

Lokale versus systemische behandelopties



Chirurgie/operatie



Radiotherapie/bestraling



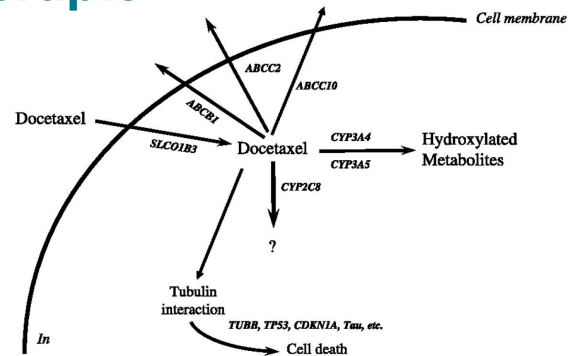
infuus



tabletten

Chemotherapie

- Hoeksteen van de behandeling van longkanker
- Celdeling remmen => celdood
- Geen biomarker beschikbaar
- Infuus (elke 3 weken)



Werking chemotherapie (docetaxel)

Bekende bijwerkingen:

- Misselijkheid en braken
- Smaakverandering
- Invloed op de werking van het beenmerg/Vermoeidheid/verminderde energie
- Tintelingen en doof gevoel vingertoppen/tenen
- Dunner wordend haar



Pigment van vleugels koolwitje



Taxusboom



Roze maagdenpalm

Immuuntherapie

Foutjes in het DNA van de kankercellen



Aanmaak van afwijkende eiwitten



Verandering van gedrag van de (kanker)cellen

Kunnen de afweercellen deze afwijkende eiwitten herkennen?



De afweercel (T-cel) herkent een fout eiwit



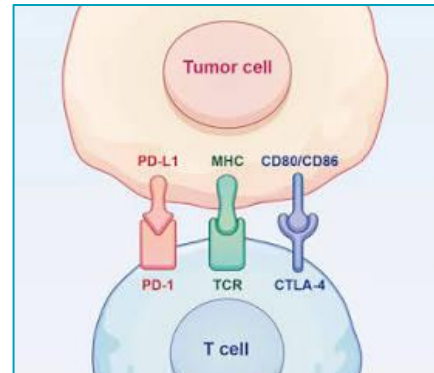
De T-cel wordt extra geactiveerd



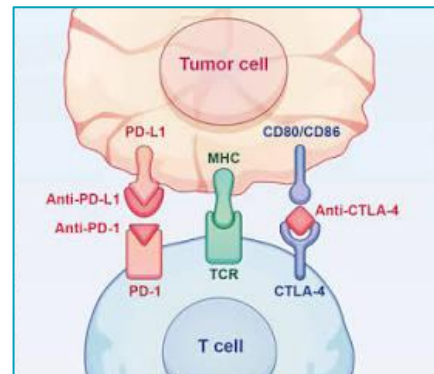
Immuuntherapie blokkeert de natuurlijke rem van het afweersysteem

De rem van het afweersysteem: PD-L1

- (Niet-)Rokers-longkanker
- Biomarker: eiwit PD-L1 op de kankercellen
- Infuus (elke 3, 4 of 6 weken)
- Bekende bijwerkingen, divers:
 - Moeheid
 - Jeuk
 - Uitval schildklier
 - Diarree (colitis), hoesten/kortademig (longontsteking) enz.



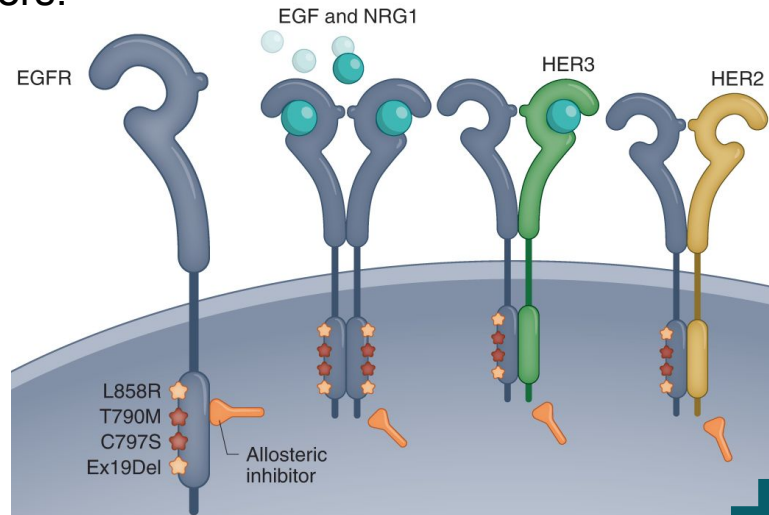
*Remming T-cel
door de kankercel*



*Blokkade trucje door
immuuntherapie*

Doelgerichte therapie

- Meestal niet-rokers-longkanker
 - Biomarker: mutatie/fusie in het kanker-DNA
 - Elke mutatie een specifiek tablet
-
- Bekende bijwerkingen, divers:
 - Maag/darmklachten
 - Huidafwijkingen
 - Gewicht-/vochttoename



