NIEUWE BEHANDELINGEN BIJ LONGKANKER

2023

Dr. E.A. Kastelijn

ST ANTONIUS

Cijfers

- In Nederland krijgen elk jaar meer dan 14000 mensen de diagnose longkanker

Bron: NKR Cijfers over kanker bijgewerkt op 11 april 2023 *voorlopige cijfers

- Er zijn meer dan 36000 mensen in leven die longkanker hebben of hadden.

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Stadium van longkanker – behandeling

Bestraling of operatie

Bestraling of operatie

Evt chemotherapie nadien

Rol immunotherapie?

Chemotherapie in combinatie met bestraling, in principe immunotherapie nadien

Operatie i.c.m. chemotherapie

Rol immunotherapie?

Levensverlengende behandeling middels systeemtherapie (chemo, immuno of doelgerichte therapie)

Website longkanker nederland

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Soorten longkanker

- **Niet-kleincellig longkanker** (88%)
  - Adenocarcinoom
  - Plaveiselcelcarcinoom
  - Overig
- **Kleincellig longkanker** (11%)
- **Overig** (1%)

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Kenmerken tumor

- PDL1 kleuring op tumorcellen
  - <1%, 1-49%, > 50%

- Verandering (mutatie) in het DNA van de tumor
  - Adenocarcinoom
  - Niet-rokers/beperkte rokers

Website longkanker Nederland, bron IKNL; Koppel et al. Modern pathology 2018;31:1630

Ontwikkelingen behandeling van longkanker over de jaren

Chaft et al, Nature reviews clinical oncology 2021;18: 547

ONTWIKKELINGEN OP HET GEBIED VAN IMMUUNTHERAPIE

ST ANTONIUS

Immuuntherapie

Lee et al, Molecules 2019;24:1190

Immuuntherapie – stadium IV

- Doel behandeling stadium IV : **levensverlenging**

- Bij PDL1 kleuring 1-50% en geen genetische verandering
  - Chemotherapie in combinatie met immuuntherapie (PDL1 inhibitor)

- Bij PDL1 kleuring > 50% en geen genetische verandering
  - Alleen immuuntherapie (PDL1 inhibitor)

- Bij PDL1 kleuring < 1% en geen genetische verandering: combinatie PDL1 en CTLA4 inhibitors en chemotherapie

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Hendriks et al. Annals of oncology 2023;34:358

Combinatie dubbele immuuntherapie met chemotherapie

- *9LA studie*: 2 kuren chemotherapie (a 3 weken), nivolumab (PDL1, a 3 weken), ipilimumab (CTLA4, a 6 weken)
  - Immuuntherapie tot max 2 jaar, tenzij progressie van ziekte of bijwerkingen.

- Voor geselecteerde groep patiënten met uitgezaaid longkanker
  - Jongere patient (<75 jaar)
  - Rookvoorgeschiedenis
  - Geen uitzaaiingen in de lever (?)
  - PDL1 < 1%

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Paz-Ares et al. The Lancet Onc 2021;22:198, Medische oncologie, oktober 2021

Keynote 189 vs 9LA – PDL1 <1%

Garassino et al, JCO 2023;41:1992 , Paz-Ares et al. The Lancet Onc 2021;22:198

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

ROL IMMUUNTHERAPIE BIJ OPERATIE?
ERVOOR, ERNA OF ALLEBEI?

ST ANTONIUS

Even wat definities op een rij

- Adjuvant: aanvullende therapie. Het is een behandeling met chemo- en/of immunotherapie die gegeven wordt, nadat de tumor is verwijderd. Deze behandeling is dus aanvullend op een operatie en/of bestraling
- Neoadjuvant: preventieve chemo- en/of immunotherapie gegeven wordt voorafgaand aan een operatie
- Perioperatief: behandeling met chemo- en/of immunotherapie voor en na de operatie

- Pathologic complete response (pCR) geen vitale tumorcellen meer in verwijderde tumor en lymfeklieren.
- Major pathologic response (MPR) < 10% vitale tumorcellen in zowel de primaire tumor als in de verwijderde lymfeklieren

Neoadjuvante immunotherapie

- Verschillende studies tonen aan dat chemo-immuno leidt tot hogere percentages pathologic complete response (pCR) dan chemo alleen.
- Vooralsnog geen standard of care…
- *CHECKMATE 816,* immunotherapie voor de operatie
  - immuuntherapie en chemotherapie (3 kuren) vs alleen chemotherapie (3 kuren) voorafgaand aan een operatie (IB-IIIA).

