Clinical Evidence and State of the Art Pneumologie und Sarkome

Torsten Gerriet Bum, Berlin und Michael Hauptmann, Neuruppin
Sylke Zeißig, Würzburg und Peter Hohenberger, Mannheim

Next generation clinical evidence – klinische Evidenz aus
versorgungsnahen Daten der Krebsregister

9. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2022

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

• Einschlusskriterien:

- ✓ Tumorentität nach ICD-10 bzw. Morphologie nach ICD-O-3
- ✓ Diagnosedatum 2000-2020

475.007 Pat.

• Ausschlusskriterien:

∅ Geschlecht unbekannt:	62 Pat.
∅ Diagnosedatum fehlt:	0 Pat.
∅ Geburtsdatum fehlt:	180 Pat.
∅ ICD 10 fehlt:	102 Pat.
∅ Behavior Code 0, 1, 2, 6, 9:	27.361 Pat.
∅ unter 18 Jährige:	35 Pat.
∅ Doubletten:	11.558 Pat.

-42.580 Pat.

Bereinigter Datensatz: 432.427 Pat.

Best-Stadium fehlend oder 0: 208.843 Pat.
Fehlende Chemotherapie-daten: 187.565 Pat.

Anm.: Differenz kleiner, da
Ausschluss mancher Personen
wegen mehrerer Kriterien

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Anteil Erstdiagnosen nach Geschlecht (N = 432.427, Zeitraum 2000-2020)

Jahr	Männer	% Männer	Frauen	% Frauen	Gesamt
2000	5.675	77,4%	1.653	22,6%	7.328
2001	6.095	78,1%	1.707	21,9%	7.802
2002	6.432	76,8%	1.945	23,2%	8.377
2003	6.726	75,8%	2.152	24,2%	8.878
2004	7.108	74,7%	2.405	25,3%	9.513
2005	7.523	73,9%	2.657	26,1%	10.180
2006	13.237	72,3%	5.067	27,7%	18.304
2007	13.725	70,7%	5.686	29,3%	19.411
2008	14.122	70,2%	5.998	29,8%	20.120
2009	15.029	69,2%	6.678	30,8%	21.707
2010	15.168	68,5%	6.990	31,5%	22.158
2011	15.619	67,8%	7.415	32,2%	23.034
2012	15.819	66,7%	7.903	33,3%	23.722
2013	15.812	66,0%	8.145	34,0%	23.957
2014	16.254	64,7%	8.870	35,3%	25.124
2015	17.569	63,9%	9.920	36,1%	27.489
2016	18.926	63,0%	11.133	37,0%	30.059
2017	19.522	62,0%	11.962	38,0%	31.484
2018	22.158	61,6%	13.832	38,4%	35.990
2019	23.059	60,2%	15.224	39,8%	38.283
2020	12.044	61,7%	7.463	38,3%	19.507

Anm.: 2020 unvollständig

weitere Zunahme des Anteils an Frauen, aktuell rund 40% aller Erstdiagnosen

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Anzahl Erstdiagnosen nach Geschlecht (N = 294.642, Zeitraum 2006-2018)

	Lower End-point	Upper End-point	Annual Percent Change	P-Wert
Männer	2006	2012	+3,2% (2,4%-3,9%)	<0,001
	2012	2018	-0,1% (-0,8%-0,7%)	0,835
Frauen	2006	2014	+6,8% (6,1%-7,6%)	<0,001
	2014	2018	+2,1% (0,1%-4,1%)	0,038

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-mittleres Diagnosealter nach Geschlecht (N = 432.427, Zeitraum 2000-2020)

	Anzahl	Prozent
Männer	287.622	66,5%
Frauen	144.805	33,5%

Aktuelle Auswertung – Lungenzkarzinom

-Anzahl Diagnosen nach 5-Jahres-Alterskohorten und Geschlecht
(N = 432.427, Zeitraum 2000-2020)

	Männer	Frauen
Mittelwert	68,3 Jahre	66,9 Jahre
Median	68,9 Jahre	67,4 Jahre

Geschlecht
■ Männer
■ Frauen

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Anteil ECOG-Grade 0-4 (Leistungszustand) bei Erstdiagnose pro Jahr
(N = 75.168, Zeitraum 2000-2020)

