)	1 (7)	1 (7)	0 (7)

CNS indicates central nervous system. The dashed lines indicate the median values.

Praktisches Vorgehen bei ED-SCLC Patienten mit Hirnmetastasen

keine Metastasen	1 (– 3) Metastasen	> 1 (3) Metastasen	
	mit /ohne Symptomen	ohne Symptome	mit Symptomen
Beginn Chemo + Immun	Option RT Sterotaxie	Beginn Chemo + Immun	RT Ganzhirn
	Beginn Chemo + Immun		Beginn Chemo ggf 80%
MRT Kontrolle alle 2 Monate	MRT Kontrolle alle 2 Monate	MRT Kontrolle alle 2 Monate	MRT Kontrolle nach 2 Zyklen
RT Ganzhirn bei PD	RT Ganzhirn bei PD	RT Ganzhirn bei PD oder NC nach Chemo	Bei CR/PR ab Zyklus 3 Chemo + Immun

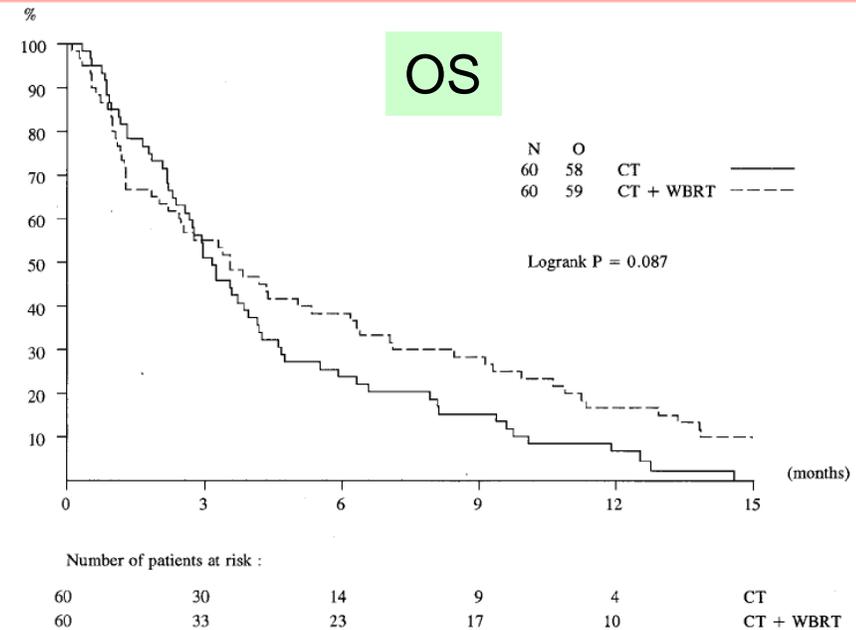
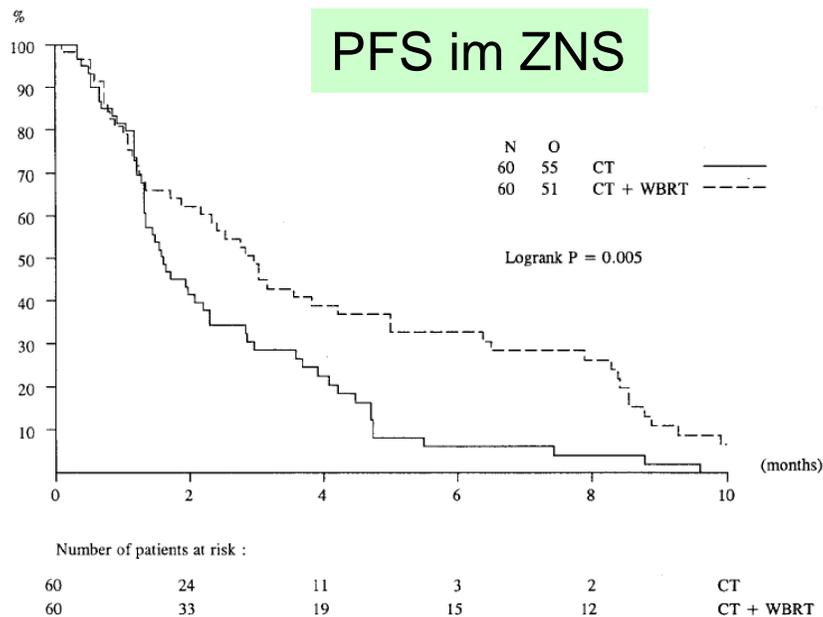
SCLC ED: Patienten mit Hirnmetastasen

Chemotherapie vs. Chemotherapie + Ganzhirnradiation

Postmus et al, JCO 18: 3400-3408, 2000

Randomisierte Phase III Studie: 120 Patienten mit Hirnfiliae, Nachweis mittels CT
 Randomisierung: Teniposide 120 mg/m² d 1,3,5 vs. Teniposide + RT 10 x 3 Gy

Therapie	No	CR (%)	CR+PR (%)	Progress (%)	kein ZNS PD nach 6 Mo	1-Jahres OS
CT	60	8	21	37	5 %	7 %
CT + RT	60	30	57	7	33 %	17 %



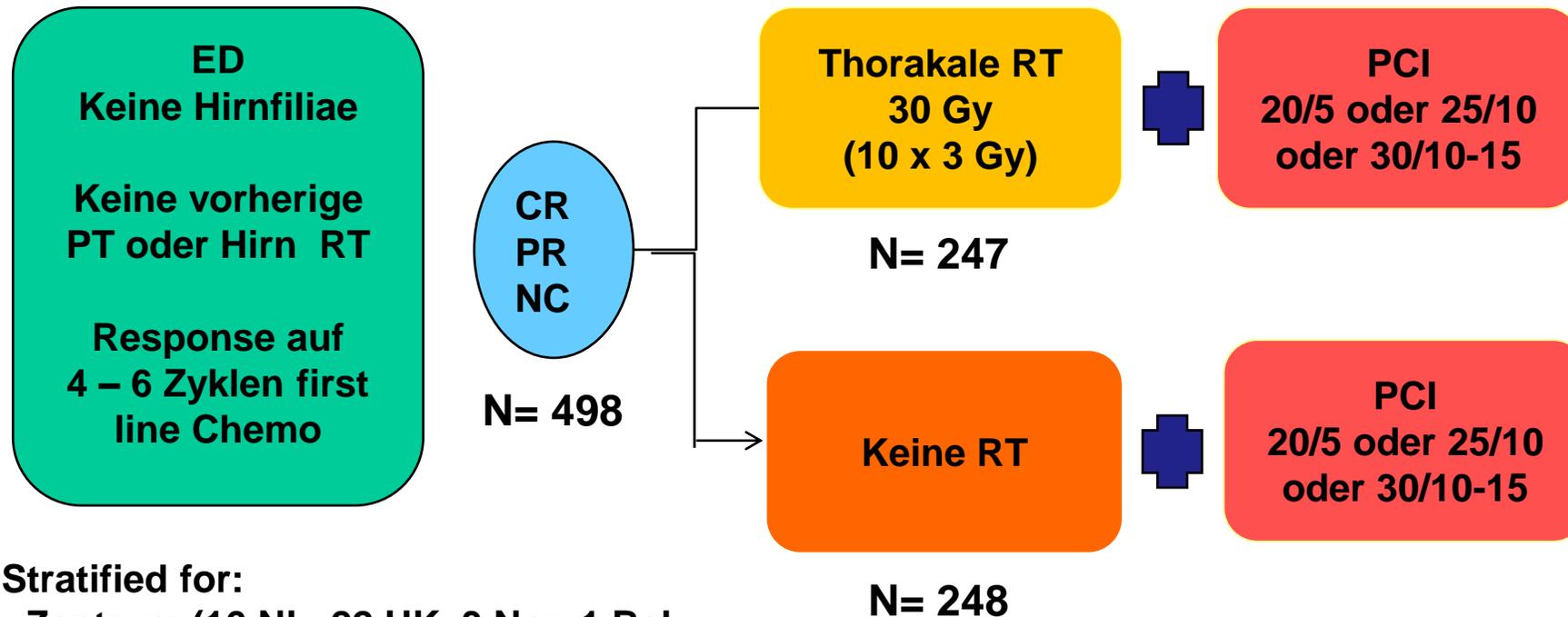
SCLC Stadium IV– additive lokale Therapiemaßnahmen sinnvoll ?

**Thorakale konsolidierende
Primärtumor und
Mediastinalbestrahlung**

**Prophylaktische
Schädelbestrahlung**

SCLC: Thorakale Bestrahlung im Stadium extensive disease

Slotmann et al, Lancet 385:35-42, 2015



Stratified for:

- Zentrum (16 NL, 22 UK, 3 Nor, 1 Bel)
- Nachweis thorakaler Tumor

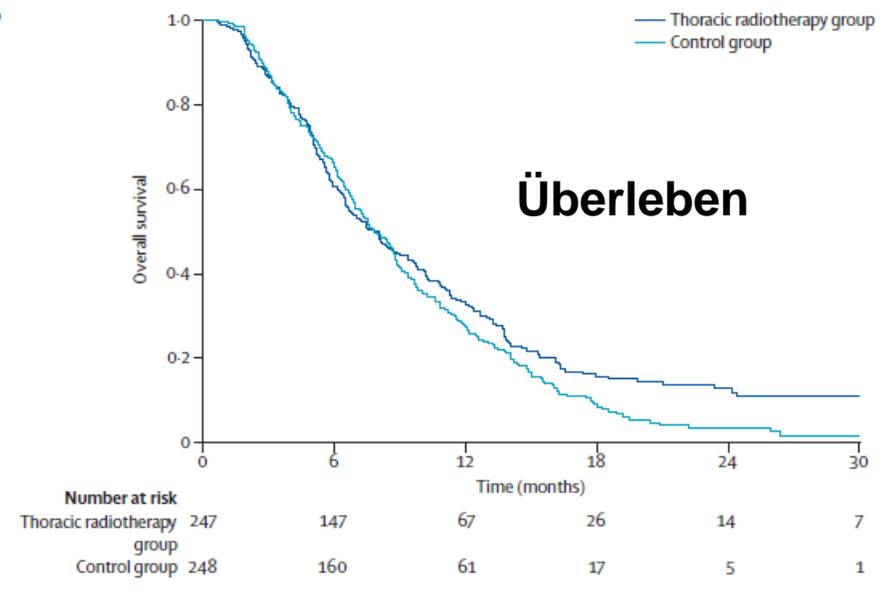
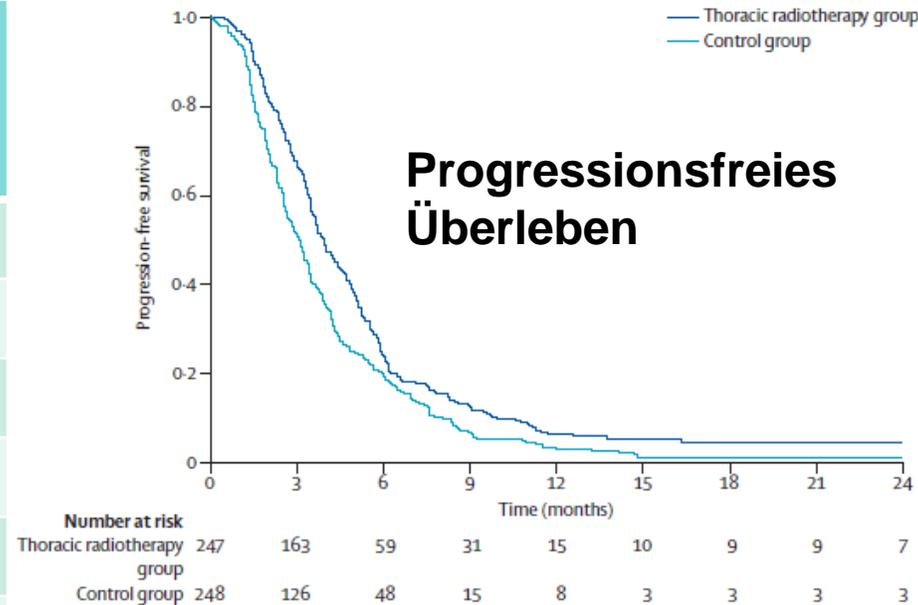
Primärer Endpunkt: 1-Jahres - Überleben

SCLC:

Thorakale Bestrahlung im Stadium extensive disease

Slotmann et al, Lancet 385:35-42, 2015

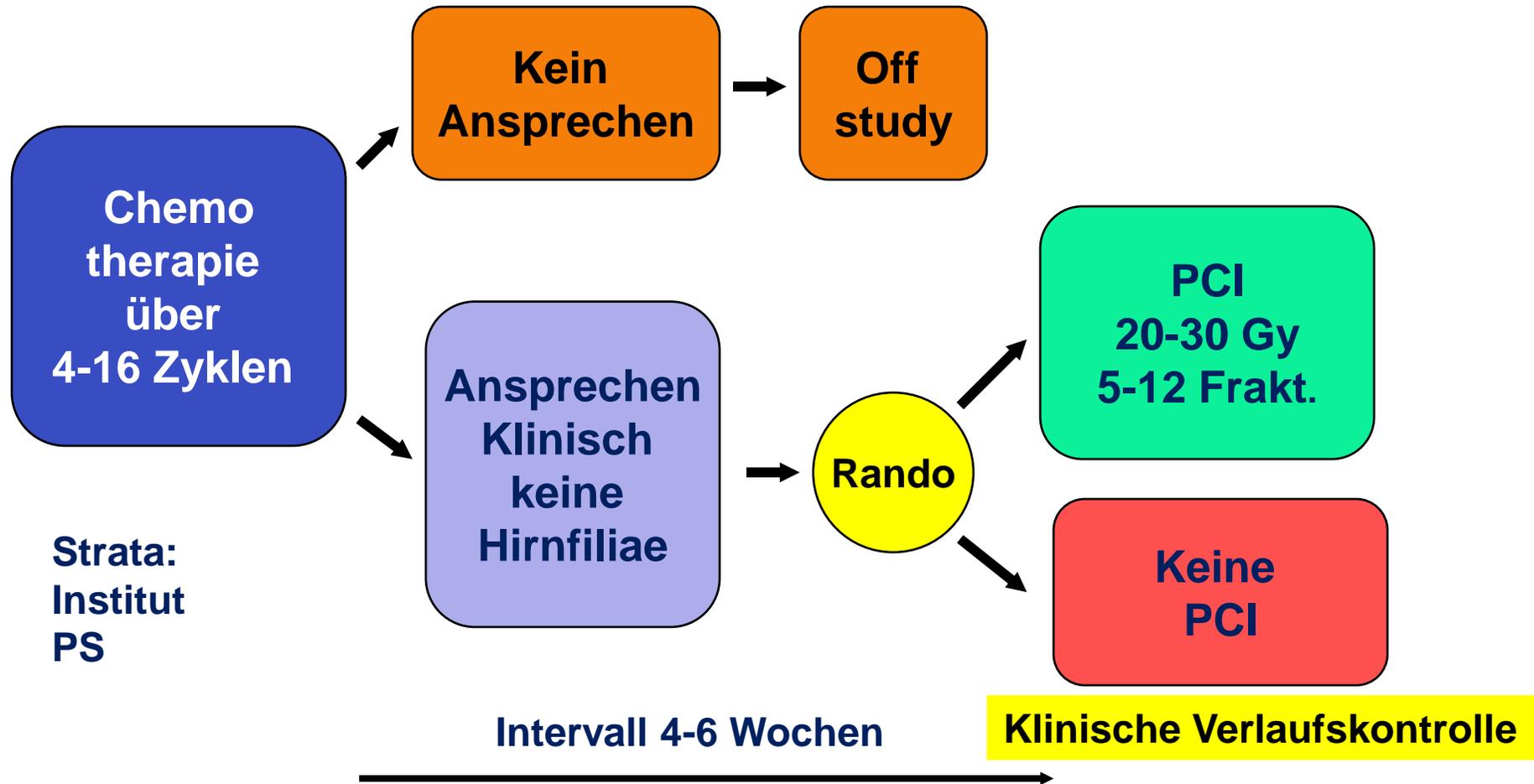
	RT (%)	Keine RT (%)
PFS 6 Mo	24	20
1-JÜR	33	28
2-JÜR	13	3
PD Lokal	42	79
PD Hirn	10	6
PD Mets	58	40



Nachbestrahlung: weniger Lokalrezidive, mehr Fernmetastasen
 Guter Benefit: Frauen, Alter < 70 Jahre, thorakaler Resttumor
CAVE: Patienten haben keine Immuntherapie Erhaltung erhalten
 Studie zur thorakalen Bestrahlung unter Immun-Erhaltung nicht verfügbar

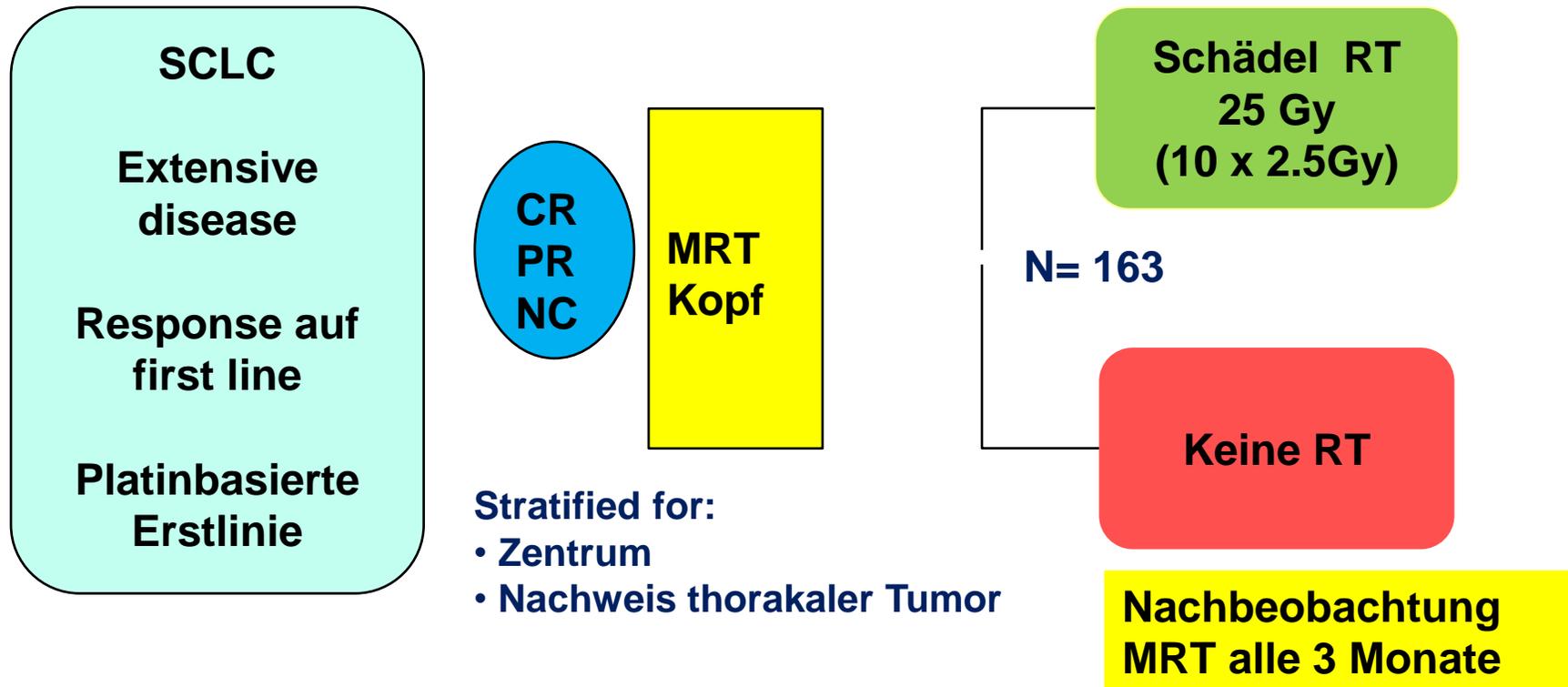
Prophylaktische Schädelbestrahlung bei Extensive disease SCLC