Jiang et al, Trans Lung C 2022;11: 227, Forde et al. NEJM 2022;386:1973

pCR en event free survival

EFS with neoadjuvant NIVO + chemo vs chemo: 3-year update[a]

Minimum/median follow-up: 32.9/41.4 months.
[a]Exploratory analysis. Time from randomization to any disease progression precluding surgery, disease progression/recurrence after surgery, progression in patients without surgery, or death due to any cause per BICR. Patients who received subsequent therapy were censored at the last evaluable tumor assessment on or prior to the date of subsequent therapy. [b,c]95% CIs for 3-year EFS rates: [b]48-64; [c]35-51.

EMA registrated

Forde et al. NEJM 2022;386:1973, SmPC data

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Overige uitkomsten

- Na chemo immuno:
- Opnameduur niet langer
- Niet meer postoperatieve complicaties

OS with neoadjuvant NIVO + chemo vs chemo: 3-year update

No. at risk

NIVO + chemo	179	176	166	163	158	151	149	146	145	141	137	136	117	95	67	44	23	14	6	2	0
Chemo	179	173	166	162	155	149	134	124	119	112	109	106	95	75	52	38	22	14	4	1	0

Minimum/median follow-up: 32.9/41.4 months.
[a]Significance boundary for OS was not crossed at this interim analysis. [b,c]95% CIs for 3-year OS rates: [b]71-83; [c]56-70.

SmPC data

Adjuvante immunotherapie

- Rol van nabehandeling met atezolizumab na operatie en adjuvante chemotherapie (*IMpower010*)
  - Complete resectie NSCLC stadium IB – IIIA
  - Adjuvant platinum based chemotherapie
  - Atezolizumab vs BSC voor 1 jaar postoperatief

Felip et al. The Lancet, 2021; 398: 1344

Uitkomsten

PDL1 >1%, stadium II-IIIA

	Atezo (n=106)	BSC (n=103)
Events, n (%)	15 (14.2%)	30 (29.1%)
mOS (95% CI), mo	NR	NR
HR (95% CI)[d]	0.42 (0.23, 0.78)	

Felip et al. The Lancet, 2021; 398: 1344

Status atezolizumab op dit moment

- Vergoeding accoord: atezolizumab als monotherapie voor hoog-risico NSCLC patienten (stadium IIIA zonder aangedane mediastinale klieren die primair resectabel zijn of unforeseen N2), na volledige resectie en platinabevattende chemotherapie (geen checkpoint inhibitors in neo-adjuvante setting), bij PD-L1-expressie >= 50% (HR 0,43) en bij afwezigheid van EGFR of ALK afwijkingen.
- Nog geen vergoeding voor stadium II
- Ciebom voorlopig positief advies

Perioperatieve immuuntherapie

- Patienten met resectabel NSCLC, stadium II, IIIA of IIIB, perioperatief chemo immuno (*KEYNOTE671*)
- Neoadjuvant immuno (pembro, a 3 weken, 4 kuren) of placebo EN
- Neoadjuvant chemo (platinumdoublet, 4 kuren)
- Nadien chirurgie
- Adjuvant immuno (pembro) of placebo elke 3 weken voor 13 cycli

Wakelee et al, NEJM 2023;389:491

Uitkomsten

No. at Risk										
Pembrolizumab group	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
Placebo group	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

No. at Risk										
Pembrolizumab group	397	370	313	232	170	118	76	41	5	0
Placebo group	400	379	316	225	153	91	54	30	6	0

Major pathological response

- 30% in pembro
- 11% in placebo

Pathological complete response

- 18% in pembro
- 4% in placebo.

OS data nog niet matuur

Wakelee et al, NEJM 2023;389:491

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Event vrije overleving afhankelijk van pathologische respons

With pCR
HR 0.33 (95% CI, 0.09-1.22)

Without pCR
HR 0.69 (95% CI, 0.55-0.85)

Wakelee et al, NEJM 2023;389:491

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Wat is nu de meest effectieve strategie?

- Neoadjuvant, adjuvant of perioperatief?

