

Nieuwe ontwikkelingen

Anne Breugom, longarts, UMC Utrecht
Jaarbijeenkomst longkanker, Meander Medisch Centrum
9 november 2024



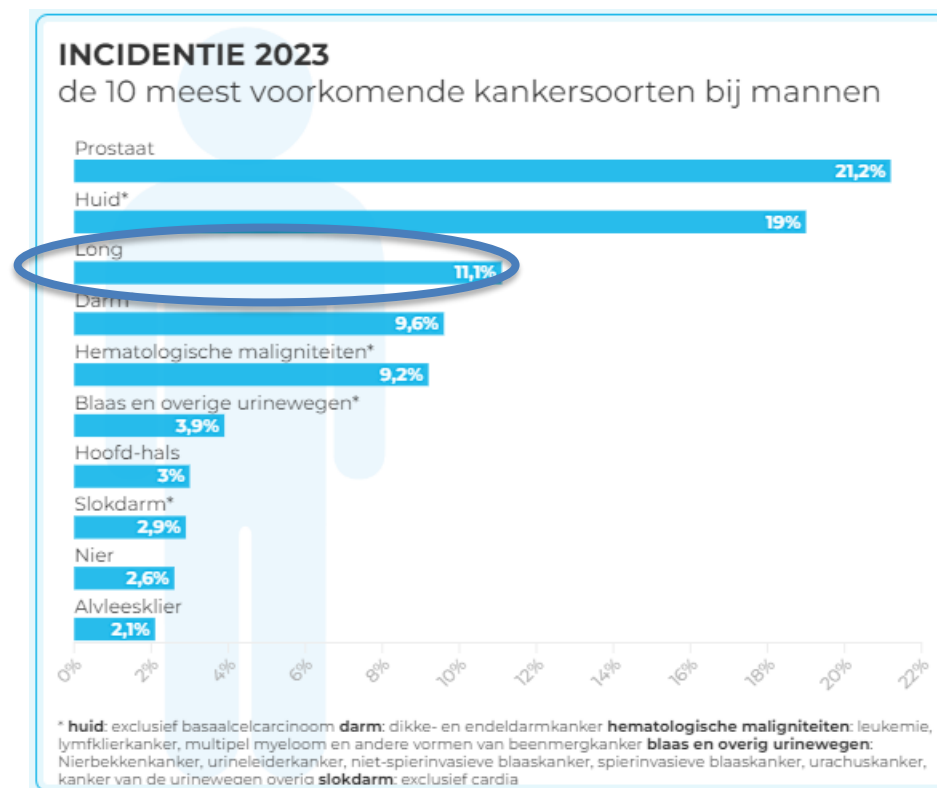
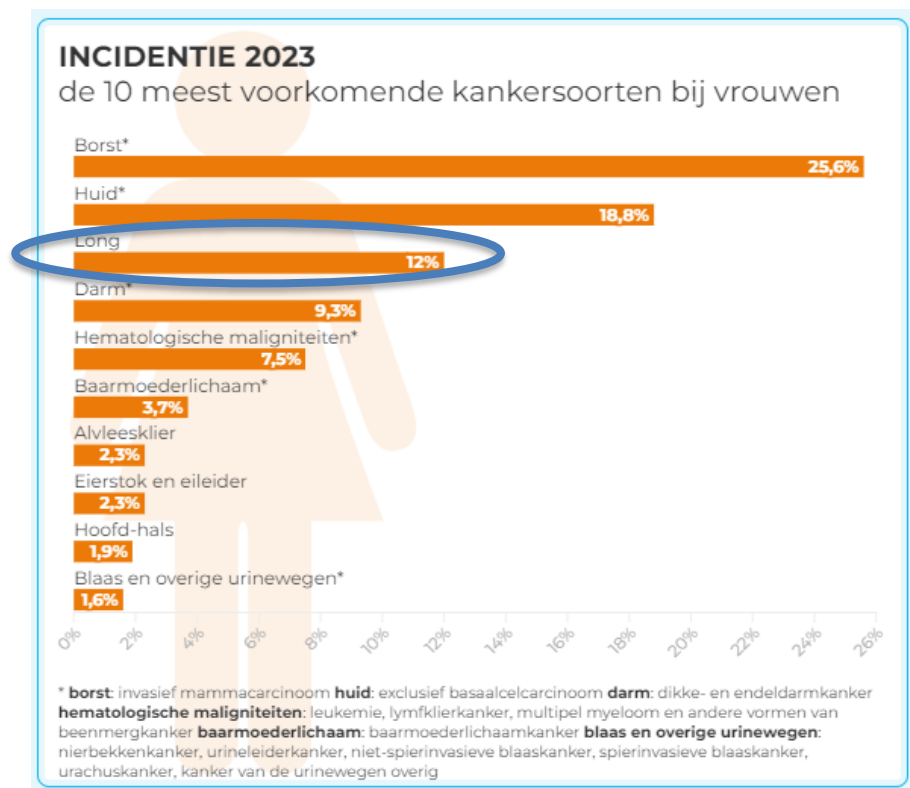
Inhoudsopgave