Hoe kies je de beste behandeling

- **Wat is het stadium van de longkanker?**
 - Kan opereren of bestraling worden ingezet?
 - Welke rol speelt systeemtherapie in de behandeling?
 - **Waar is de longkanker gevoelig voor?**
 - Heeft de patient gerookt?
 - Gevoeligheid voor doelgerichte behandeling: mutatie?
 - Gevoelig voor immuuntherapie: PD-L1?
- ⇒ Keuze voor doelgerichte therapie of immuuntherapie? Met of zonder chemotherapie?



DNA/RNA-analyse matcht de juiste behandeling aan de juiste patiënt



DNA/RNA-analyse matcht de juiste behandeling aan de juiste patiënt



Doelgerichte behandeling

Gen	Percentage Verandering		Behandeling
KRAS G12C	15%	Mutatie	Sotorasib, adagrasib, elironrasib, etc
KRAS ander	25%	Mutatie	Daraxonrasib, zoldonrasib, RMC-5127, etc.
EGFR	10%	Mutatie	Gefitinib, erlotinib, afatinib, Osimertinib, etc.
ALK	4%	Translocatie	Alectinib, brigatinib, lorlatinib, etc.
BRAF	2%	Mutatie	Dabrafenib + trametinib, enco + bini
ROS1	1%	Translocatie	Crizotinib, entrectinib, repotrectinib, etc.
RET	1%	Translocatie	Selpercatinib
MET	4%	Mutatie en amplificatie	Capmatinib, tepotinib, savolitinib, crizotinib
HER2	2%	Mutatie en amplificatie	Trastuzumab-deruxtecan, zongertinib, etc
NTRK	<1%	Genfusie	Larotrectinib, entrectinib, repotrectinib
MEK	<1%	Mutatie	Trametinib
NRG-1	<1%	Genfusie	Zenocutuzumab

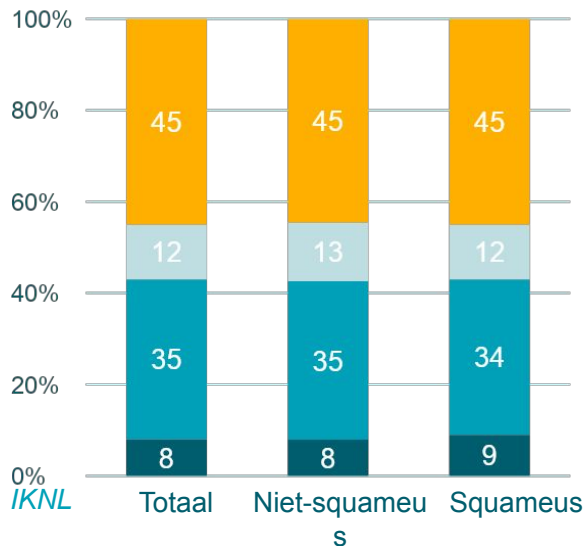
Totaal >65%

Resultaten van doelgerichte behandeling per mutatie

Mutatie	Voorkomen	Medicijn	Setting	responskans	mPFS (maanden)
EGFR (exon 19 del/L858R)	8%	Osimertinib	1 ^e lijn	80%	18.9
EGFR (exon 20 insertion)	1%	Amivantamab	2 ^e lijn	40%	8.3
ALK	4%	Lorlatinib	1 ^e lijn	76%	NR, 7y PFS 55%
BRAF (V600E)	2%	Dab/tram Enco/bini	1 ^e lijn	64%	10.9
			1 ^e lijn	75%	30.2
ROS1	1%	Crizotinib	1 ^e lijn	72%	19.2
RET	1%	Selpercatinib	1 ^e lijn	84%	24.8
MET (exon 14 skip)	2%	Tepotinib	2 ^e lijn	46%	10.9
NTRK	0,5%	Larotrectinib Entrectinib	2 ^e lijn	73%	35.4
			1 ^e en 2 ^e lijn	63%	28
KRAS (G12C)	12%	Sotorasib	2 ^e lijn	28%	5.6
		Adagrasib	2 ^e lijn	32%	5.5
HER2	2%	Trastuzumab- deruxtecan	2 ^e lijn	55%	8.2