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Histologieverteilung nach Geschlecht und Jahr (N = 223.584, Zeitraum 2000-2020)

	Anzahl	Prozent
Männer	152.172	68,1%
Frauen	71.412	31,9%

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Stadienverteilung alle Pat. und nach Geschlecht (Best Stadium, Zeitraum 2000-2020)

Stadium	Alle	% Alle	Männer	% Männer	Frauen	% Frauen
I	34.606	15,5%	22.590	14,8%	12.016	16,8%
II	18.538	8,2%	13.090	8,6%	5.448	7,7%
III	56.946	25,5%	39.993	26,3%	16.953	23,7%
IV	113.494	50,8%	76.499	50,3%	36.995	51,8%
Gesamt	223.584		152.172		71.412	
Unbekannt	208.843	48,3%*	135.450	47,1%	73.393	50,7%
Gesamt	432.423		287.622		144.805	

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 1: externe, populationsbezogene Validierung des UICC-Stagingsystems

Figure 2. Overall survival by clinical stage according to the seventh edition (A) and the proposed eighth edition (B) groupings using the entire database available for the eighth edition. MST, median survival time. Survival is weighted by type of database submission: registry versus other.

Goldstraw P et al. J Thor Oncol 2015; 11: 39-51

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 1: externe, populationsbezogene Validierung des UICC-Stagingsystems

Stadium	Deaths / N		Medianes Gesamtüberleben		2-Jahres-Gesamtüberleben		
	UICC 8	IASLC 2015	ADT 2022	IASLC 2015	ADT 2022	IASLC 2015	ADT 2022
IA1		68 / 781	25 / 153	NR	NR	97%	81%
IA2		505 / 3105	97 / 669	NR	NR	94%	81%
IA3		546 / 2417	88 / 509	NR	NR	90%	77%
IB		560 / 1928	132 / 633	NR	NR	87%	74%
IIA		215 / 585	76 / 320	NR	NR	79%	71%
IIB		605 / 1453	356 / 1.175	66,0	NR	72%	61%
IIIA		2052 / 3200	749 / 2.025	29,3	NR	55%	54%
IIIB		1551 / 2140	828 / 1.921	19,0	22,4	44%	48%
IIIC		831 / 986	417 / 789	12,6	14,5	24%	36%
IVA		336 / 484	3.197 / 5.441	11,5	10,9	23%	32%
IVB		328 / 398	4.113 / 5.843	6,0	5,6	10%	21%
Total		7.597 / 17.477	10.078 / 19.448				

Goldstraw P et al.
J Thor Oncol 2015
11: 39-51

ADT-Abfrage 2022

IASLC 2015: Zeitraum 1999-2010; zentrumsbasiert, hoher Anteil an operierten und asiatischen Pat.

ADT 2022: Zeitraum 2018/9; populationsbezogene Daten, Therapiedaten z.T. nicht vollständig

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 1: externe, populationsbezogene Validierung des UICC-Stagingsystems

Stage	T	N	M	Anzahl	%
IIIA	T1a	N2	M0	25	1.4
	T1b	N2	M0		
	T1c	N2	M0		
	T2a	N2	M0		
	T2b	N2	M0		
	T3	N1	M0		
	T4	N0	M0		
	T4	N1	M0		
IIIB	T1a	N3	M0	502	28.6
	T1b	N3	M0		
	T1c	N3	M0		
	T2a	N3	M0		
	T2b	N3	M0		
	T3	N2	M0		
	T4	N2	M0		
IIIC	T3	N3	M0	250	32.4
	T4	N3	M0		
				945	53.9
				521	67.6

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 2: Pathway-Mapping

Beispiel anhand
der ADT-Daten 2018/9:

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 3: populationsbezogene Beobachtungsstudien

NSCLC im klinischen Stadium IIIA – Überleben nach Therapieart

Therapie — CT/RT — none — OP — OP + CT/RT

	0	10	20	30	40	50	60
CT/RT	542	367	221	133	105	92	81
keine	513	277	149	99	72	62	53
nur OP	131	100	82	66	59	52	44
OP+CT/RT	164	140	110	94	86	81	65

SEER-Daten 2003-2006; N = 24.456

ADT-Daten 2003-2006; N = 1.350

Hancock J et al. Ann Thorac Surg 2014; 98: 424-432

ADT 2022

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 4: Phase 4-Studien/Kontrollarme mit Krebsregisterdaten