- Introductie
- Niet-kleincellig longkanker stadium I
- Niet-kleincellig longkanker stadium II
- Niet-kleincellig longkanker stadium III
- Niet-kleincellig longkanker stadium IV
- Mutaties en doelgerichte behandeling
- Kleincellig longkanker
- Regionale samenwerking
- Shared-decision – samen beslissen
- Toekomst

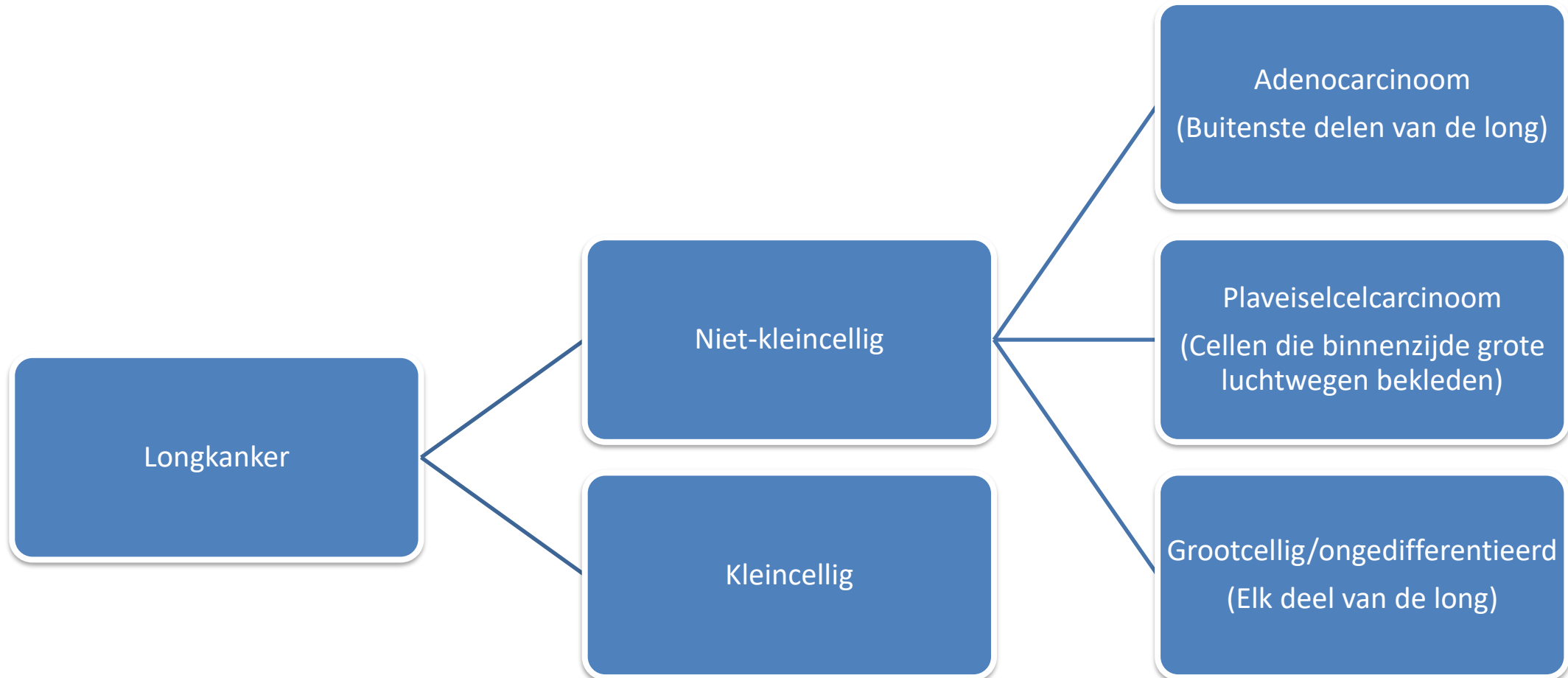


Introductie - enkele cijfers over longkanker

- Ruim 14.500 mensen per jaar diagnose longkanker in NL
- 3^e meest voorkomende kankersoort in Nederland