Versluis et al. Nat Med, 2020;26:475

IMMUUNTHERAPIE EN RADIOTHERAPIE

ST ANTONIUS

Radiotherapie en immunotherapie, ‘abscopal’ effect

Liu et al. Journal of Hemat and Oncol 2018;11: 104

antonius
een santeon ziekenhuis

Stereotactische radiotherapie met en zonder immunotherapie

- Fase II studie
- Onbehandeld stadium IA–IB (tumor ≤4 cm, N0M0), stadium IIA (tumor ≤5 cm, N0M0), of stadium IIB (tumor >5 cm en ≤7 cm, N0M0) en patienten met recidief in long zelf na chirurgie of radiotherapie
- Stereotactische radiotherapie met immunotherapie (nivolumab 4 cycli a 4 weken) of zonder immunotherapie

- Event vrije overleving: 77% versus 53% na 4 jaar (HR 0.38, p=0·0056)
- 62% reductie in het risico op recidief, ziekte progressie of dood.
- Effect zichtbaar in alle subgroepen, ook PDL1 negatieve patienten.
- Fase III studies!

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Chang et al. Lancet 2023; 402: 871–81

IMMUUNTHERAPIE EN KLEINCELLIG LONGKANKER

ST ANTONIUS

Verschillende studies zijn gedaan in uitgezaaid kleincellig longkanker

- **CASPIAN study:**
  - Durvalumab met chemotherapie vs chemotherapie en placebo
  - OS 13 versus 10,3 maanden; HR: 0,73, P = 0,0047
- **Impower133**
  - Atezolizumab met chemotherapie vs chemotherapie en placebo
  - OS 12,3 versus 10,3 maanden; HR: 0,70, P = 0,007
- **CAPSTONE-1**
  - Adebrelimab met chemotherapie vs chemotherapie en placebo
  - OS 15,3 vs 12,8 maanden; HR 0,72, P = 0,0017
- **Astrum-005**
  - Serplulimab met chemotherapie vs chemotherapie en placebo
  - OS 15,4 vs 13,3 maanden; HR 0,63, P = 0,001

Voldoen allen niet aan PASKWIL criteria

Paz-Ares et al, The Lancet, 2019; 394: 1929, Horn et al. NEJM 2018;379:2220

ONTWIKKELINGEN OP HET GEBIED VAN DOELGERICHTE THERAPIE

ST ANTONIUS

Doelgerichte therapie

- Longkanker (m.n. adenocarcinoom) kan ontstaan door een verandering (mutatie) in het DNA
- Door deze mutatie wordt de tumor gestimuleerd te groeien.
- In de loop van de jaren steeds meer genen bekend.

EGFR

- Meest bekende mutatie in longkanker
  - 16% bij vrouwen en 8% bij mannen met uitgezaaid adenocarcinoom
- Geen chemotherapie maar tabletten (TKI, oa osimertinib) om het gen te blokkeren.

- Beperkte bijwerkingen, mn huid en diarree
- Langdurig effect

FLAURA2 : combinatie van chemotherapie en osimertinib

- FLAURA: osimertinib in EGFR positief stadium IV adenocarcinoom geeft betere uitkomst dan andere TKI's
- FLAURA**2**: osimertinib met chemotherapie vergeleken met osimertinib alleen in EGFR positief stadium IV adenocarcinoom .

Bijwerkingen graad 3 of hoger

64% in combinatie en 27% in mono

Summary of results: FLAURA2

	PFS by INV	
	***Tagrisso* plus chemotherapy (n=279)**	***Tagrisso* monotherapy (n=278)**
Median PFS (in months)[i]	25.5 (24.7, NC[ii])	16.7 (14.1, 21.3)
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.49-0.79)	
p-value	<0.0001	
Data maturity	51%	

i. Data cut-off date was 3 April 2023.
ii. NC: Not calculable

Soria et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125

TKI na radiotherapie

- LAURA trial: Effect van osimertinib in EGFR positief adenocarcinoom na chemoradiotherapie (stadium III) wordt nog onderzocht, resultaten 2023 verwacht….

ALK remmer na operatie

- ALINA trial, alectinib versus chemotherapie voor patienten met geopereerd stadium II-IIIA ALK positief longkanker
- Ziekte vrije overleving beter met alectinib dan met chemotherapie, 93,8% vs 63% op 2 jaar.
  - Ook aanzienlijke afname in het ontstaan van hersenmetastasen
- Bijwerkingen niet verschillend
- Nog te vroeg voor overlevingsdata

Disease-free survival: ITT (stage IB-IIIA)*

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)
Patients with event Death Recurrence	15 (12%) 0 15	50 (39%) 1 49
Median DFS, months (95% CI)	Not reached	41.3 (28.5, NE)
DFS HR (95% CI)	**0.24** (0.13, 0.43) p<0.0001	

At the data cutoff date, **OS data were immature** with only 6 (2.3%) OS events reported[1]

Median survival follow up: alectinib, 27.8 months; chemotherapy, 28.4 months

Data cut-off: 26 June 2023; *Per UICC/AJCC 7th edition; †Stratified log rank; ‡2 events in the alectinib arm, 4 events in the chemo arm; one patient in chemo died but was censored due to incomplete date of death recorded. DFS defined as the time from randomisation to the first documented recurrence of disease or new primary NSCLC as determined by the investigator, or death from any cause, whichever occurs first.