Voor iedereen doelgerichte EN immunotherapie nodig

**Behandeling stadium IV niet-kleincellig
longcarcinoom (2021) exclusief met TKI
behandelde drivermutaties**



- Ondersteunende zorg
- Immunotherapie
- Chemotherapie+immunotherapie
- Chemotherapie

Doelgerichte therapie

- Hoge responskans (>60%)
- Werkt snel
- Weinig toxiciteit
- Medicijn blijft hetzelfde
- Resistentie ontstaat altijd
- Geneest nooit

Immunotherapie

- Responskans varieert (10-50%)
Langdurige overleving (genezing?) 20%
voor alle patiënten, 30% voor PD-L1 >50%
- Duurt weken voor het werkt
- Weinig toxiciteit
- 'Medicijn' past zich aan
- Resistentie kan ontstaan
- Kan gemetastaseerde ziekte genezen

Nieuwste ontwikkelingen bij mutatie-positieve longkanker

- Ontwikkelen van een, en liefst meerdere, doelgerichte behandelingen per mutatie
- Het ontwikkelen van meer potente doelgerichte behandeling (bijv. lorlatinib voor ALK)
- Combineren van TKI met andere medicijnen (doelgericht, chemo, ADC, immuno)
- Bij ziekteprogressie de oorzaak van resistentie achterhalen en deze gericht behandelen

Nieuwste ontwikkelingen bij mutatie-positieve longkanker

- Ontwikkelen van een, en liefst meerdere, doelgerichte behandelingen per mutatie
- Het ontwikkelen van meer potente doelgerichte behandeling (bijv. lorlatinib voor ALK)
- Combineren van TKI met andere medicijnen (doelgericht, chemo, ADC, immuno)
- Bij ziekteprogressie de oorzaak van resistentie achterhalen en deze gericht behandelen

ALK – Meerdere doelgerichte behandelingen

61-jarige man (nu 73) met stadium IV ALK fusie-positief NSCLC

- 08-2012: Diagnose. **Chemotherapie**
- 09-2013: PD. ALK-fusie vastgesteld. **Crizotinib**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 28, 2010

VOL. 363 NO. 18

Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer

Eunice L. Kwak, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D.,
Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Robert G. Maki, M.D., Ph.D.,
Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Bruce J. Dezube, M.D., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D.,
Marileila Varella-Garcia, Ph.D., Woo-Ho Kim, M.D., Thomas J. Lynch, M.D., Panos Fidiias, M.D.,
Hannah Stubbs, M.S., Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D., Lecia V. Sequist, M.D., M.P.H., WeiWei Tan, Ph.D.,
Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Mari Mino-Kenudson, M.D., Greg C. Wei, Ph.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D.,
Mark J. Ratain, M.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., James G. Christensen, Ph.D., Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.,
Keith Wilner, Ph.D., Ravi Salgia, M.D., Ph.D., Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D., Jeffrey W. Clark, M.D.,
and A. John Iafrate, M.D., Ph.D.

ALK – Meerdere doelgerichte behandelingen

61-jarige man (nu 73) met stadium IV ALK fusie-positief NSCLC

- 08-2012: Diagnose. **Chemotherapie**
- 09-2013: PD. ALK-fusie vastgesteld. **Crizotinib**
- 08-2016: PD. Met beperkt panel geen detectie van ALK-mutaties. **Ceritinib**

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 27, 2014

VOL. 370 NO. 13

Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer

Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Ranee Mehra, M.D., Daniel S.W. Tan, M.B., B.S., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Johan Vansteenkiste, M.D., Ph.D., Sunil Sharma, M.D., Tommaso De Pas, M.D., Gregory J. Riely, M.D., Ph.D., Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Juergen Wolf, M.D., Ph.D., Michael Thomas, M.D., Martin Schuler, M.D., Geoffrey Liu, M.D., Armando Santoro, M.D., Yvonne Y. Lau, Ph.D., Meredith Goldwasser, Sc.D., Anthony L. Boral, M.D., Ph.D., and Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D.