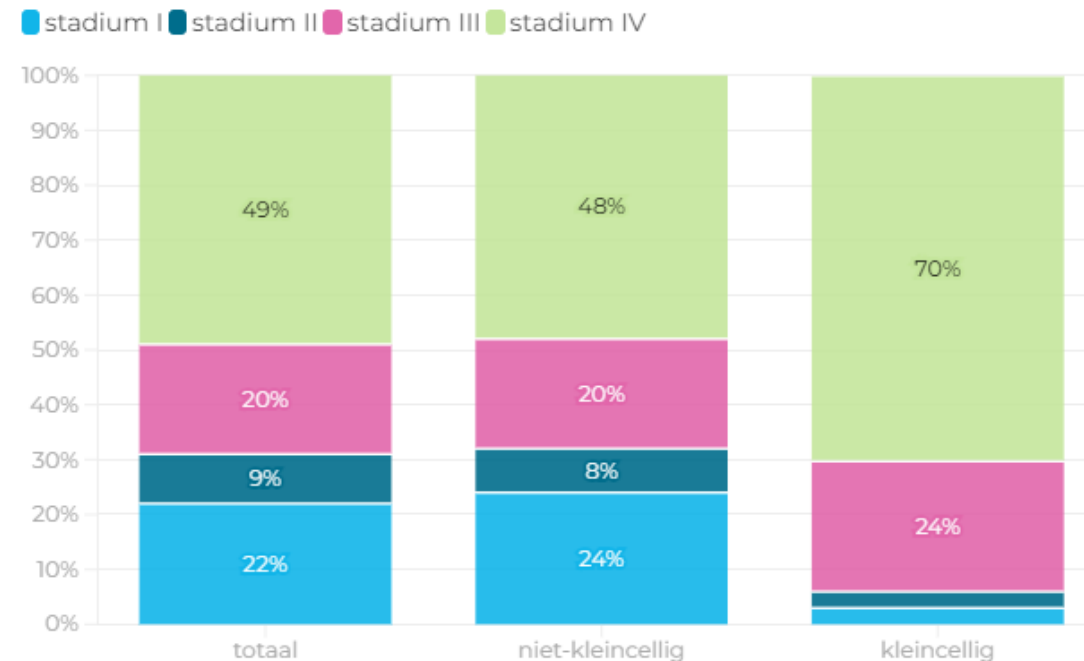


Introductie - soorten longkanker



Stadiumverdeling longkanker

- Bijna de helft van de patiënten met niet-kleincellig longkanker heeft uitzaaiingen op het moment van diagnose
- Bij kleincellig longkanker is dit zelfs 70%

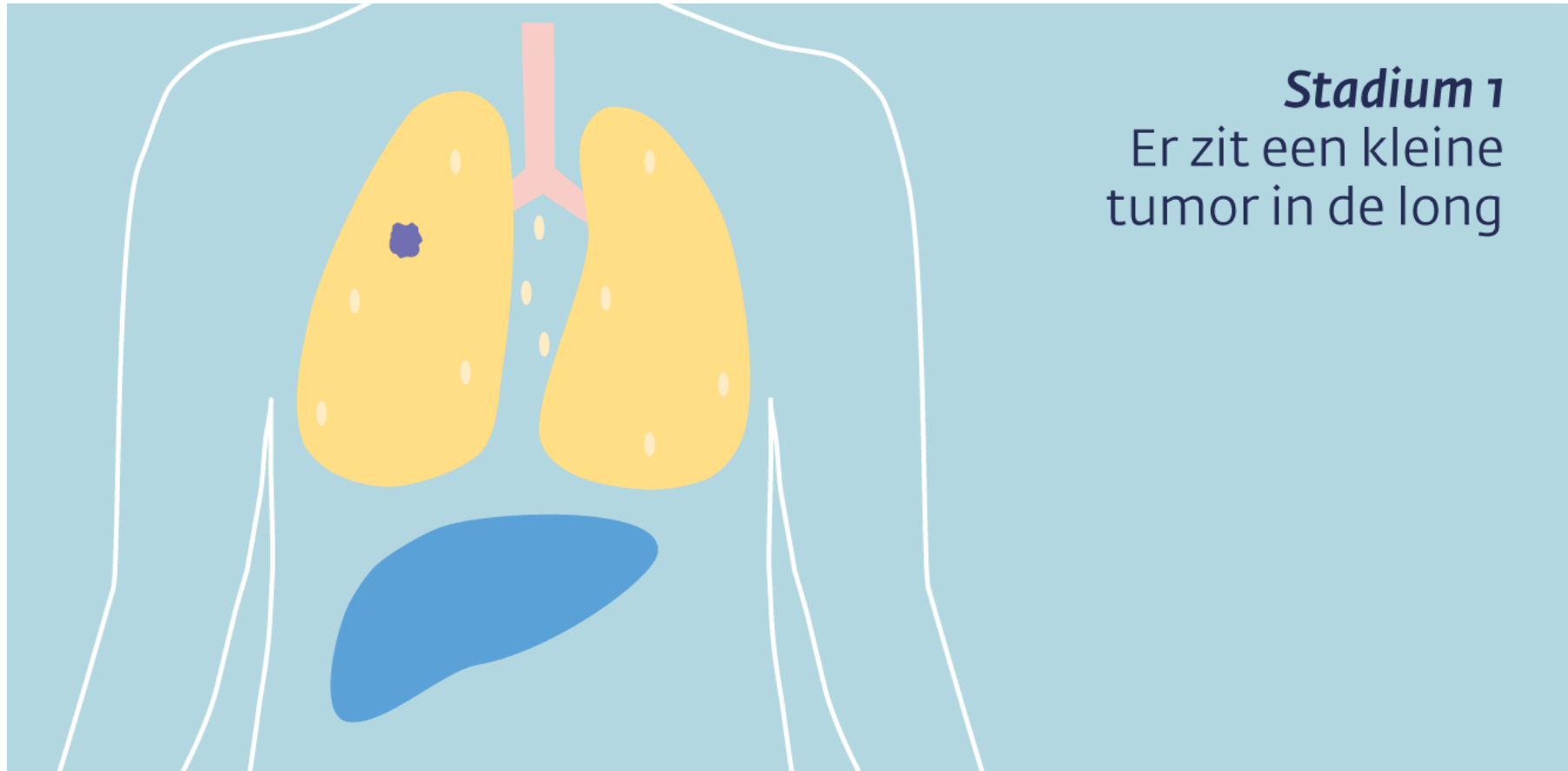


Introductie – PD-L1

- PD-L1 is een eiwit dat zich binnen een longtumor op een cel kan bevinden
- Hierdoor kan de tumorcel zich onherkenbaar maken voor het afweersysteem
- Immunotherapie (PD-(L)1 remmers) zorgt ervoor dat de tumorcel wordt herkend door het afweersysteem
- Zo kan het eigen afweersysteem kankercellen beter bestrijden



