





seit 350 Jahren ganz weit oben

## Konsolidierende lokale Therapie bei oligomet. NSCLC Neue Ergebnisse der ersten randomisierten Studie (Gomez et al., J Clin Oncol 2019)

## Jürgen Dunst

Professor für Strahlentherapie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Klinikdirektor, Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel

Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study

Daniel R Gomez, George R Blumenschein Jr, J Jack Lee, Mike Hernandez, Rong Ye, D Ross Camidge, Robert C Doebele, Ferdinandos Skoulidis, Laurie E Gaspar, Don L Gibbons, Jose A Karam, Brian D Kavanagh, Chad Tang, Ritsuko Komaki, Alexander V Louie, David A Palma, Anne S Tsao, Boris Sepesi, William N William, Jianjun Zhang, Qiuling Shi, Xin Shelley Wang, Stephen G Swisher\*, John V Heymach\*

#### Summary

Background Evidence from retrospective studies suggests that disease progression after first-line chemotherapy for Lancet Oncol 2016 metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) occurs most often at sites of disease known to exist at baseline. Published Online However, the potential effect of aggressive local consolidative therapy for patients with oligometastatic NSCLC is October 24, 2016 unknown. We aimed to assess the effect of local consolidative therapy on progression-free survival.

Methods In this multicentre, randomised, controlled, phase 2 study, eligible patients from three hospitals had histological confirmation of stage IV NSCLC, three or fewer metastatic disease lesions after first-line systemic therapy, 51470-2045(16)30533-2 an Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of 2 or less, had received standard first-line systemic therapy, and had no disease progression before randomisation. First-line therapy was four or more cycles of authors

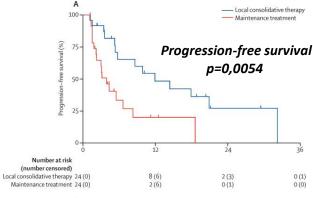
#### **⋺**ዂ்®

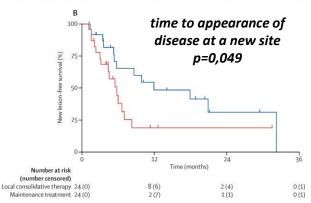
http://dx.doi.org/10.1016/

51470-2045(16)30532-0

#### Rückblick:

Das war die erste Publikation über diese Studie aus dem Jahr 2016. In dieser Studie wurde erstmals ein Vorteil für eine lokale Therapie der Metastasen gezeigt, damals nur im PFS.





#### Daten der Publikation aus 2016:

Signifikanter Vorteil im PFS (primärer Endpunkt):

- medianes PFS 11,9 Monate vs. 3,9 Monate (HR=0,35, p=0,0054)
- 1-Jahres-progressionsfreies Überleben 48% vs. 20%
- Auch neue Metastasen waren signifikant seltener nach lokaler Therapie (Abb. B)

#### Überleben:

- Keine Aussage zum Überleben möglich (Follow-up zu kurz)
- 14 Todesfälle (8 im Arm mit konsolidierender Lokaltherapie, 6 im Arm Erhaltungstherapie)
- Im Arm mit Erhaltungstherapie erhielten 11/17 Pat. mit Progression eine "lokal kurative" Therapie der Metastasen ("cross over")

## Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Gomez et al., I clin Oncol 2019 Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study

Daniel R. Gomez, MD1; Chad Tang, MD1; Jianjun Zhang, MD, PhD1; George R. Blumenschein Jr, MD1; M J. Jack Lee, PhD1; Rong Ye, MS1; David A. Palma, MD, PhD2; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD2; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD2; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD2; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD3; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD3; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD3; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD3; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD3; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, MD, PhD3; Alexander V. Louie, PhD, MSc2; D. Rolling St. David A. Palma, PhD3; Alexander V. Louie, PhD Robert C. Doebele, MD, PhD3; Ferdinandos Skoulidis, MD, PhD1; Laurie E. Gaspar, MD3; James W. W. Jose A. Karam, MD1; Brian D. Kavanagh, MD, MPH3; Anne S. Tsao, MD1; Boris Sepesi, MD1; Stephen wisher, MD1; and John V. Heymach, MD, PhD1



**Daniel Gomez** während seines Vortrags auf dem ASTRO-Kongress im Oktober 2018 in San Antonio

#### **NEU**

Neue Publikation mit Daten zum OS. Die Daten wurden erstmals 2018 auf dem ASTRO-Kongress vorgestellt.