Slotman et al, EORTC, NEJM 357: 664; 2007



prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium extensive disease SCLC

Takahashi Lancet Oncology 2017



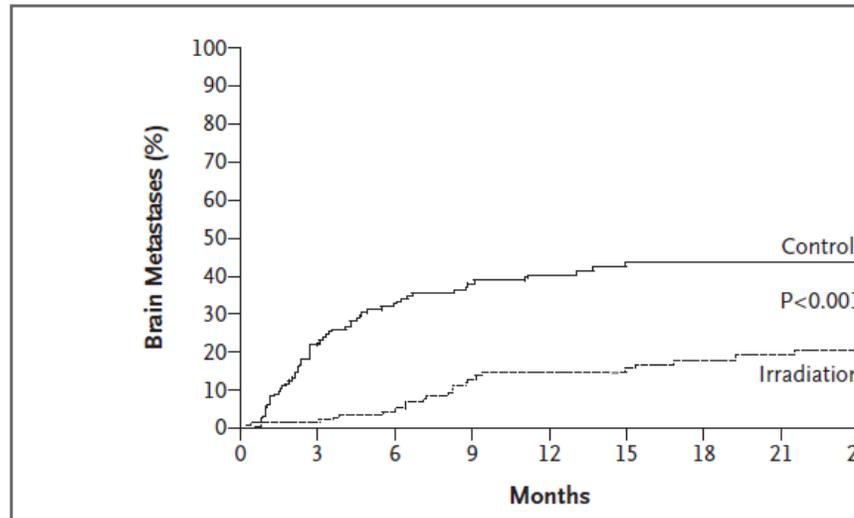
Primärer Endpunkt: Überleben

Geplant 330 Patienten, Abbruch bei 1. Interimsanalyse und 111 Todesfällen

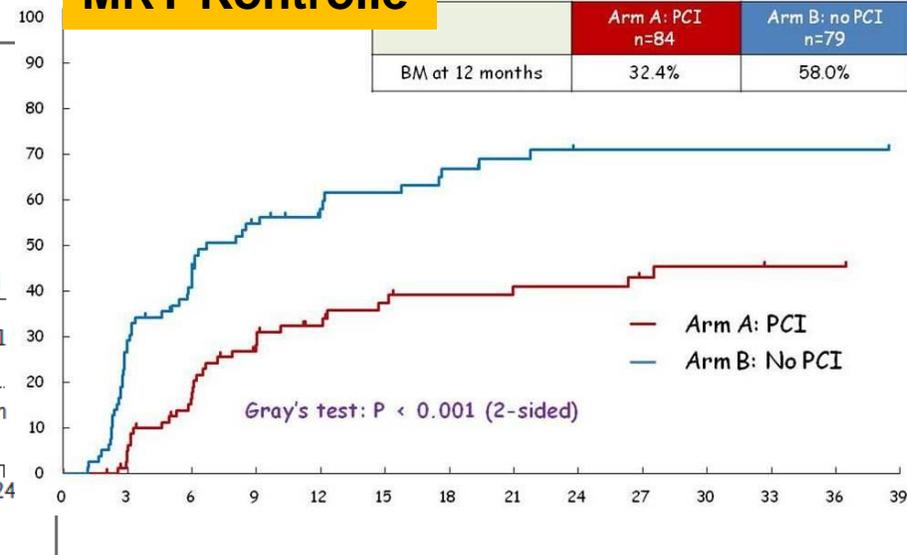
Prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium extensive disease SCLC

Slotman NEJM 2007, Takahashi Lancet Oncology 2017

Klinische Beurteilung



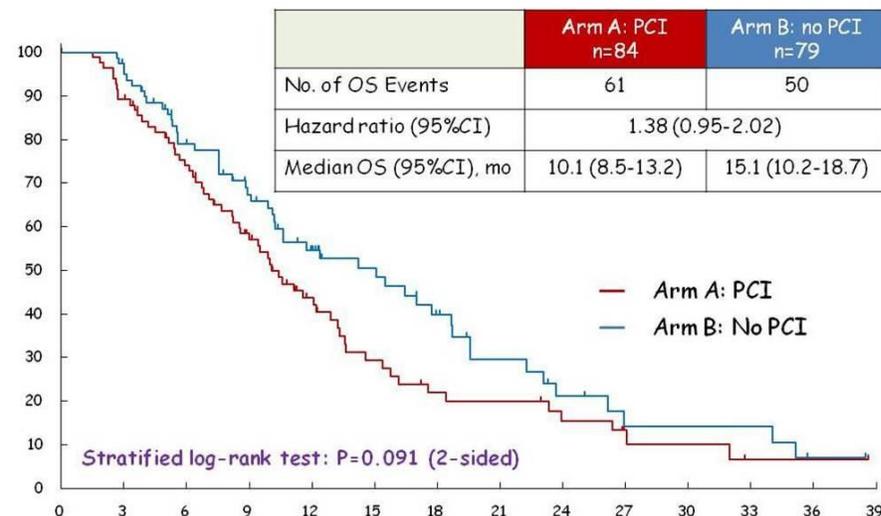
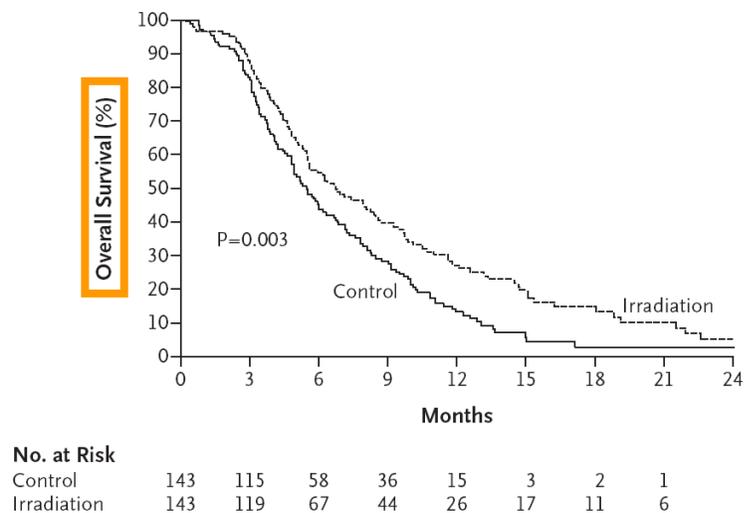
MRT Kontrolle



	Slotman		Takahashi	
	PCI	Keine PCI	PCI	Keine PCI
Hirnrezidive nach 24 mo	17 %	41 %	41 %	71 %

Prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium extensive disease SCLC

Slotman NEJM 2007, Takahashi Lancet Oncology 2017



	Slotman		Takahashi	
	PCI	Keine PCI	PCI	Keine PCI
Med. Überleben	6.7 mo	5.4 mo	10.1 mo	15.1 mo
1-Jahres ÜL	27 %	13 %	43 %	55 %

Studien zur PCI bei extensive disease Therapiefortsetzung bei Progress

	Slotman	Takahashi
Second line CT	PCI: 68 % Keine PCI: 45 %	PCI : 82 % Keine PCI : 89 %
Therapie der neu aufgetretenen Hirnmetastasen	Keine Angabe	PCI: 32 neue Hirnfiliae in 31 % Stereotaxie Keine PCI: 51 neue Hirnfiliae in 80 % RT oder OP

Wie wurden die Patienten mit klinisch nachweisbaren Hirnfiliae ohne vorherige PCI in der Slotman Studie weiterbehandelt ?

SCLC Stadium IV– additive lokale Therapiemaßnahmen sinnvoll ?

Thorakale konsolidierende Primärtumor und Mediastinalbestrahlung

Senkt intrathorakale Rezidivrate

Keine Daten zur Wirksamkeit und Toxizität unter laufender Immuntherapie.

Ev. höhere Toxizität (Pneumonitis)

Keine Standardempfehlung

Prophylaktische Schädelbestrahlung

Senkt intracerebrale Rezidivrate

Einschränkung der Neurokognitiven Fähigkeiten bei > 50 % der Patienten

Unter laufender Immuntherapie möglich. Wirksamkeit hier aber nicht geprüft.