Auf der Basis der ADT-Daten
am Beispiel von:

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

Scott J. Antonia, M.D., Ph.D., Augusto Villegas, M.D., Davey Daniel, M.D., David Vicente, M.D., Shuji Murakami, M.D., Rina Hui, Ph.D., Takashi Yokoi, M.D., Ph.D., Alberto Chiappori, M.D., Ki H. Lee, M.D., Ph.D., Maïke de Wit, M.D., Ph.D., Byoung C. Cho, M.D., Ph.D., Maryam Bourhaba, M.D., et al., for the PACIFIC Investigators[‡]

Article Figures/Media

Metrics

November 16, 2017

N Engl J Med 2017; 377:1919-1929

DOI: 10.1056/NEJMoa1709937

Chinese Translation 中文翻译

24 References 2154 Citing Articles Letters

NSCLC
klinisches Stadium 3

Simultane
Radiochemotherapie

Anti-PD-L1 Antikörper
Durvalumab

Placebo

Primäre Endpunkte:
-Progressionsfreies Überleben (PFS)
-Gesamtüberleben (OS)

	Anzahl Patienten	Alter Median (Jahre)	Alter Range (Jahre)	Männer	Frauen	IIIA	IIIB	RCT: andere ADT: IIIC	Plattenepithel-Karzinom	Nicht-Plattenepithel-Karzinom
Antonia et al. 2017 (Zeitraum: 5/2014-4/2016; UICC 7)										
Durvalumab	476	64	31-84	334 (70 %)	142 (30 %)	252 (53 %)	212 (44 %)	12 (3 %)	224 (47 %)	252 (53 %)
Placebo	237	64	23-90	166 (70 %)	71 (30 %)	125 (53 %)	107 (45 %)	5 (2 %)	102 (43 %)	135 (57 %)
ADT 2022 (Zeitraum: 8/2018-12/2020; UICC 8)										
Durvalumab	197	65	33-87	136 (69 %)	61 (31 %)	56 (28 %)	102 (52 %)	39 (20 %)	92 (47 %)	105 (53 %)
Kontrollarm	88	66	43-83	60 (68 %)	28 (32 %)	23 (26 %)	43 (49 %)	22(25 %)	44 (50 %)	44 (50 %)

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 4: Phase 4-Studien/Kontrollarme mit Krebsregisterdaten

Primärer Endpunkt:
-progr.-freies Überleben (PFS)

No. at Risk

Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

Antonia SJ et al. N Engl J Med 2017; 377:1919-29

Arbeitsgemeinschaft
Deutscher Tumorzentren

Aktuelle Auswertung – Lungenkarzinom

-Vision 4: Phase 4-Studien/Kontrollarme mit Krebsregisterdaten

Primärer Endpunkt:
-Gesamtüberleben (OS)

	No. of events/ total no. of patients (%)	Median OS (95% CI) months	12-month OS rate (95% CI) %	24-month OS rate (95% CI) %	36-month OS rate (95% CI) %
Durvalumab	210/476 (44.1)	NR (38.4–NR)	83.1 (79.4–86.2)	66.3 (61.8–70.4)	57.0 (52.3–61.4)
Placebo	134/237 (56.5)	29.1 (22.1–35.1)	74.6 (68.5–79.7)	55.3 (48.6–61.4)	43.5 (37.0–49.9)

RCT

Durvalumab	41/197 (20,8)	NR	83,8 (78,0-90,0)	69,2 (60,8-78,9)	-
Placebo	36/88 (40,9)	13,7 (9,8-inf)	55,6 (44,0-69,4)	48,1 (36,5-63,4)	-

ADT

No. at risk	0	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Durvalumab	476	464	431	415	385	364	343	319	298	289	274	263	205	132	73	33	7	0	0	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	79	49	25	13	5	1	0	0

Gray JE et al. J Thorac Oncol 2019; 15: 288-293

Fazit – Lungenkarzinom

Epidemiologie

- Trend mit zunehmend älteren Patienten setzt sich fort
- zunehmend mehr Frauen
- weiterhin Stadium IV führend bei Erstdiagnose, Stadien-Shift hin zu kurablen Stadien hoffentlich bald durch Etablierung von Low dose CT-Lungenkrebs-Screening in Deutschland

Next Generation Clinical Evidence – Potenziale der ADT

- seltene Lungenkarzinome
- populationsbezogene Validierung des UICC-Stagingsystems
- Pathway-Mapping
- populationsbezogene Beobachtungsstudien
- Phase 4-Studien/Kontrollarme mit Krebsregisterdaten

Es gibt noch viel für uns zu tun, schon jetzt aber *vielen Dank* für Ihre tolle Unterstützung bei der Tumordokumentation!!!