Stadium I niet-kleincellig longkanker



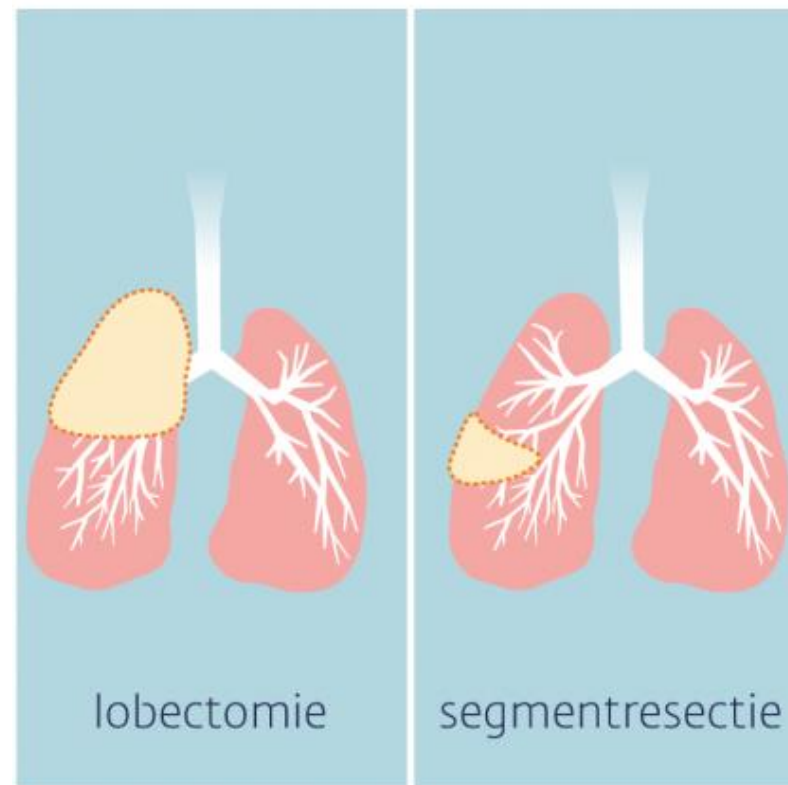
Behandeling stadium I niet-kleincellig longkanker

- Doel behandeling: genezing
- Operatie waarbij een longkwab verwijderd wordt
(lobectomie)
- Bestraling



Nieuwe ontwikkelingen stadium I niet-kleincellig longkanker

- Longsparende operatie waarbij niet de gehele kwab maar een gedeelte wordt verwijderd met voldoende marge en verwijderen van lymfklieren (segmentresectie)