Keine Standardempfehlung, eher regelmäßige MRT Kontrolle und Schädel RT bei Auftreten von Hirnfiliae

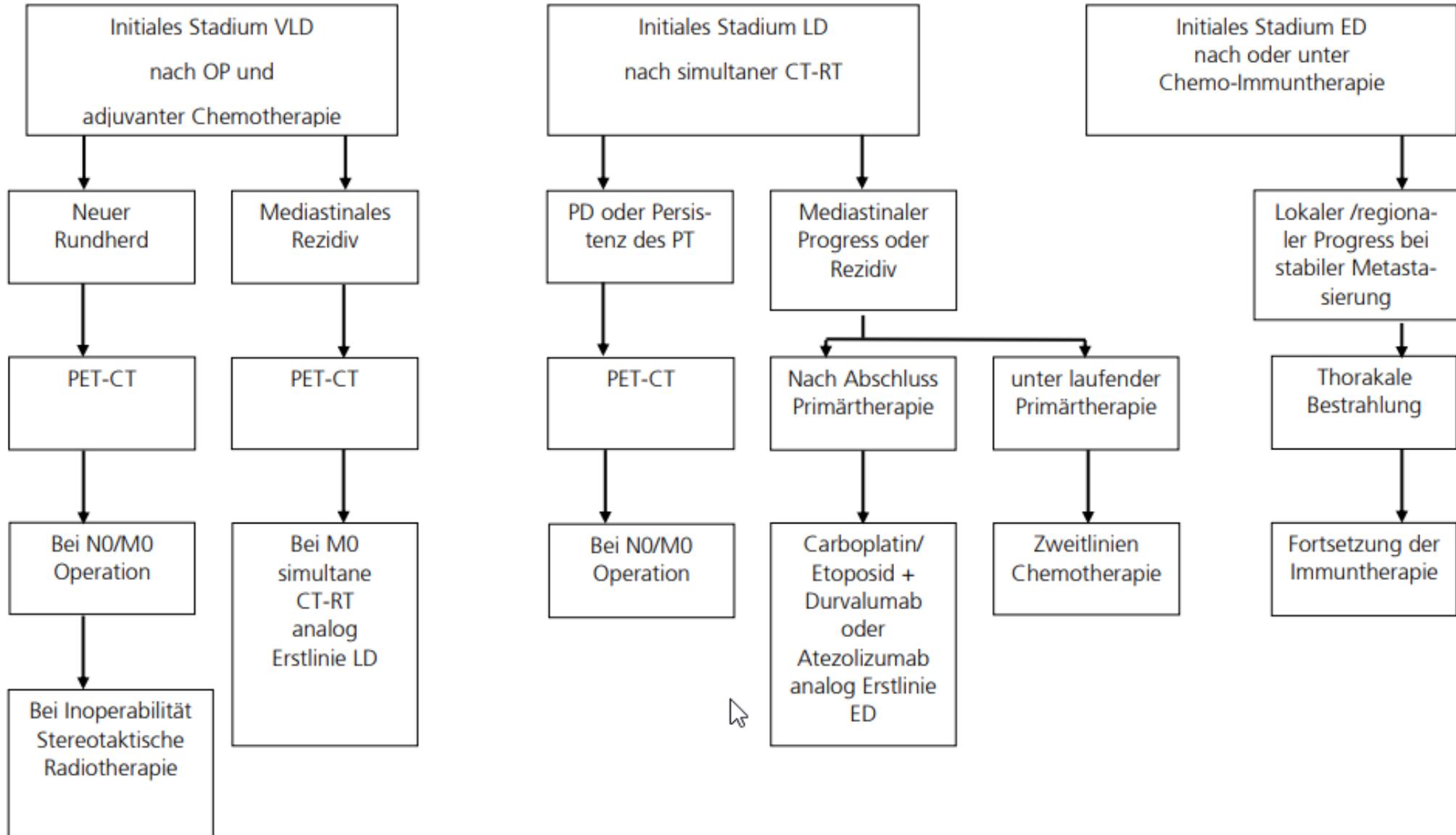
Rezidivtherapie SCLC - Vorbemerkungen

Eine auf Studiendaten beruhende Therapieempfehlung kann nur für eine disseminierte Progression nach vorausgegangener Chemotherapie gegeben werden. Die Daten können auf eine 1.Linien Chemo-Immuntherapie übertragen werden.

Für die Situation eines lokalen Progresses liegen keine Studienerfahren und Daten vor. Die Empfehlungen in der Leitlinie beruhen auf kleinen Fallserien und individuellen Erfahrungen.

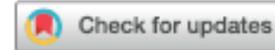
Die Empfehlungen sind zwischen allen Autoren der Leitlinie abgestimmt und konsentiert.

Algorithmus zur Therapie bei lokalisiertem Rezidiv/Progress



Salvage Surgery for Patients With Local Recurrence or Persistent Disease After Treatment With Chemoradiotherapy for SCLC

Pieter J. M. Joosten, MD,^{a,b} Toon A. Winkelman, MD,^c



JTO Clinical and Research Reports Vol. 2 No. 5:

doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100172

10 Patienten mit LD und initialer CT-RT

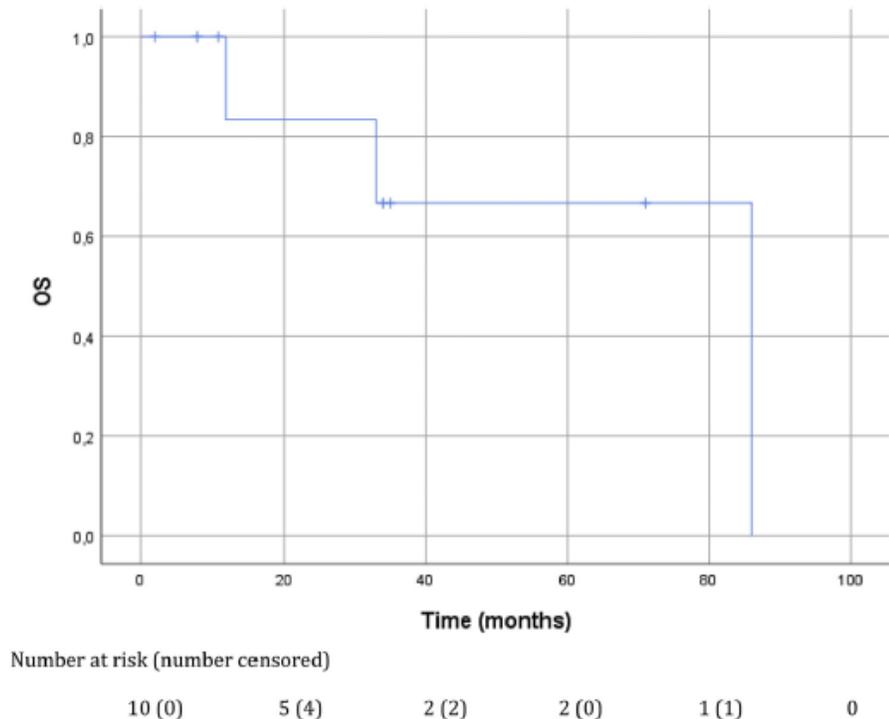
lokaler Progress nach Therapieabschluss bei 9 von 10 Patienten