#### **CORRESPONDING AUTHOR**

Daniel R. Gomez, MD, Department of Radiation Oncology, Unit 1422, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1400 Pressler St. Houston, TX 77030-4008; e-mail: gomezd@mskcc.org.

Patienten mit NSCLC Stad. IV Oligometastasiert (max. 3 Herde)



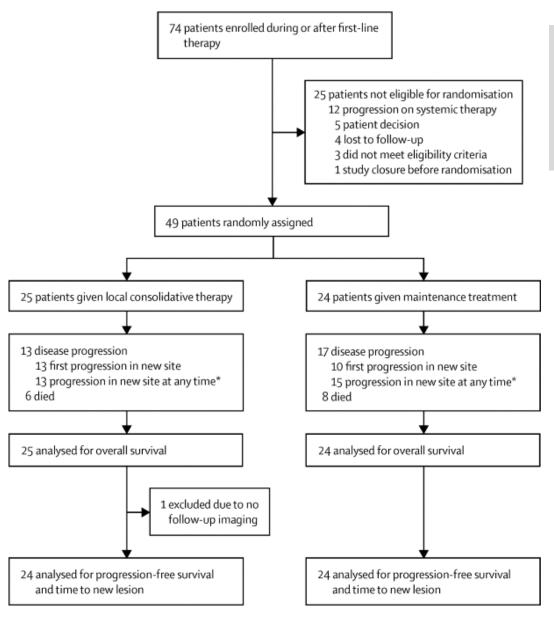
3 Monate Chemotherapie/Systemtherapie ("Platin-Doublette" oder TKI-Inbitor bei EGFR-Mut. oder Crizotinib bei ALK-Mut.) Restaging. Stabile Erkrankung oder PR/CR



Standardbehandlung:
Fortführung der
medikamentösen Therapie
oder Observation

Experimentelle Behandlung:
Lokale Therapie aller sichtbaren
Tumoren/Metastasen mit
Radiotherapie (72%) oder OP (4%) oder
Kombination (24%)

Gomez et al., Lancet Oncol 2016



## Trial profile

# Lokale Therapie bei oligometastasiertem NSCLC

## Studiendesign:

- Rand. Phase-II-Studie
- Multizentrisch mit 3
   Institutionen: MD
   Anderson Cancer Center
   Houston, London/CAN,
   Univ. of Colorado, USA
- Primärer Endpunkt: PFS

<sup>\*</sup>Includes patients who developed a new lesion after their first progression event.

**TABLE 1.** Patient Characteristics

No	(%)	of	Patients	

	No. (%) of Patients			
Characteristic	LCT (n = 25)	No LCT (n = 24)	Total (N = 49)	
Age, years				
Mean ± standard deviation	64 ± 10	63 ± 10	63 ± 10	
Median (range)	63 (43-83)	61 (43-80)	61 (43-83)	
Sex				
Male	12 (48)	10 (42)	22 (45)	
Female	13 (52)	14 (58)	27 (55)	
Ethnicity				
White	20 (80)	18 (75)	38 (78)	
Black	2 (8)	3 (12)	5 (10)	
Hispanic	2 (8)	0 (0)	2 (4)	
Asian	1 (4)	3 (12)	4 (8)	
Tumor histology				
Adenocarcinoma	21 (84)	18 (75)	39 (80)	
Adenosquamous	0 (0)	1 (4)	1 (2)	
NSCLC, NOS	1 (4)	0 (0)	1 (2)	
Poorly differentiated NSCLC, NOS	2 (8)	0 (0)	2 (4)	
SCC	1 (4)	4 (17)	5 (10)	
Sarcomatoid carcinoma	0 (0)	1 (4)	1 (2)	
Timing of metastatic disease				
Metachronous	1 (4)	2 (8)	3 (6)	
Synchronous	24 (96)	22 (92)	46 (94)	
No. of nonregional metastases after initial systemic therapy				
0-1	17 (68)	15 (62)	32 (65)	
2-3	8 (32)	9 (38)	17 (35)	
Response to first-line chemotherapy				
PR/CR	9 (36)	9 (38)	18 (37)	
SD	16 (64)	15 (62)	31 (63)	
CNS metastases				
No	18 (72)	18 (75)	36 (73)	
Yes	7 (28)	6 (25)	13 (27)	
Nodal status				
NO/N1	12 (48)	11 (46)	23 (47)	
N2/N3	13 (52)	13 (54)	26 (53)	
Mutation type				
None	20 (80)	21 (88)	41 (84)	
EGFR	3 (12)	3 (12)	6 (12)	
EML4ALK	2 (8)	0 (0)	2 (4)	