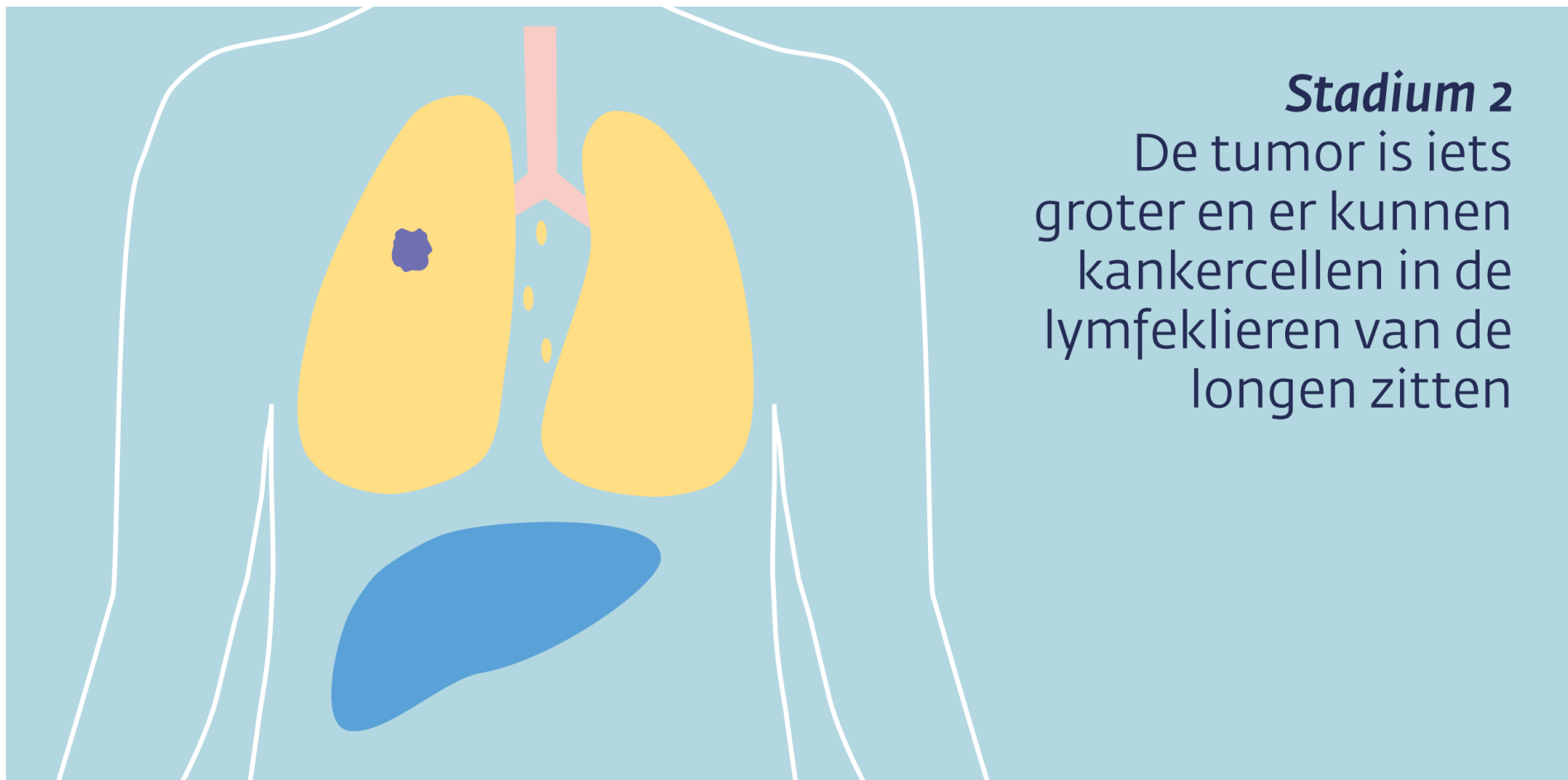


Nieuwe ontwikkelingen stadium I niet-kleincellig longkanker

- Segmentresectie
 - Voordeel: meer behoud van longfunctie
 - Tumor ≤ 2 cm
 - Vergelijkbare uitkomsten; goed alternatief voor kleine tumoren
 - Bij grotere tumoren heeft operatief verwijderen van de gehele kwab de voorkeur vanwege beter uitkomsten op lange termijn