Salvage Operation, in 3 Fällen sogar bei N2

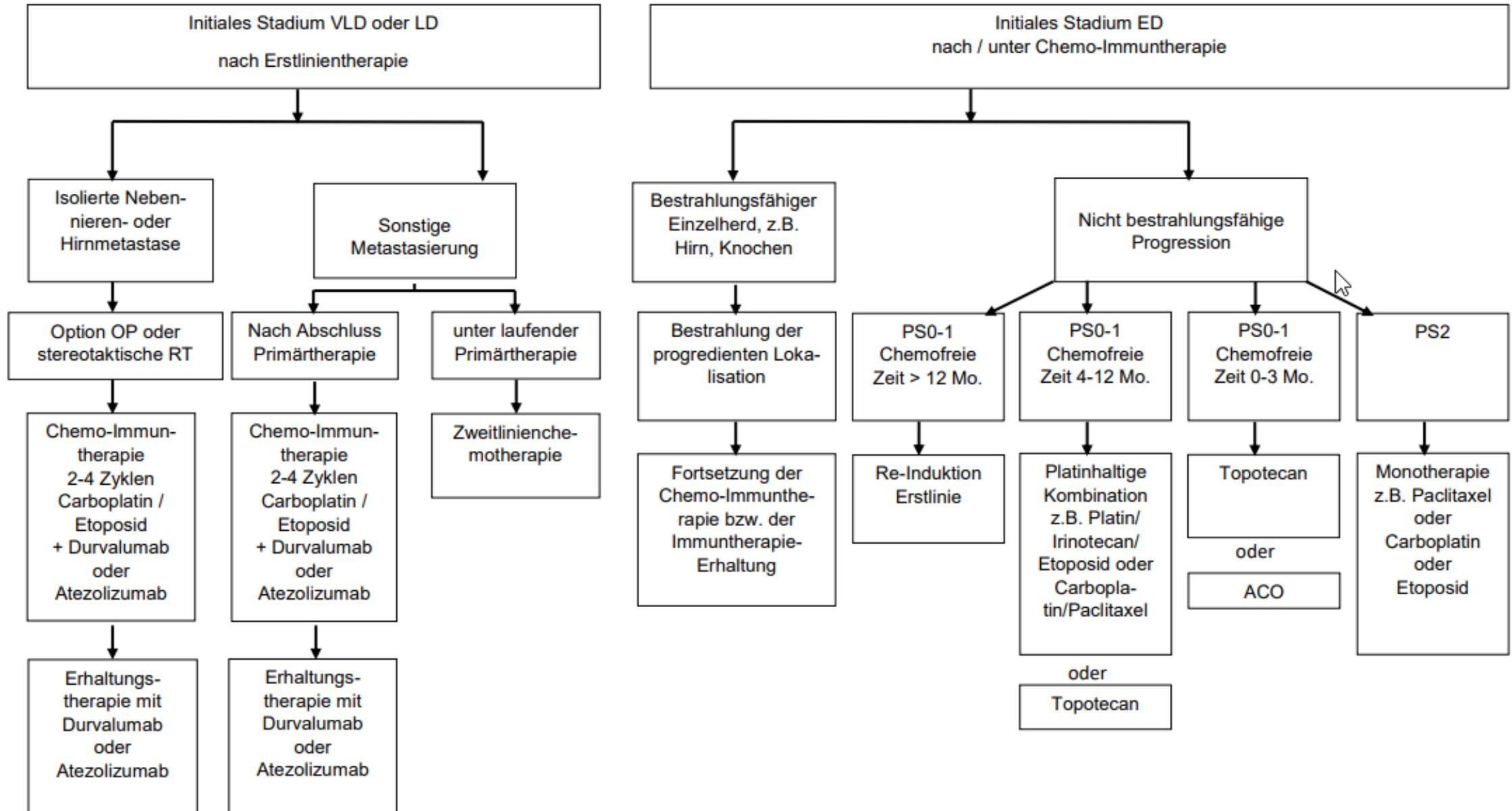
Medianes follow up: 2Jahre

Bisher 4 Rezidive (3 Fernmetastasen),

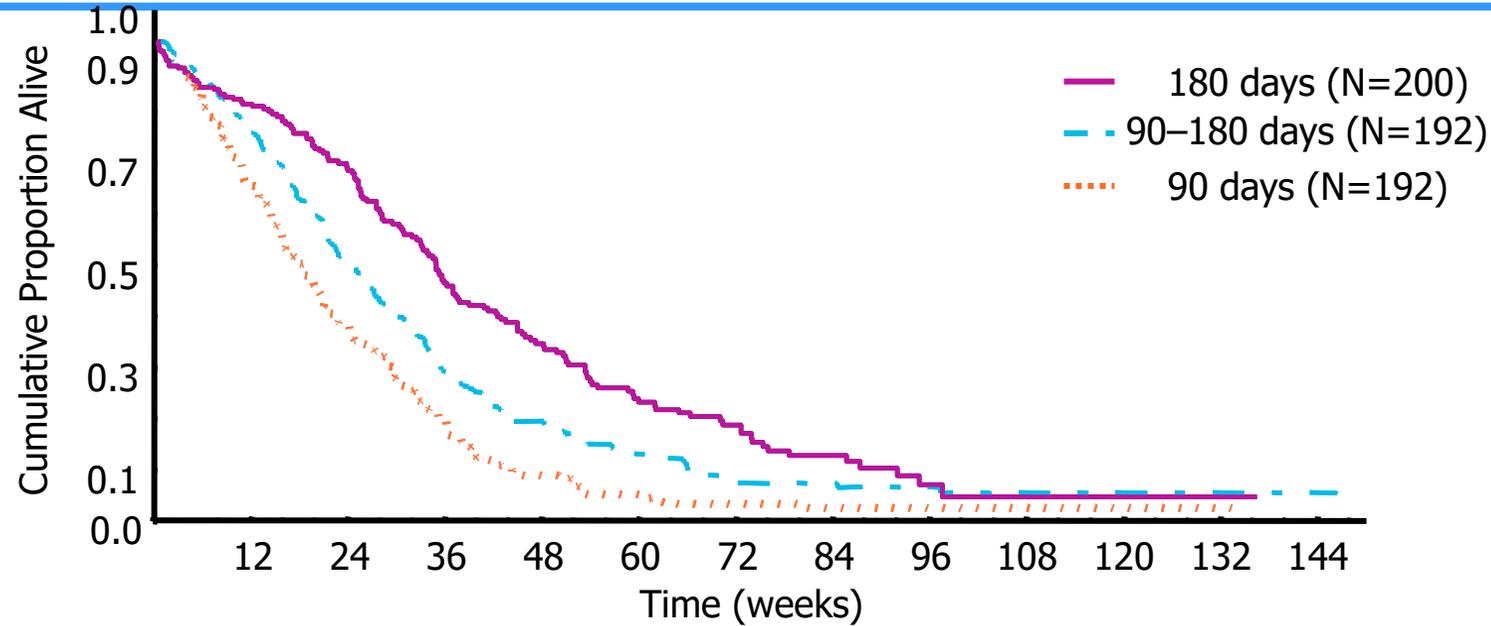
3 Patienten verstorben



Algorithmus zur Therapie bei disseminiertem Rezidiv/Progress



Second line Therapie: Überleben abhängig von therapiefreiem Interval (daten zur Topotecan in second line)



	Progression-free interval (N=584*)			
	BSC	< 90 days N=192	90-180 days N=192	> 180 days N=200
Median Survival	13.9 wks	19.9 wks	25.7 wks	35.7 wks
1-year Survival Rate	10%	8.3%	18.0%	32.3%

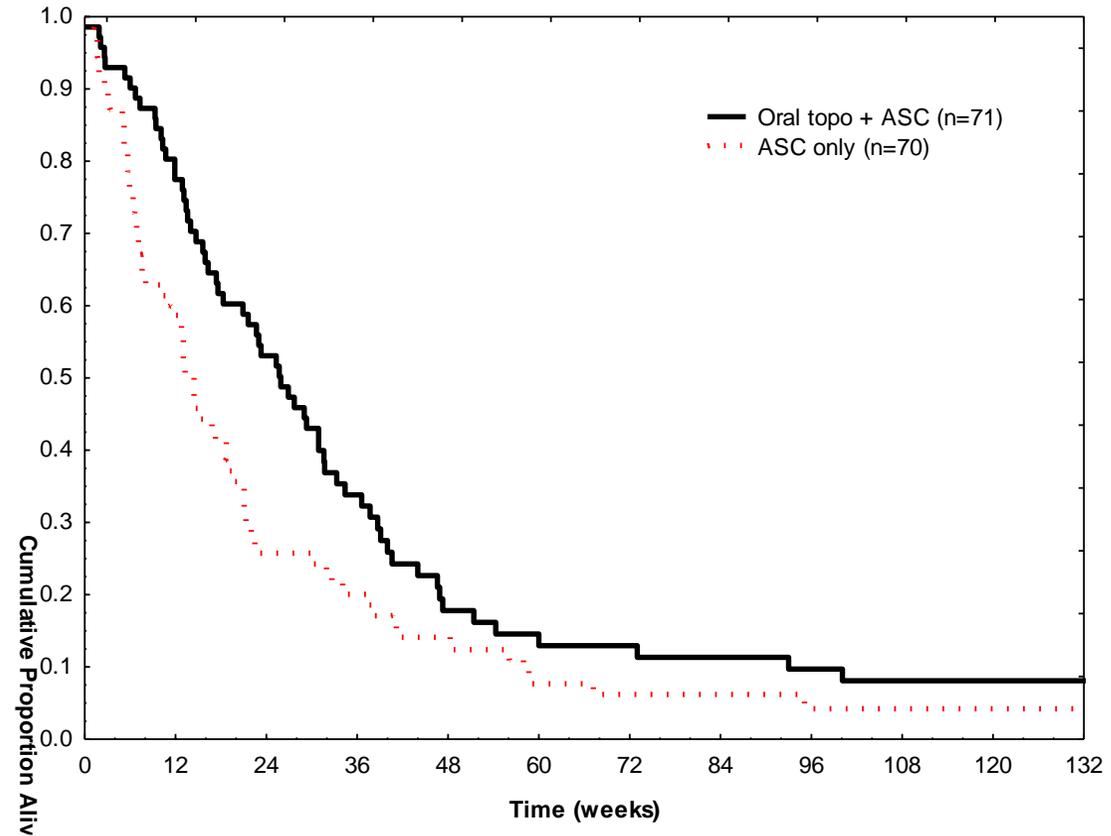
Second line Therapie SCLC

Topotecan vs. Best Supportive Care

O`Brain et al, JCO 24:5441-5447, 2006

(95% CI):
Topo + ASC: 25.9
(18.3, 31.6)
ASC Alone: 13.8
(11.1, 18.6)

Hazard Ratio (95% CI):
0.64 (0.45, 0.90)
Log-rank P-value =
0.0104



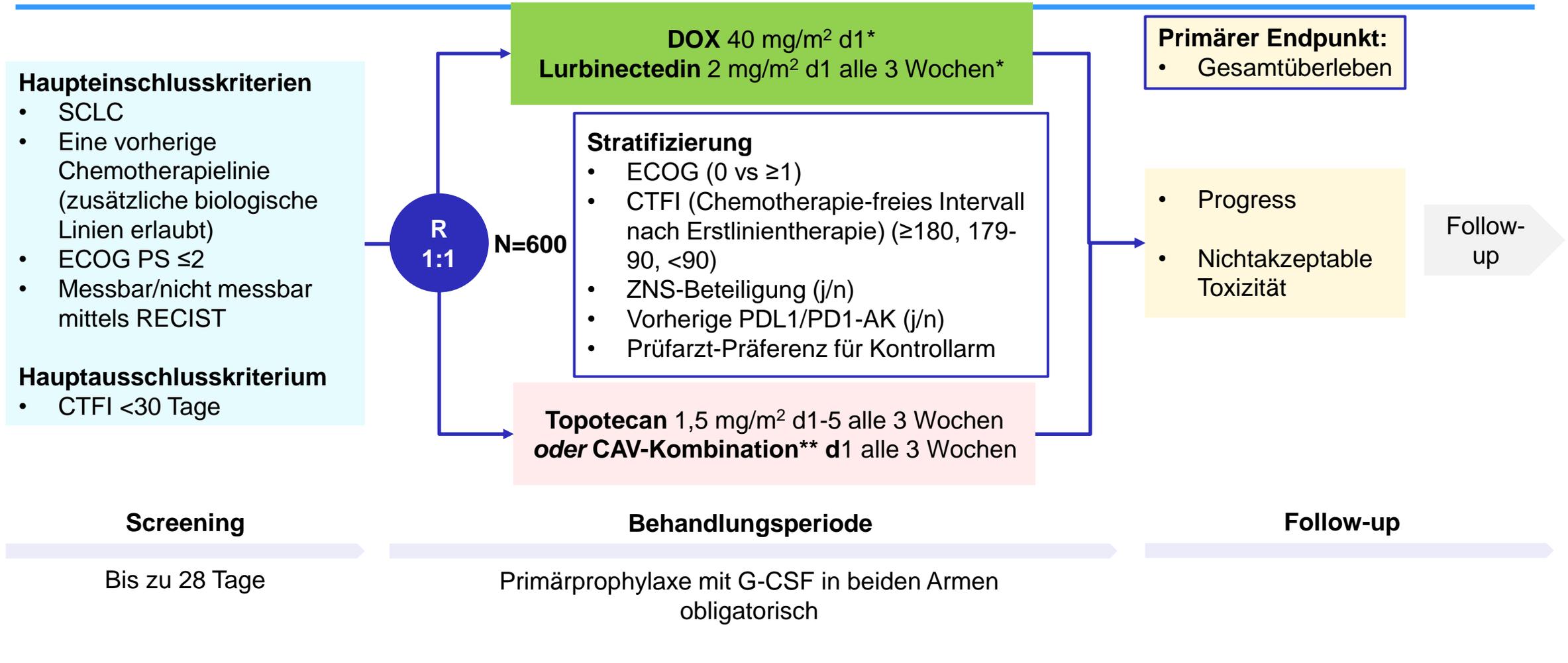
Vergleiche Zweitlinientherapie SCLC

Autor	No	Therapie	Median OS	Ergebnis
O'Brain	141	BSC vs. Topotecan	3.1 vs. 5.9	besser
Von Pavel	211	Topotecan vs. CAV	5.2 vs. 5.1	n.s.
Eckhardt	309	Topo iv vs. Topo p.o.	8.0 vs. 7.6	n.s.
Jotte	637	Topo vs. Amrubicin	7.8 vs. 7.5	n.s.
Evans	172	Topo vs. Cabazitaxel	6.8 vs. 5.2	besser
Allen	106	Topo vs. Topo + Aflibercept	4.2 vs. 4.6	n.s.
Goto	180	Topo vs. PEI	12.5 vs. 18.2	schlechter

ATLANTIS Studie:

Lurbinectidin+Adriamycin vs Topotecan oder CAV in 2L SCLC

Aix et al, Lancet Respir Med. 2022 Oct 14:S2213-2600(22)00309-5. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00309-5.