Abbreviations: LCT, local consolidative therapy; NSCLC, non-small-cell lung cancer; NOS, not otherwise specified; SCC, squamous cell

carcinoma; PR, partial response; CR, complete response; SD, stable disease.

## Randomisierte Studie Lokale Therapie bei oligometastasiertem NSCLC

#### **Patientencharakteristika**

Gomez et al., J Clin Oncol 2019

Vergleich von lokaler Therapie der Metastasen (LCT = local consolidation therapy) versus Kontrolle (MT/O = maintenance therapy / observation)

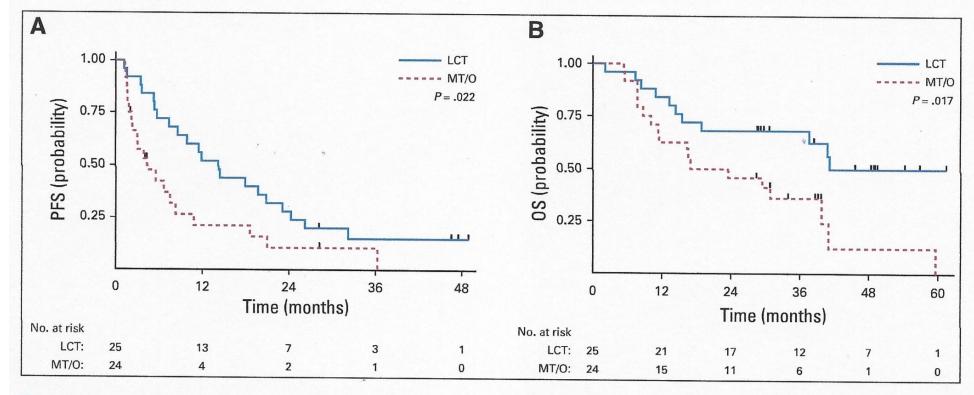


FIG 1. (A) Progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS) in patients given local consolidative therapy (LCT) or maintenance therapy or observation (MT/O) for oligometastatic non–small-cell lung cancer.

Signifikanter Vorteil im PFS durch LCT (wie schon 2016, bestätigt)

NEU: Signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben durch LCT

Gomez et al., J Clin Oncol 2019

**TABLE 2.** Summary of Multivariable Cox Proportional Hazards Model That Includes Treatment Arm, Number of Metastases, and *ALKIEGFR* Alteration

HR	95% CI	P
Ref		
0.46	(0.21 to 0.99)	.048
Ref		
1.50	(0.69 to 3.26)	.310
Ref		
0.15	(0.02 to 1.12)	.065
	Ref 0.46  Ref 1.50	Ref 0.46 (0.21 to 0.99)  Ref 1.50 (0.69 to 3.26)

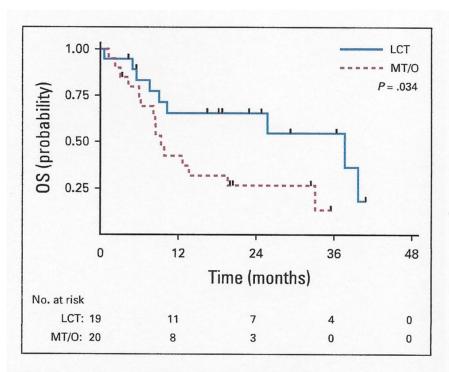
Abbreviations: HR, hazard ratio; MO, maintenance therapy or observation; Ref, reference; LCT, local consolidative therapy.

Lokale Therapie der Metastasen war in multivariater Analyse <u>der</u> Prognosefaktor.