Stadium II niet-kleincellig longkanker

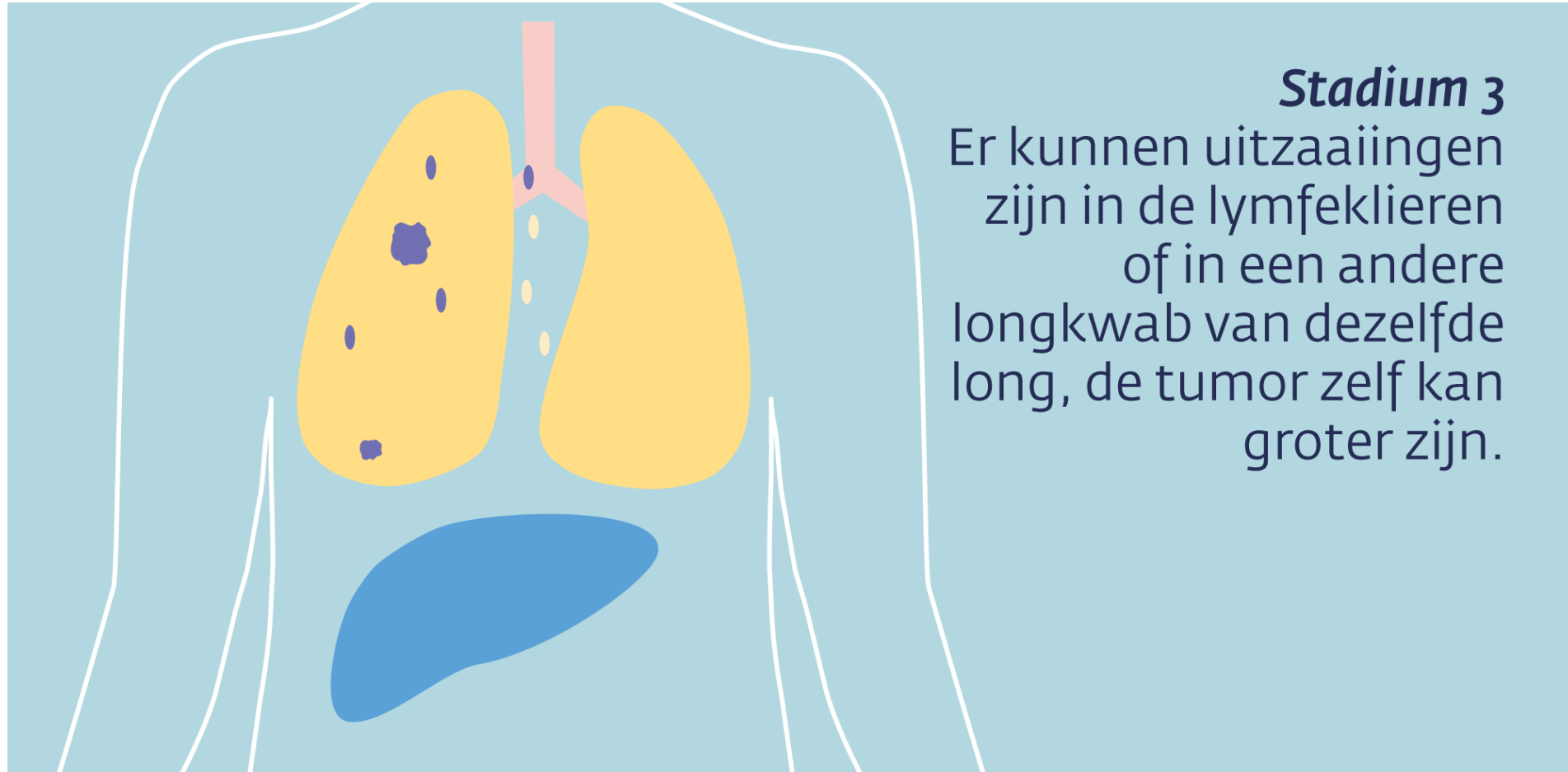


Behandeling stadium II niet-kleincellig longkanker

- Doel behandeling: genezing
- Operatie waarbij een longkwab verwijderd wordt (lobectomie)
- (Eventueel) aanvullend chemotherapie na de operatie
- Eventueel aanvullend immuuntherapie (atezolizumab) na chemotherapie bij PD-L1 > 50%
- Eventueel aanvullend bestraling indien niet alle kankercellen weg zijn gehaald
- Indien operatie niet mogelijk of wenselijk is: bestraling



Stadium III niet-kleincellig longkanker



Behandeling stadium III niet-kleincellig longkanker

- Doel behandeling: genezing, of ziekte remmen
- Operatie met aanvullend chemotherapie
 - Indien 1 lymfklierstation verder van de tumor gelegen uitzaaiingen bevat
 - Een grote tumor zonder uitzaaiingen in de lymfklieren
 - Na eerdere therapie waarbij de uitgebreidheid van de uitzaaiingen in de lymfklieren is afgenomen



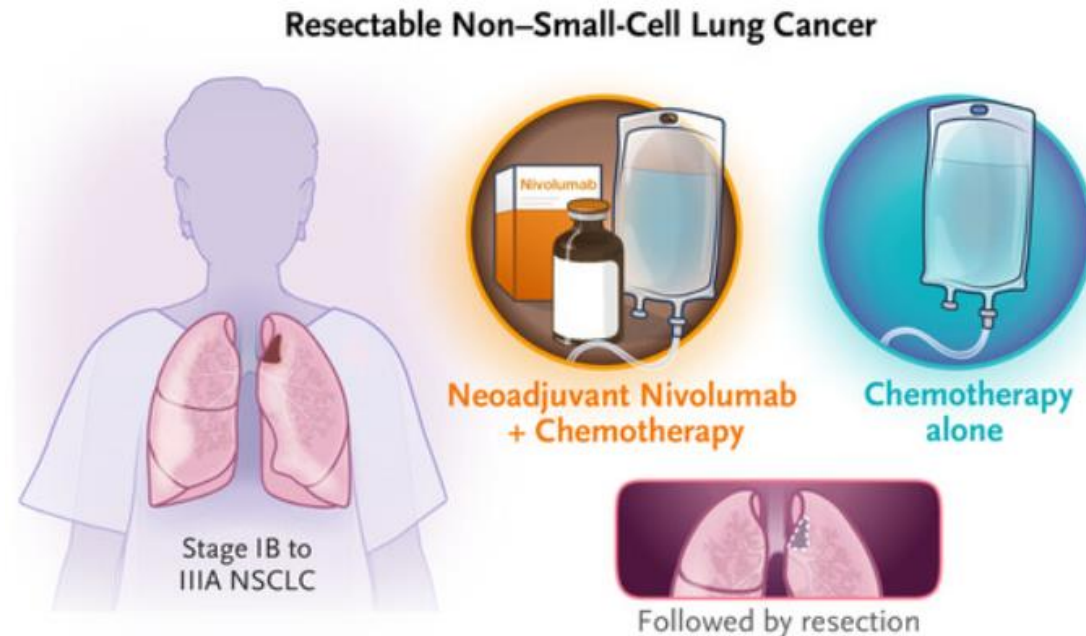
Vervolg behandeling stadium III niet-kleincellig longkanker

- Chemotherapie en bestraling (chemoradiatie) gevolgd door een jaar immuuntherapie
 - Indien een operatie waarbij alle kankercellen verwijderd worden niet mogelijk is
- Indien dit niet mogelijk is: chemotherapie en immuuntherapie / alleen chemotherapie / alleen bestraling



Nieuwe ontwikkelingen stadium II en III niet-kleincellig longkanker

- Chemotherapie gecombineerd met immuuntherapie voorafgaand aan de operatie (neoadjuvant)
- Checkmate 816 studie



Nieuwe ontwikkelingen stadium II en III niet-kleincellig longkanker – Checkmate 816 studie