Solomon et al. ESMO congress 2023

KRAS G12C

- Een andere veel voorkomende mutatie in longkanker
- Een activerende mutatie in het Kirsten Rat Sarcoma-oncogeen (KRAS) is de meest voorkomende drivermutatie in niet-plaveiselcel-NSCLC (39 %).
- G12C de meest voorkomende mutatie (⅓ van de KRAS-mutaties) in NSCLC.
- 15,5 procent van alle adenocarcinomen.

KRAS G12C – tweedelijns behandeling

- *CODEBREAK 200* studie: KRAS remming (sotorasib) vs chemo (docetaxel0 in patienten met KRAS mutatie (G12C) die al behandeling met chemo en immuuntherapie hebben gehad.

- Progressie vrije overleving 5,6 (sotorasib) versus 4,5 maanden (docetaxel) (P 0,0017)
- Gemiddelde overleving 10,6 (sotorasib) versus 11,3 maanden (docetaxel) (P 0,53)

- Studie voldoet niet aan PASKWIL criteria dus geen goedkeuring in Nederland

- Studies met andere KRAS remmers lopen.

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

De Langen et al. Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):733-746

KRAS G12C – eerstelijns behandeling

- Verschillende studies lopen waarbij KRAS remming wordt gecombineerd met chemotherapie en of immunotherapie

IETS HEEL ANDERS?

ST ANTONIUS

Een nieuwe behandelmethode?

- Tumorbehandelingsvelden (TTFields) zijn elektrische velden die de deling van kankercellen verstoren.
- celfunctie verstoord
- deling kankercellen vertraagd of zelfs gestopt
- afremmen tumorgroei

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Hoe werkt het?

- Draagbaar medisch apparaat
- TTF toegediend aan het lichaamsgebied waar de tumor zich bevindt.
- Vier transducer-arrays die op de huid worden aangebracht.
- De behandeling dient gemiddeld ongeveer 18 uur per dag te duren

Lunar trial

- Gerandomiseerde fase III studie
- Patienten met progressie na platinumbehandeling
- Systeembehandeling (immunotherapie of docetaxel) met TTF vs systeembehandeling alleen
- TTF (150 kHz), continue op de borstkas voor tenminste 18 uur per dag.

Leal et al. The Lancet oncology 2023;24:1002

Gemiddelde overleving

	TTFields therapy with standard therapy (n=137)	Standard therapy (n=139)
Median overall survival, months (95% CI)	13·2 (10·3–15·5)	9·9 (8·1–11·5)
1-year overall survival (95% CI)	53% (44–61)	42% (33–50)
2-year overall survival (95% CI)	27% (19–36)	21% (14–29)
3-year overall survival (95% CI)	18% (11–27)	7% (2–15)

Number at risk (number censored)										
TTFields therapy with standard therapy	137 (0)	100 (9)	62 (15)	36 (26)	22 (30)	16 (34)	11 (35)	9 (37)	5 (41)	3 (43)
Standard therapy	139 (0)	96 (2)	54 (5)	32 (16)	16 (23)	7 (27)	3 (28)	0 (30)	0 (30)	0 (30)

Figure 2: **Overall survival in the intention-to-treat population**
Kaplan-Meier estimate of overall survival. Standard therapy refers to an immune checkpoint inhibitor or docetaxel. HR=hazard ratio. TTFields=Tumor Treating Fields.

Gemiddeld overleving in immunogroep

18,5 vs 10,8 maanden

Gemiddelde overleving in docetaxel groep

11,1 vs 8,7 maanden

Geen verergering van systemische bijwerkingen

Nieuwe behandelmodaliteit?

LUNAR-2 volgt, TTF in eerste lijns behandeling.

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

Leal et al. The Lancet oncology 2023;24:1002

Samenvatting

- Ontwikkelingen in de behandeling van longkanker gaan snel.
- Immuuntherapie en doelgerichte therapie hebben het behandellandschap veranderd en zullen dat in de toekomst blijven doen.
- Immuuntherapie en doelgerichte therapie worden in steeds vroegere stadia van longkanker gegeven.

VRAGEN?

ST ANTONIUS