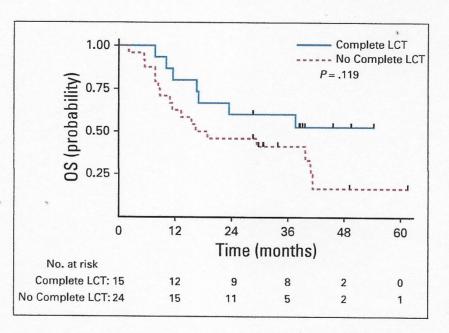
Zahl der Metastasen (1 versus 2-3) und EGFR-Status waren weniger bzw. unbedeutend.

Gomez et al., J Clin Oncol 2019

Zahl der Metastasen (1 versus 2-3) und EGFR-/ALK-Status waren signifikante Prognosefaktoren für OS. In einem multivariaten Modell wurde diese Faktoren und die Therapie (LCT versus MT/O) gegenüber gestellt; LCT war der wichtigste prognostische Faktor.



**FIG 2.** Overall survival (OS) after disease progression among patients originally assigned to local consolidative therapy (LCT) or maintenance therapy or observation (MT/O).



**FIG 3.** Overall survival (OS) from time of progression, for patients who did or did not receive late local consolidation therapy (LCT) for that progression. "Complete" LCT designates radiation therapy or surgery to all active sites of disease at the time of progression.

Nach Erreichen der primären Endpunktes (Progression) konnten Patienten in beiden Armen der Studie individuell weiterbehandelt werden. Von 39 Patienten mit Progression erhielten 15 eine erneute lokale Therapie der Metastasen bei Progression (6 im LCT-Arm, 9 im Kontrollarm der Studie). Patienten mit kompletter LCT (d.h. lokale Therapie aller neuen Herde bei Progression, sog. "späte LCT") hatten ein besseres OS als Patienten ohne LCT.

## **Bewertung aus Sicht der Autoren:**

- Erste randomisierte Studie zur lokalen Therapie von Metastasen bei oligomet.
   NSCLC
- hohe Effektivität der lokalen Therapie
- Hinweis für Effektivität der LCT auch bei erneuter Progression ("late LCT, if feasible")

### Limitationen aus Sicht der Autoren:

- Kleine Patientenzahl
- Phase-II-Design
- Heterogene Therapien (da im Protokoll erlaubt und nicht exakt spezifiziert)

  Persönlicher Hinweis: das war vernünftig, sonst wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen
- Keine Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren (war 2012 bei Beginn der Studie noch kein Standard)

## Persönliche Bewertung:

- Kleine, aber exzellente Studie!
- Überlebensvorteil bei N=49 nachweisbar! (24 bzw. 25 Pat. pro Arm; gibt es ein Medikament, das so etwas kann??)
- Metastasen-Chirurgie ist gut, aber Evidenzlevel II. LCT (hier fast nur Strahlentherapie, wenig OP) erreicht mit dieser Studie Evidenzlevel I.
- "Späte LCT" scheint ebenfalls wirksam zu sein (ABER: diese Aussage kritisch betrachten, da dies nicht Teil der Studie war); wenn sich das bestätigen sollte, wäre ein lokale (Strahlen-)Therapie generell (auch bei späteren Progressionen) sinnvoll.

#### Was noch beachtenswert ist:

• In der ersten Publikation 2016 wurde ein Unterschied im Auftreten neuer Metastasen gefunden (s. Folie 2, "time to appearance of disease at a new site"); das wurde in der jetzigen Analyse nicht bestätigt. Diese Studie gibt also <u>keinen Hinweis auf mögliche abscopale Effekte</u> der lokalen Therapie (was man 2016 hätte spekulieren können).