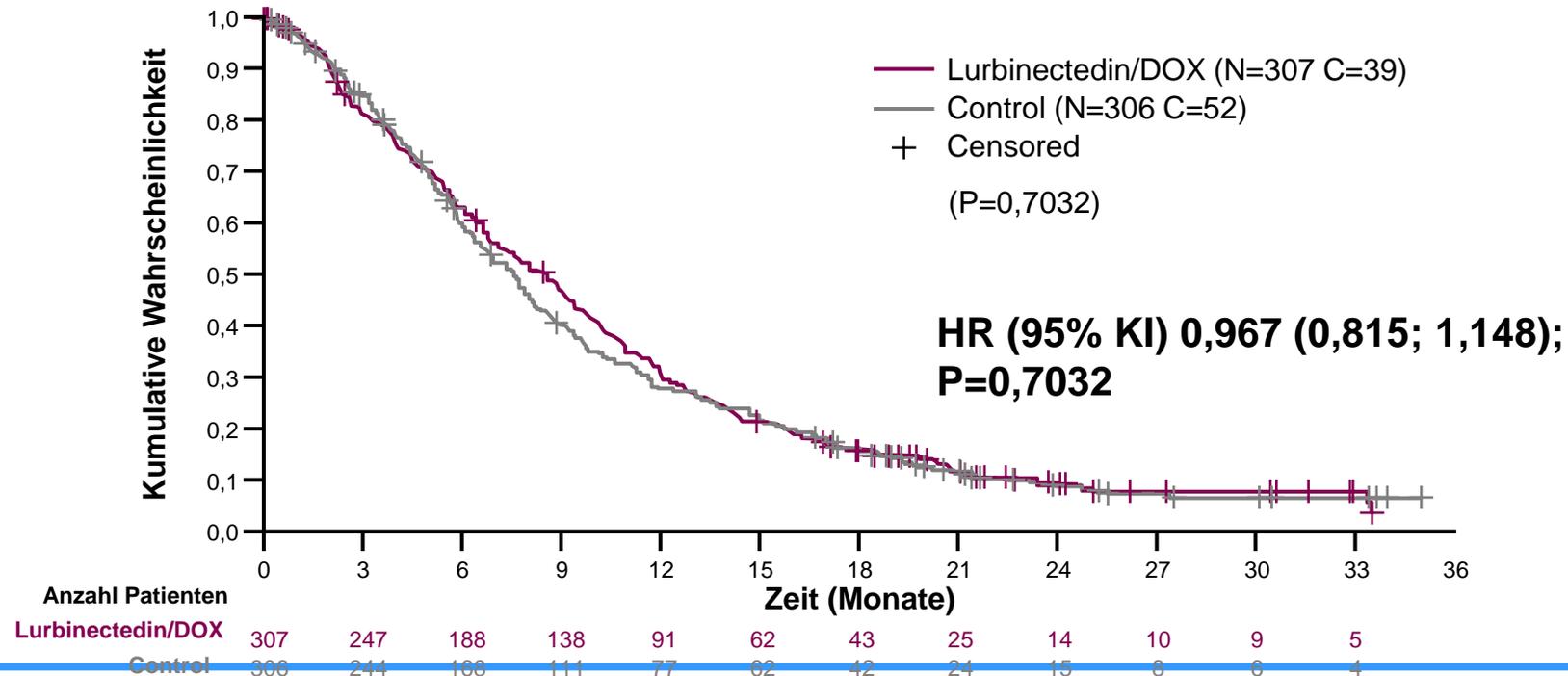


ATLANTIS Studie:

Lurbinectidin+Adriamycin vs Topotecan oder CAV in 2L SCLC

Aix et al, Lancet Respir Med. 2022 Oct 14:S2213-2600(22)00309-5. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00309-5.

	Lurbinectidin + DOX (N=307)	Kontrolle(N=306)
Ereignisse, N (%)	268 (87,3)	254 (83,0)
Zensiert, N (%)	39 (12,7)	52 (17,0)
Medianes OS (95% KI), Monate	8,6 (7,1; 9,4)	7,6 (6,6; 8,2)



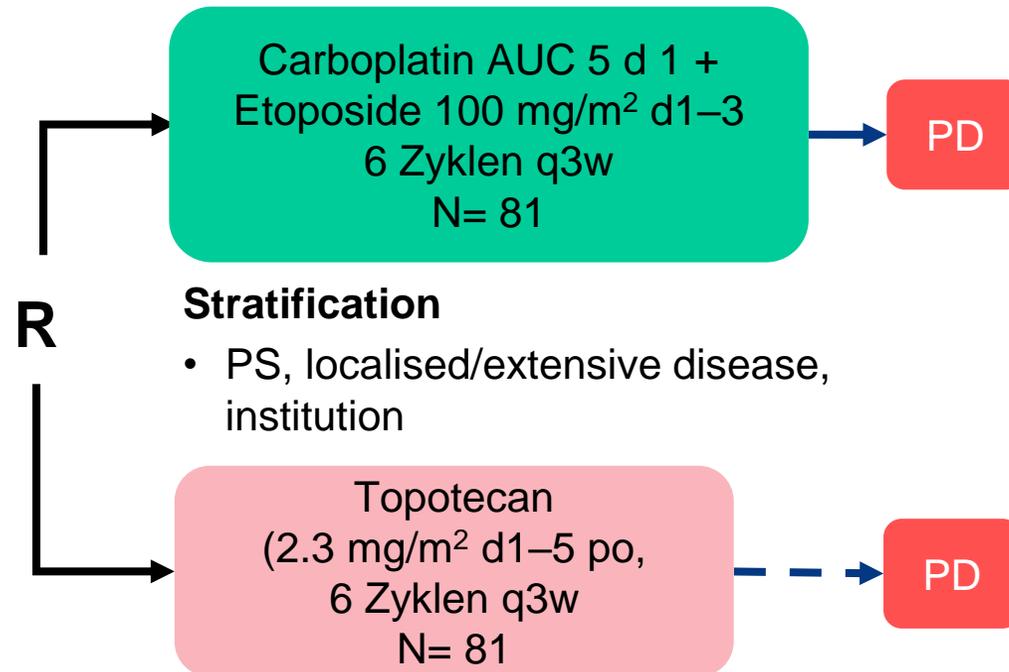
Reinduktion Carboplatin/Etoposid vs. Topotecan bei sensitivem Progress eines SCLC

Baize et al, Lancet Oncology 21: 1224-1233, 2020

38 Zentren aus Frankreich

Key patient inclusion criteria

- SCLC
 - Responded to first-line treatment
 - Relapse/PD ≥ 90 days after treatment
 - ECOG PS 0–2
- (n=162)



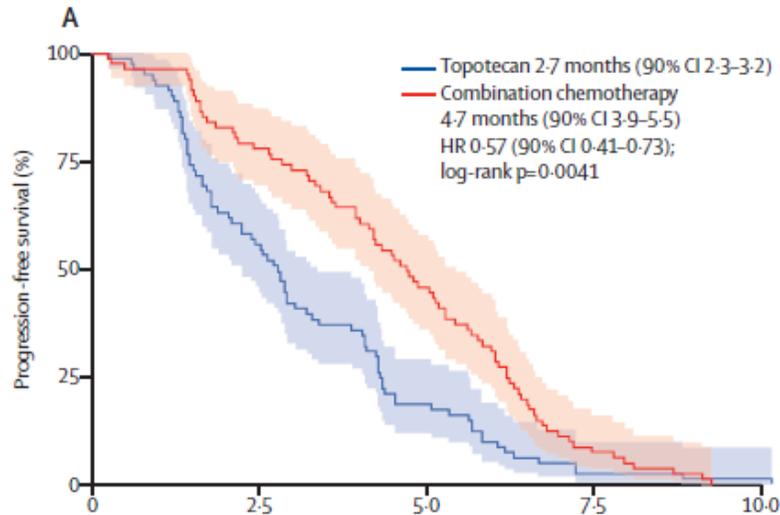
○ Patients

- 162 patients with a median (range) age of 65 (44–75) years; 68 male;
- 94% ECOG PS 0–1, Rezidiv > 180 Tagen 30%, Hirnfiliae 35 %

Reinduktion Carboplatin/Etoposid vs. Topotecan bei sensitivem Progress eines SCLC