Herzlichen Dank

Dr. Torsten Gerriet Blum

Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Klinik für Pneumologie
torsten-gerriet.blum@helios-gesundheit.de

Aleksandra Graw

*Fachbereich Klinische Auswertungsstelle
Landeskrebsregister NRW*

Prof. Dr. Michael Hauptmann

*Institut für Biometrie und Registerforschung
Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane - Campus Neuruppin*

Luca Caramenti

*Institut für Biometrie und Registerforschung
Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane - Campus Neuruppin*

Sarkome: Datengrundlage

- Beteiligte Einrichtungen, die Sarkomdaten lieferten
 - 2020 : 17 Register
 - 2022: 23 Register
- Anzahl Sarkomdaten der Bundesqualitätskonferenzen
 - 2020 : ca. 31.000 Datensätze
 - 2022: ca. 69.000 Datensätze
- Verschiedene Histologische Subtypen wurden gemäß der WHO-Definition 2020 in 23 Histologische Gruppen zusammengefasst

Sarkome nach Histologiegruppen (2000-2020)

N=62.063

Altersverteilung in häufigen Histologiegruppen (2000-2020)

■ 39- ■ 40-64 ■ 65-74 ■ 75+

Arbeitsgemeinschaft
Deutscher Tumorzentren
Nr. 22

Chemotherapie bei hochmalignen Weichgewebesarkomen

■ S3-LL Adulte Weichgewebesarkome (WGS), 2022:

5.85.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko (> 5cm, tiefsitzend, G2/3) und chemosensiblen Subtyp kann unabhängig von der Lokalisation eine neoadjuvante Chemotherapie angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	[192] Gesamtüberleben (Median Follow-up: 7,3 Jahre) DFS (Median Follow-up: 7,3 Jahre)
	Starker Konsens

5.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie sein.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate	[383] Gesamtüberleben (Median Follow-up: 12,3 Monate) DFS (Median Follow-up: 12,3 Monate)
	Starker Konsens

5.88.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko (> 5cm, tiefsitzend, G2/3) und chemosensiblen Subtyp kann unabhängig von der Lokalisation eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

5.89.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Chemotherapie sollte eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie sein.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate	[390-400] Gesamtüberleben (Follow-up: 8,1-96 Monate) DFS (Follow-up: 8,1-84 Monate)
	Starker Konsens

- Untersuchte Fragestellung: Anteil WGS mit neoadjuvanter Chemotherapie, stratifiziert nach Tumorstadium, Alter bei Diagnosestellung und Substanz (Anthrazyklin ja/nein/unbekannt)
- Operationalisierung:
 - Hohes Rezidivrisiko: UICC II und III, Grading 2 bis 4
 - Chemosensibler Subtyp: Histologische Subtypisierung nicht abschließend validiert