## Nachträge

(aus Publikation 2016)

## Lokale Therapie bei oligometastasiertem NSCLC

### Einschlusskriterien:

- Oligomet. NSCLC mit max. 3 Metastasen (mediastinaler LK-Befall galt als 1 Metastasen-Ort)
- EGOG 0-2
- stabile Erkrankung nach First-line-Systemtherapie (Restaging nach 3 Monaten).
   First-line-Therapie konnte sein:
  - mind. 4 Zyklen Platin-Doublette oder
  - mind. 3 Monate Erlotinib oder anderer EGFR-Inhibitor bei Tumoren mit EGFR-Mut.
  - mind. 3 Monate Crizotinib bei Tumoren mit ALK-Re-Arrangement

#### Bei Erfüllen der Einschlusskriterien:

#### Randomisation in entweder

- Lokale ablative Therapie mit RT oder OP oder Kombi. (ggf. + Erhaltungstherapie)
   oder
- Erhaltungs-Systemtherapie bzw. Observation

## Lokale Therapie bei oligometastasiertem NSCLC Therapieverfahren in beiden Armen

	N (%)
Arm 1: Konsolidierende lokale Therapie (LCT)	
<ul> <li>hypofraktionierte RT oder stereotaktische RT</li> </ul>	12 (48%)
OP plus RT	6 (24%)
<ul> <li>Radiochemotherapie</li> </ul>	2 ( 8%)
<ul> <li>hypofraktionierte RT + Radiochemotherapie</li> </ul>	3 (12%)
• nur OP	1 ( 4%)
Keine lokale Therapie	1 ( 4%)
• zusätzlich Fortführung der Systemtherapie	5 (20%)
Arm 2: Erhaltungstherapie (MT/O)	
<ul> <li>Pemetrexed</li> </ul>	16 (67%)
• Erlotinib	2 ( 8%)
• Afatinib	1 ( 4%)
<ul> <li>Bevacizumab</li> </ul>	1 ( 4%)
<ul> <li>Observation</li> </ul>	4 (17%)

## Lokale Therapie bei oligometastasiertem NSCLC SAEs (severe adverse events)

	Grad 3 Tox. N (%)	Grad 4 Tox. N (%)
<ul> <li>Arm 1: Konsolidierende lokale Therapie davon</li> <li>Ösophagitis</li> <li>Anämie (nach RT der Milz), Transfusion nötig</li> <li>Pneumothorax nach Rippenfraktur (17 Monate nach ablativer RT eines Lungenherdes)</li> <li>Gallenkolik bei Gallensteinen (kein Zusammenhang mit Therapie)</li> </ul>	5 (20%) 2 (8%) 1 (4%) 1 (4%) 1 (4%)	0
Arm 2: Erhaltungstherapie  davon  • Fatigue  • Anämie	2 (8%) 1 (4%) 1 (4%)	0

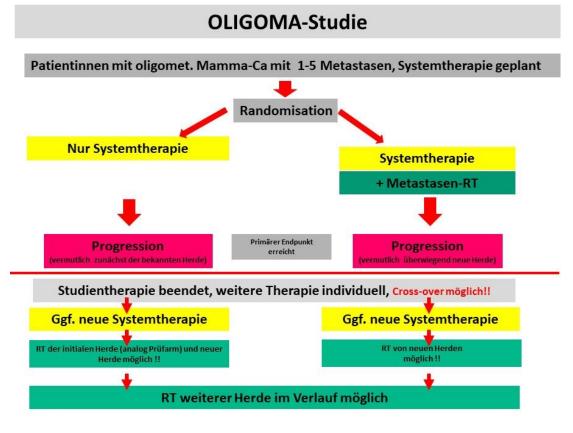
Fazit: Gute Verträglichkeit der Therapie Gomez et al., Lancet Oncol 2016

## Nachtrag in eigener Sache

Wir haben eine Förderung der Deutschen Krebshilfe für eine ähnliche Studie beim oligometastasierten Mamma-Ca erhalten (OLIGOMA-Studie). Die Rekrutierung für diese Studie soll demnächst (ca. 10/2019) starten. Die Zahl der Prüfzentren ist auf 50 limitiert.

OLIGOMA ist nach unserem Kenntnisstand aktuell die weltweit größte Studie zu dieser Frage. Besonderheiten sind:

- Oligometastasierung bedeutet bis zu 5 Metastasen.
- Eingeschlossen werden können Patientinnen mit 1st, 2nd oder 3rd-line Systemtherapie (unabhängig davon, welche Medikamente gegeben werden; die medikamentöse Therapie muss aber vor Randomisation spezifiziert werden).
- Lokale Therapie ist immer nur Strahlentherapie (andere Verfahren wie OP oder ablative Methoden sind nicht erlaubt).