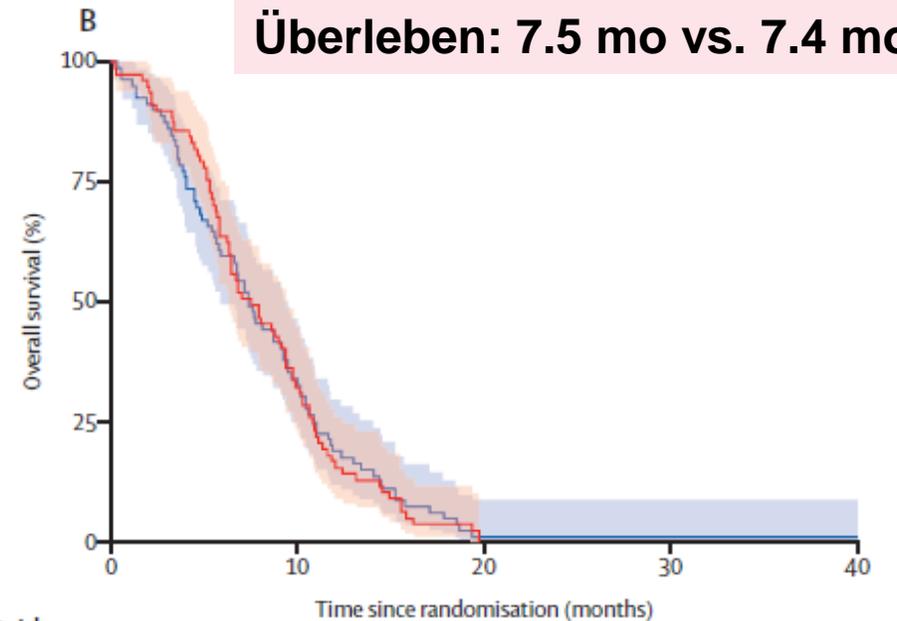
Baize et al, Lancet Oncology 21: 1224-1233, 2020

Prog. Freies Überleben: 4.7 mo vs. 2.7 mo



Number at risk (numbers censored)		0	2.5	5.0	7.5	10.0
Topotecan	81 (0)	45 (0)	15 (0)	2 (0)	1 (0)	
Combination chemotherapy	81 (0)	63 (0)	7 (0)	6 (2)	0 (2)	

Überleben: 7.5 mo vs. 7.4 mo

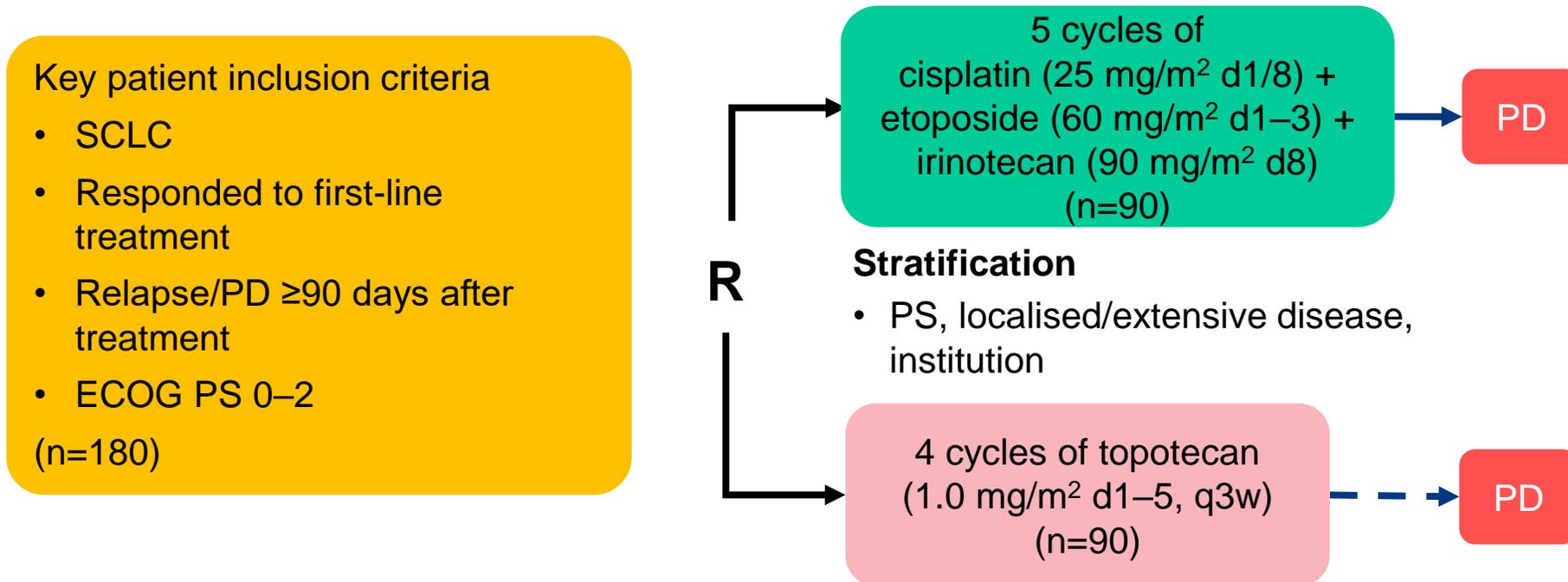


Number at risk (numbers censored)		0	10	20	30	40
Topotecan	79 (0)	27 (0)	15 (0)	2 (2)	1 (2)	
Combination chemotherapy	77 (0)	25 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (5)	

Besseres PFS durch Reinduktion, aber kein OS Vorteil

Kombination vs. Monotherapie bei sensitivem Progress eines SCLC

. Lancet Oncol 2016;17:1147-1157. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30104-8.

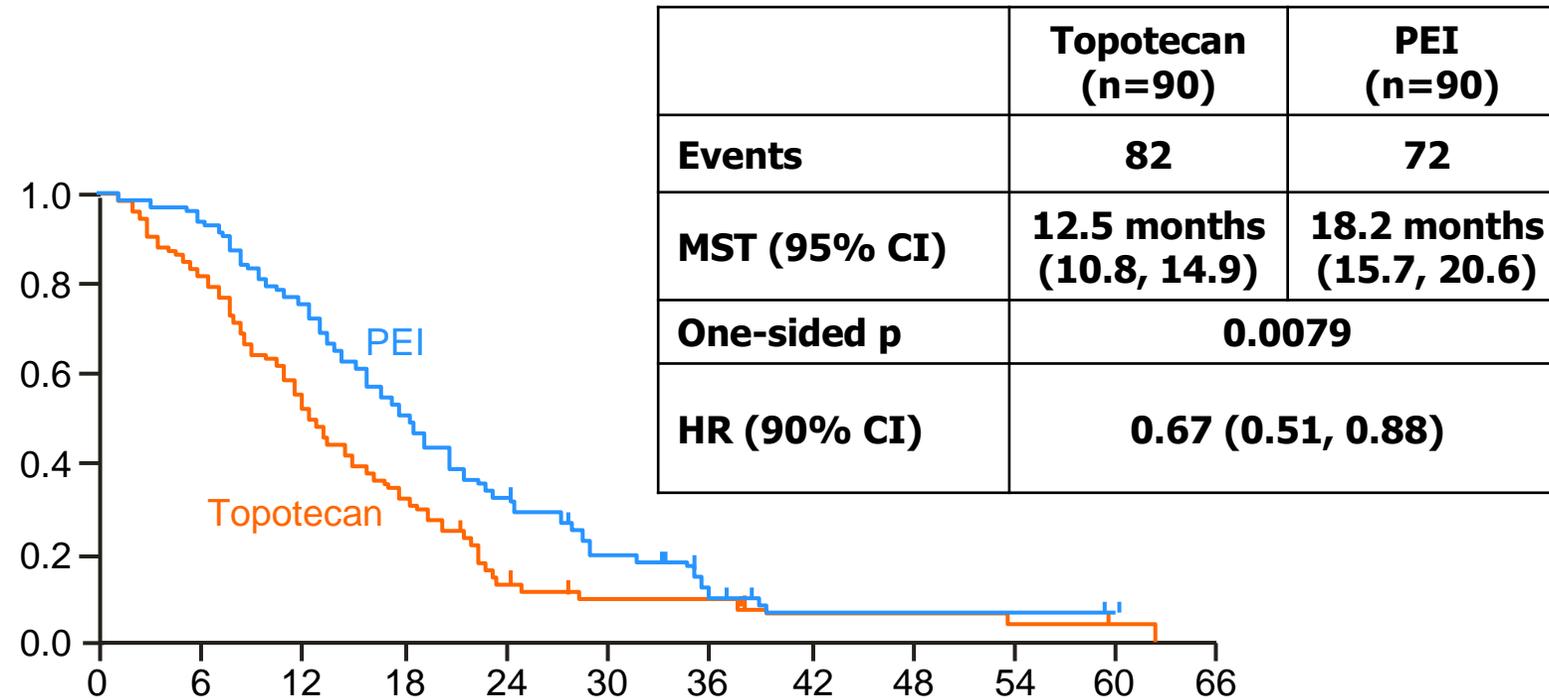


○ Patients

- 180 patients with a median (range) age of 64 (44–75) years; 86% male; 75% extensive disease; 97% ECOG PS 0–1

Kombination vs. Monotherapie bei sensitivem Progress eines SCLC

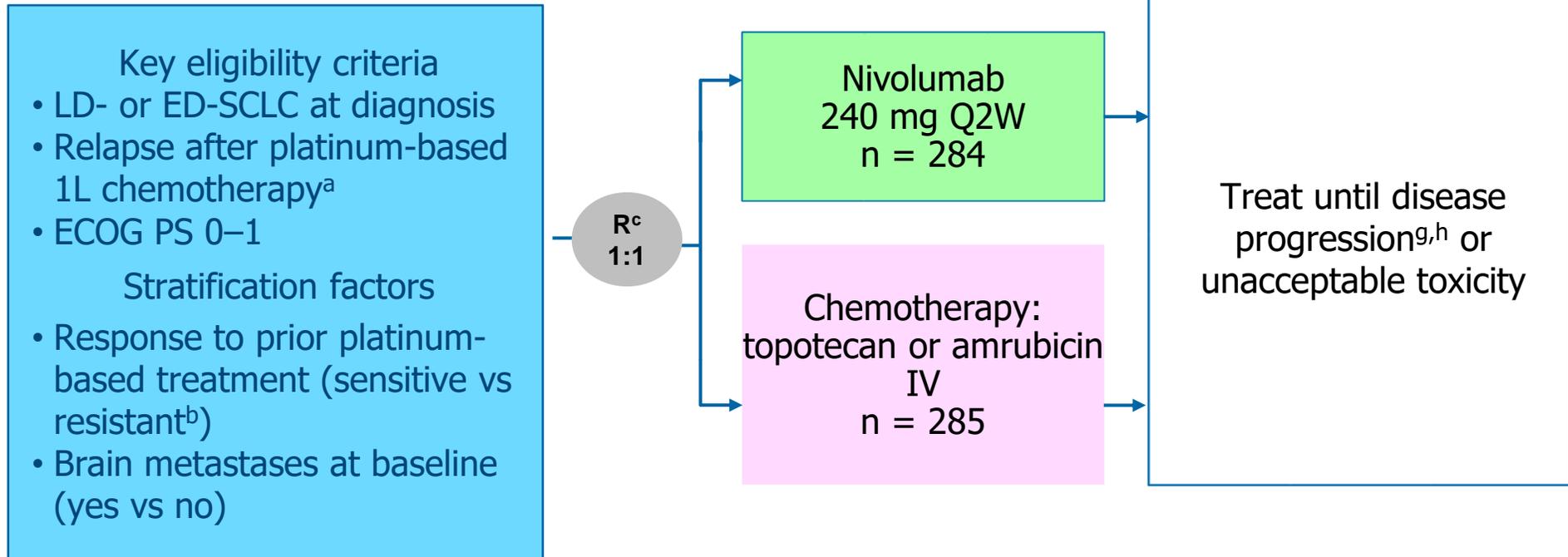
Lancet Oncol 2016;17:1147-1157. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30104-8.