- 3 kuren chemo-immunotherapie a 3 weken versus chemotherapie gevolgd door operatie binnen 6 weken na behandeling
- Uitkomsten chemo-immunotherapie vooraf aan operatie vergeleken met chemotherapie vooraf aan operatie
 - Verbetering in tijd tot toename/terugkeer van ziekte of overlijden door elke oorzaak
 - Hoger percentage patiënten bij wie 0% resterende levende tumorcellen worden teruggevonden in het operatiemateriaal (pathologische complete respons)

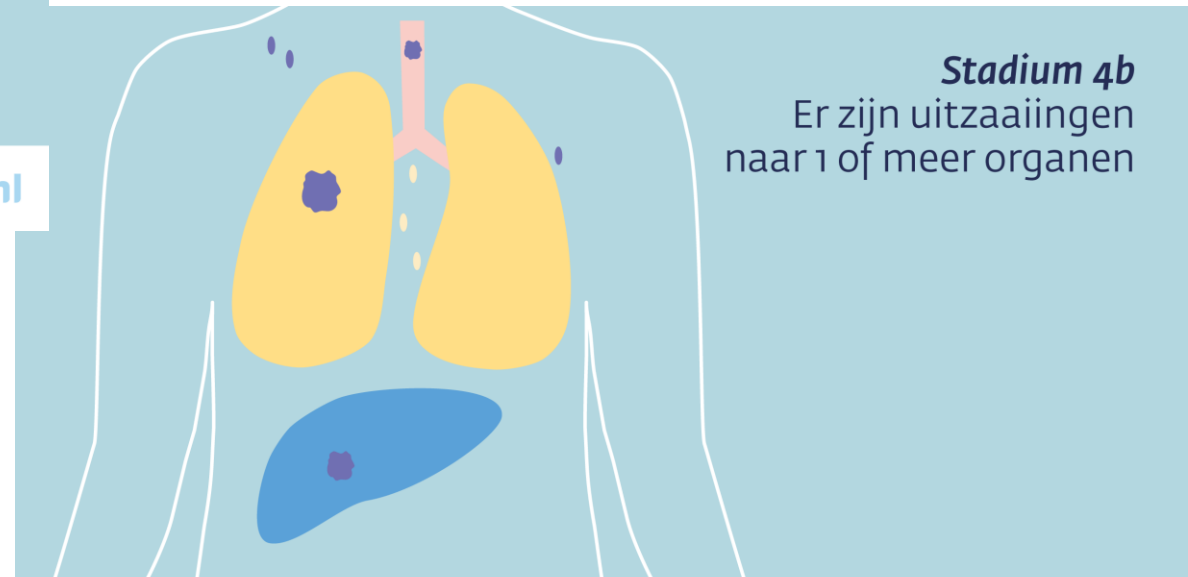
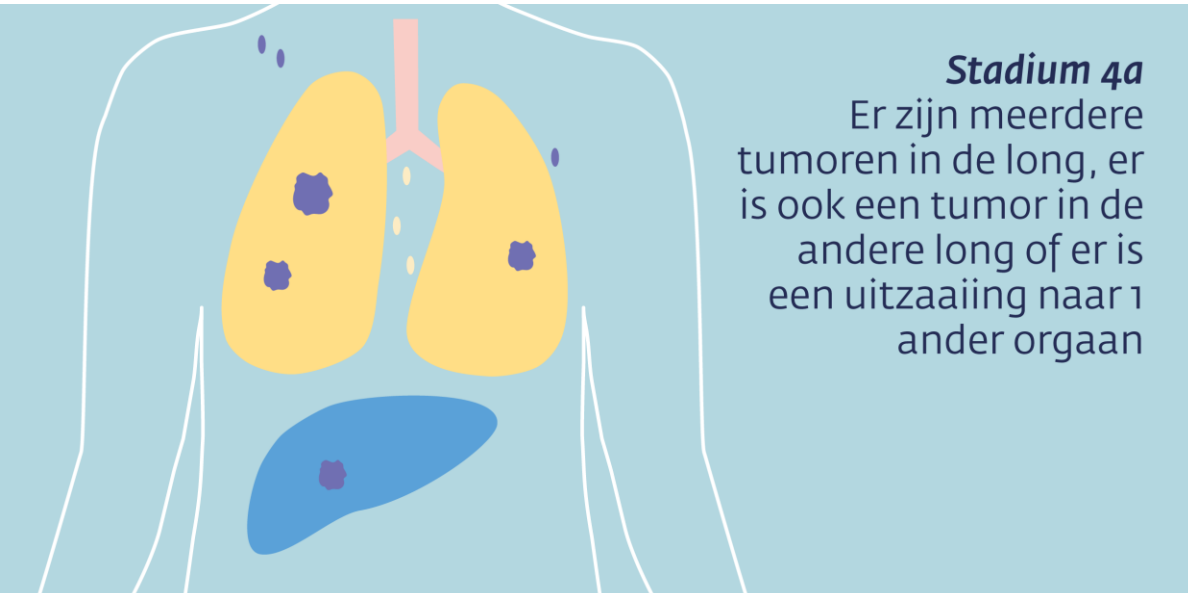


Nieuwe ontwikkelingen stadium II en III niet-kleincellig longkanker – Checkmate 816 studie