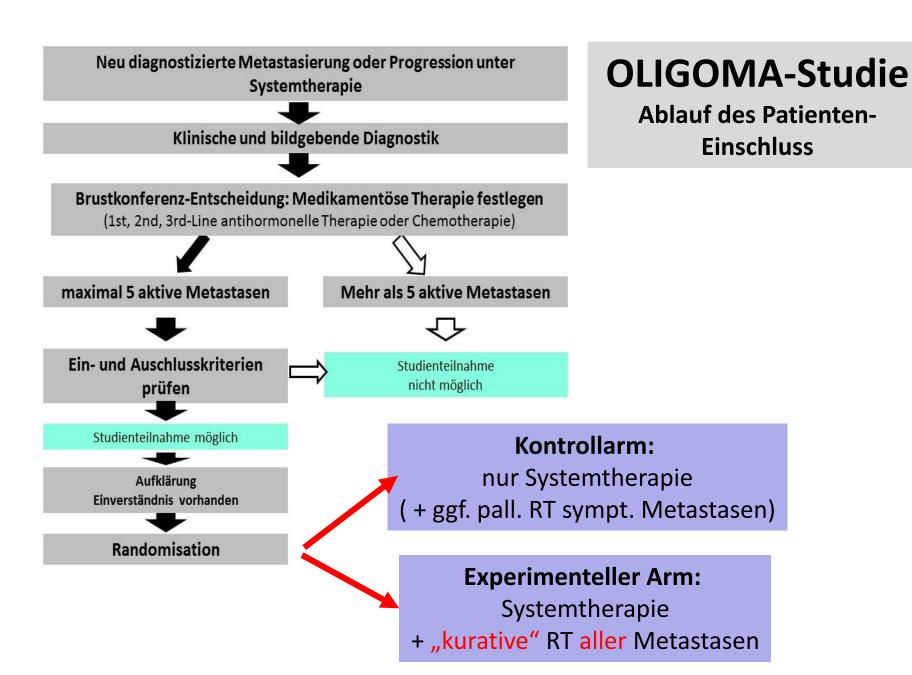


Auch wenn Sie an OLIGOMA nicht teilnehmen, bitte ich, folgendes zu beachten:

- Sie sollten dennoch in Brustkonferenzen auf diese Studie aufmerksam machen, um für das Thema zu sensibilisieren.
- Sie können ggf. Patientinnen anbieten, die Studienteilnahme über ein Prüfzentrum in Ihrer Nähe zu arrangieren (für weitere Infos dazu stehen wir zur Verfügung).

Warum sollte man das tun und was hat man davon??

Alle Patientinnen k\u00f6nnen bei Progression eine LCT erhalten (sog. "sp\u00e4te LCT", wie in der Studie von Gomez et al.). Das
gilt f\u00fcr alle Patientinnen im Kontrollarm und auch f\u00fcr Patienten im RT-Arm bei Progression. Diese sp\u00e4te LCT ist dann
nicht mehr Teil der Studie und kann und sollte daher bei Ihnen durchgef\u00fchrt werden. Wir gehen davon aus, dass die
Studienteilnahme die Indikation f\u00fcr sp\u00e4te LCT f\u00f6rdern wird (und Patientinnen in der Studie diese Therapie dann auch
w\u00fcnschen).



## **OLIGOMA-Studie**

## Strahlentherapie

- Bestrahlung aller Metastasen (bis zu 5, jede Metastase ist ein CTV)
- Empfohlene Bestrahlungs-Regime (nach institutionellem Standard):
  - vorzugsweise Radiochirurgie (z.B. 1x 25-30Gy, 3x 10Gy, 5x 8-10Gy)\*
  - alternativ hypofraktionierte IGRT (z.B. 5x 7-8Gy)
  - ausnahmsweise 3D-CRT/IMRT (z.B. 15x 3Gy, 20x 2,5Gy, 28x 1,8Gy)

#### **Biometrie**

- Hypothese: Verlängerung des PFS von 12 auf 16 Monate
- 564 Patientinnen (282 pro Arm)
- Rekrutierungszeitraum 3 Jahre = 16 Patientinnen/Monat

<sup>\*</sup> Prüfzentren, die diese Therapien noch nicht auf adäquatem Niveau anbieten können, sollen mit einem dafür qualifizierten anderen Prüfzentrum zusammen arbeiten.