Cisplatin+etoposide+irinotecan had a higher incidence of grade 3/4 AEs than topotecan: leukopenia (80.0% vs 51.1%), anaemia (84.4% vs 27.8%), thrombocytopenia (41.1% vs 27.8%), hyponatremia (16.7% vs 11.1%), diarrhoea (7.8% vs 0%) and febrile neutropenia (31.1% vs 6.7%)

Checkmate 331: Nivolumab vs. Topotecan in second line SCLC

Spigel et al, Ann Oncol 32: doi/10.1016/jannonc.2021.01.071



Primary endpoint: OS

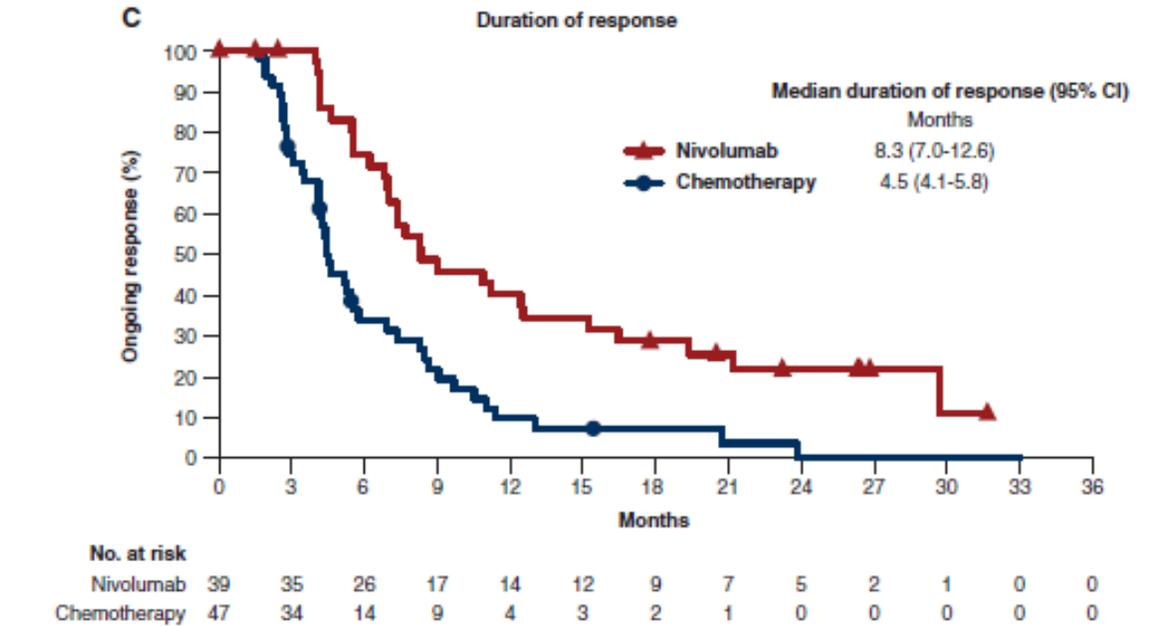
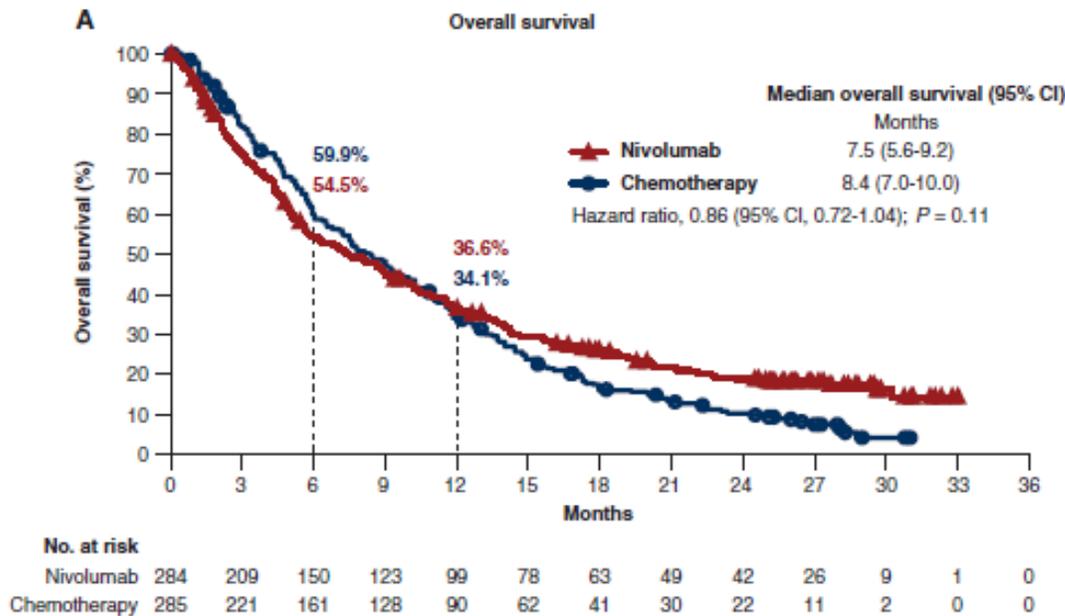
Secondary endpoints: PFS^g and ORR^g (investigator assessed)

Checkmate 331: Nivolumab vs. Topotecan in second line SCLC

Spigel et al, Ann Oncol 32: doi/10.1016/jannonc.2021.01.071

OS Unterschied nicht statistisch signifikant – aber zweifelfrei profitieren ca 10-15 % langfristig von Immuntherapie auch in der 2. Linie bei Immuntherapiefreier Erstlinie

In der Regel keine Option – da Immuntherapie Standard in 1. Linie ist



SCLC Rezidivtherapie bei disseminiertem Progress 01-2023

Therapiefreie Zeit >
12 Monate

Reinduktion

PS 0-1
Therapiefreie Zeit
4 - 12 Monate

Platinhaltige
Kombination

- Cis/Eto/Iri
- Carbo/Pac
- Carbo/Eto

oder

Topotecan

PS 0-1
Therapiefreie Zeit
0- 3Monate

Topotecan

oder

ACO

PS 2

Monotherapie

- Carboplatin
- Paclitaxel
- Etoposid

oder

Best supportive care

Patientenvorstellung: weiblich, 70 Jahre, PS 0, Raucherin
Weitere Therapie und Verlauf:

PET-CT 09.06.2021



Kein mediastinaler LK Befall, Primärtumor und beide NN positiv

Patientenvorstellung: weiblich, 70 Jahre, PS 0, Raucherin

Weitere Therapie und Verlauf:

07/2021 uniportale Video-assistierte Thorakoskopie links, atypische Keilresektion aus dem linken Oberlappen, radikale Lymphadenektomie LK-Station 7

Histologisch schlecht differenziertes, nicht verhornendes adenosquamöses Karzinom mit Infiltration der Pleura visceralis, PDL-1 50% positiv

pT2a, pN0 (0/1), L0, V0, Pn0, G3, R0 (H 17538/21)

08/2021 beidseitige offene abdominale Adrenalektomie,

histologisch Typ eines gering differenzierten, solide wachsenden Adenokarzinom (H 20806/21)

Seit 08-10/2021 Fortführung der Immuntherapie mit Atezolizumab

10/2022 CT-morphologisch kein Anhalt für Tumorprogress,

Patientenvorstellung: weiblich, 70 Jahre, PS 0, Raucherin

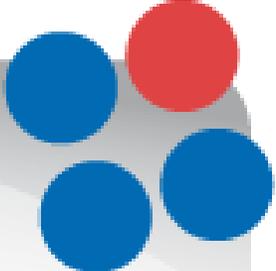
Weitere Therapie und Verlauf:

26.10.2022



Was ist neu?

- Molekulare Klassifikation nach Genexpressionsprofilen
- VLD: OP und adjuvante Chemo + PCI : 5-JÜR >50 %
- LD: simultane CT-RT (hf oder kf) + PCI : 5-JÜR 30 %
- ED: Chemo-Immuntherapie : 3-JÜR 18 %
- Differenziertes Vorgehen bei Patienten mit Hirnfiliae:
Bei 1-3 Hirnfiliae: Option Stereotaxie
Bei asymptomatischen Hirnfiliae: Verzicht auf sofortige Ganzhirn RT
- Differenziertes Vorgehen bei Rezidiv/Progress:
Lokale Therapie bei lokalem Progress prüfen
bei lokaler Therapiemöglichkeit Immuntherapie Erhaltung weiterführen
Platinbasierte Kombination bei sensitivem Relapse



onkopedia

www.onkopedia.com