- Goedkeuring in Nederland sinds eind 2023
 - Technisch te opereren niet-kleincellig longkanker
 - Hoog risico op terugkeer van de ziekte (stadium II-IIIa, verder o.a. ingroei andere structuren zoals longvlies of borstwand, tumor waarbij grote luchtwegvertakking betrokken is)
 - PD-L1 expressie >1% (aanwezigheid van PD-L1 eiwit op de tumor – voorspellend voor effect immunotherapie)
 - **Effect van de behandeling is in deze groepen aanwezig**



Stadium IV niet-kleincellig longkanker



Behandeling stadium IV niet-kleincellig longkanker

- Doel behandeling: ziekte langdurig remmen, klachten verminderen
- PD-L1 >50% en geen mutatie
 - Immunotherapie (of met chemotherapie bij hoge ziektelast)
- PDL-1 1-50% en geen mutatie
 - Chemotherapie en immuuntherapie
- PD-L1 <1% en geen mutatie
 - Chemotherapie en immuuntherapie
 - Chemotherapie met dubbele immuuntherapie bij patiënten <75 jaar, fit genoeg



DEDICATION-1 studie (NVALT 30)

- Is pembrolizumab in een lagere dosering net zo effectief als de standaarddosering?
- Kunnen nieuwe testen worden gebruikt om zo vroeg mogelijk te weten bij wie immunotherapie zal werken en of er aanwijzingen zijn dat de doseringen nog meer op de persoon afgestemd kunnen worden?
- Voorlopige resultaten: geen verschil in overleving na 1 jaar



Mutaties en doelgerichte therapie

- Longkanker kan ontstaan door een verandering (mutatie) in het DNA, waardoor groei van de tumor kan ontstaan
- 10-15% in adenocarcinoom
- Vaker bij mensen die nooit gerookt hebben
- Doelgerichte therapie
 - Medicijnen (tabletten) die de signalen in de kankercel remmen die nodig zijn voor groei, deling en overleving
 - Voor een aantal mutaties behandeling middels doelgerichte therapie beschikbaar, maar ook nog veel in onderzoeksverband



Mutaties en doelgerichte therapie

- Meest voorkomende mutaties
 - EGFR en KRAS
 - Daarna ALK en ROS1 fusie
- Nog zeldzamere mutaties
 - BRAF, MET, RET fusie, (NTRK en NRG1 zeer zeldzaam)
- Doelgerichte therapie bij mutatie bij stadium IV niet-kleincellig longkanker
 - Eerste behandelkeuze bij EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E



Ontwikkelingen doelgerichte therapie

- EGFR mutatie (ex19del of L858R)
 - Bij stadium IB-III A na operatie en eventueel chemotherapie
 - Osimertinib voor maximaal 3 jaar geeft verbetering in uitkomsten op lange termijn
 - Bij stadium III na chemoradiatie osimertinib: lijkt betere uitkomsten te hebben, maar wel veel bijwerkingen (LAURA studie)
 - Bij stadium IV nieuwe middelen na toename van ziekte op osimertinib



Ontwikkelingen doelgerichte therapie

- MET exon 14 skipping mutatie
 - Bij stadium IV is tepotinib goedgekeurd als behandeling
 - 46% heeft afname van de tumor (respons)
 - Deze respons houdt gemiddeld 11 maanden aan
- RET fusie
 - Bij stadium IV selpercatinib goedgekeurd als eerste behandeloptie
 - Betere uitkomsten op lange termijn vergeleken met chemotherapie met of zonder immuuntherapie



Ontwikkelingen doelgerichte therapie

- KRAS mutatie (m.n. KRAS G12C)
 - Op dit moment standaard behandeling
 - Studies met KRAS remmers (en chemo en/of immuuntherapie)



Behandeling kleincellig longkanker

- Stadium I-III
 - Heel soms vroeg stadium, dan operatie nog mogelijk
 - Chemoradiatie, evt. bestraling hersenen
- Stadium III en stadium IV
 - Bij stadium III indien chemoradiatie niet haalbaar is
 - Chemotherapie



Ontwikkelingen kleincellig longkanker

- Rol van tarlatamab wordt onderzocht
 - Immunotherapie die er voor zorgt dat witte bloedcellen de tumor gaan opruimen
 - Studieresultaten volgen nog



Regionale samenwerking

- Regionaal overleg om mutatie analyse te bespreken
- Overleg over mogelijkheden tot studie
- Bepaalde onderdelen van therapie in bepaalde centra (bijv. bestraling)
- Zo nodig verwijzing naar centrum in de regio



Shared-decision – samen beslissen

- Belangrijk om samen met de arts tot de juiste behandeling te komen
- Niet behandelen is ook altijd een keuze
 - En soms kan dit niet meer als iemand bijvoorbeeld al erg verzwakt is



Toekomst

- Op zoek naar verdere markers om de werking van immuuntherapie te kunnen voorspellen
- Minder lange periode immuuntherapie?
- Aandacht voor bijwerkingen immuuntherapie, ook op lange termijn en behandeling hiervan



Toekomst

- Rol van DNA van kankercellen meten (ctDNA) in het bloed meten na behandeling om verdere behandeling te kunnen bepalen?
- Nieuwe middelen?
- Regionale overleggen over specifieke situaties
- Studie opties voor mutaties



Dank voor uw aandacht!