Chemosensitive Histologien

Aus: S3 Leitlinie Weichgewebesarkome

Tabelle 12: Sarkomsubgruppen, die als Chemotherapie-empfindlich gelten

Sarkomgruppe	Sarkomsubtyp	ICDO-Code	Bemerkungen
Gefäßtumoren	Epitheloides Hämangioendotheliom	9133/3	Keine Standard-Chemotherapie
	Angiosarkom	9120/3	Doxorubicin-basiert, Taxane
Gastrointestinale Stromatumoren	GIST Exon 11	8936/3	Abhängig v. Mutation, Imatinib, Sunitinib
Nervenscheidentumoren	MPNST	9540/3	Doxorubicin-basiert
	Maligner Triton Tumor	9561/3	analog pädiatrischem RMS-Protokoll
Tumoren unklarer Differenzierung	Synovialsarkom	9040/3	Doxorubicin-basiert + Ifosfamid
	Epitheloides Sarkom	8804/3	Keine Standard-Chemotherp., Tazemetostat
	Extraskeletales myxoides Chondrosarkom	9231/3	Keine Standard-Chemotherapie
	Extraskeletales Ewing Sarkom	9364/3	Analog ossäres Ewing-Sarkom
	Desmopl. klein-/rundzelliger TU (DSRCT)	8806/3	Keine Standard-Chemotherapie
	Undifferenzierte oder NOS Sarkome	Undifferenziertes Spindelzell-Sa, NOS	8801/3
Adipozytäre Sarkome	Dedifferenziertes Liposarkom	8858/3	Doxorubicin-basiert
	Myxoides Liposarkom	8852/3	Doxorubicin-basiert, Trabectedin
	Pleomorphes Liposarkom	8854/3	Doxorubicin-basiert
Fibro- myofibroblastische Sarkome	Maligne solitäre fibröse Tumoren (SFT)	8815/3	Keine Standard-Chemotherapie
	Adultes Fibrosarkom	8810/3	Abzugrenzen vom infantilen Fibrosarkom, hier NTRK-Fusion häufig, dann Larotrectinib
	Myxofibrosarkom	8811/3	Doxorubicin-basiert
Tumoren der glatten Muskulatur	Leiomyosarkom	8890/3	Doxorubicin-basiert
Tumoren mit skelettmuskulärer Differenzierung	Embryonales o pleomorphes Rhabdomyosarkom	8910/3	analog pädiatrischem RMS-Protokoll

Perioperative Chemotherapien bei Weichgewebesarkomen

Anteil Anthrazyklinbasierter Therapie

Einschlusskriterien:

- Hochmaligne WGS
- Substanzangabe vorhanden
- Angabe von OP- und Chemotherapie-Datum oder Datum des Beginns der Chemotherapie

n=1002

Adjuvant chemotherapierte hochmaligne WGS nach UICC-Stadien

Adjuvant, alle Stadien

Adjuvant, Stadium II und III

Therapieunterschiede bei älteren Patienten?

- Auswertung der häufigsten Subgruppen mit Chemotherapie, 'high grade' Weichgewebesarkom
- Auswahl der Subgruppen von Patienten 50 -60, 60 bis 70 und älter
- Plausible Daten hinsichtlich des Anteils anthrazyklinbasierter Therapien, die bei älteren Patienten weniger häufig eingesetzt werden.

Hochmaligne WGS: Anzahl der Chemotherapiemeldungen vor/nach 2016

- Auswertung der der Anzahl der Chemotherapien bei ‚high grade‘ Weichgewebesarkomen
- Der deutliche Anstieg der Anzahl der Meldungen vor und nach 2016 weist auf die Dynamik der Meldungen und damit auch der Auswertungen hin

Therapiemeldungen (CT/OP) aus 20 Registern im Zeitverlauf

Fazit

- Verteilung histologischer Gruppen und Altersverteilung plausibel
- Fallzahlen bei Subgruppenanalysen klein und nicht abschließend validiert
- Auswertungsergebnisse zur Chemotherapie sehr wahrscheinlich abhängig von der Anzahl der Meldungen und Vollständigkeit der Datenübermittlung aus den einzelnen Krebsregistern
- Trotz Limitationen bei Stadiengruppierung, Subtypisierung und Meldevollständigkeit sind sinnvolle Analysen möglich.
- Positiver Trend mit zunehmender Vollständigkeit der Daten
- Wichtiges Monitoring -Tool für die Adhärenz zu Leitlinienempfehlungen

Herzlichen Dank

Prof. Dr. Peter Hohenberger

Prof. Dr. Jens Jakob

*Sarkom-Zentrum am Mannheim Cancer Center,
Universitätsmedizin Mannheim*

Prof. Dr. Bernd Kasper

*Sarkom-Zentrum am Mannheim Cancer Center,
Universitätsmedizin Mannheim*

Prof. Dr. Sylke Zeißig

*Bayerisches Krebsregister (Regionalzentrum
Würzburg, LGL), Universität Würzburg*

Dr. Katharina Emrich

Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH

PD Dr. Christina Justenhoven

Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH

Fabian Reinwald

Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH

Simone Sehlhoff

Krebsregister Nordrhein-Westfalen

Arbeitsgemeinschaft
Deutscher Tumorzentren