ALK – Meerdere doelgerichte behandelingen

61-jarige man (nu 73) met stadium IV ALK fusie-positief NSCLC

- 08-2012: Diagnose. **Chemotherapie**
- 09-2013: PD. ALK-fusie vastgesteld. **Crizotinib**
- 08-2016: PD. Met beperkt panel geen detectie van ALK-mutaties. **Ceritinib**
- 06-2020: PD. ALK F1174C mutatie. **Brigatinib**

Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial



Scott N Gettinger, Lyudmila A Bazhenova, Corey J Langer, Ravi Salgia, Kathryn A Gold, Rafael Rosell, Alice T Shaw, Glen J Weiss, Meera Tugnait, Narayana I Narasimhan, David J Dorer, David Kerstein, Victor M Rivera, Timothy Jackson, Frank G Haluska, David Ross Camidge

Summary

Background Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements are oncogenic drivers of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Brigatinib (AP26113) is an investigational ALK inhibitor with potent preclinical activity against ALK mutants resistant to crizotinib and other ALK inhibitors. We aimed to assess brigatinib in patients with advanced malignancies, particularly ALK-rearranged NSCLC.

Lancet Oncol 2016; 17: 1683-96

Published Online
November 7, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30392-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30392-8)

ALK – Meerdere doelgerichte behandelingen

61-jarige man (nu 73) met stadium IV ALK fusie-positief NSCLC

- 08-2012: Diagnose. **Chemotherapie**
- 09-2013: PD. ALK-fusie vastgesteld. **Crizotinib**
- 08-2016: PD. Met beperkt panel geen detectie van ALK-mutaties. **Ceritinib**
- 06-2020: PD. ALK F1174C mutatie. **Brigatinib**
- 02-2021: PD. Geen bioptie mogelijk. **Lorlatinib**



Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial

Alice T Shaw, Enriqueta Felip, Todd M Bauer, Benjamin Besse, Alejandro Navarro, Sophie Postel-Vinay, Justin F Gainor, Melissa Johnson, Jorg Dietrich, Leonard P James, Jill S Clancy, Joseph Chen, Jean-François Martini, Antonello Abbattista, Benjamin J Solomon

Summary

Lancet Oncol 2017; 18: 1590-99

Published Online

October 23, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)

See Comment page 1555

Background Most patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged or ROS proto-oncogene 1 (ROS1)-rearranged non-small-cell lung cancer (NSCLC) are sensitive to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, but resistance invariably develops, commonly within the CNS. This study aimed to analyse the safety, efficacy, and pharmacokinetic properties of lorlatinib, a novel, highly potent, selective, and brain-penetrant ALK and ROS1 TKI with preclinical activity against most known resistance mutations, in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive NSCLC.

ALK – Meerdere doelgerichte behandelingen

61-jarige man (nu 73) met stadium IV ALK fusie-positief NSCLC

- 08-2012: Diagnose. **Chemotherapie**
- 09-2013: PD. ALK-fusie vastgesteld. **Crizotinib**
- 08-2016: PD. Met beperkt panel geen detectie van ALK-mutaties. **Ceritinib**
- 06-2020: PD. ALK F1174C mutatie. **Brigatinib**
- 02-2021: PD. Geen biopsie mogelijk. **Lorlatinib**
- 07-2024: PD. Biopsie: ALK F1174C + L1198F-mutatie.

CONCLUSIE

Biopsie lever (segment 8): metastase adenocarcinoom, passend bij een metastase van het gekende adenocarcinoom van de long.

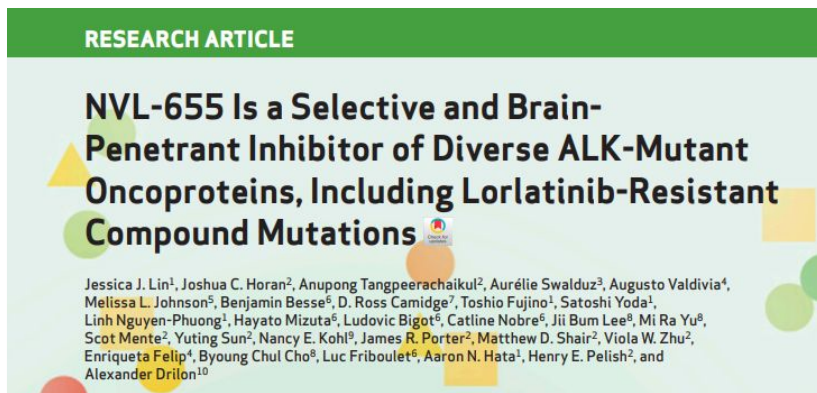
Uitslag extern onderzoek WGS HMF (COREDB011552T), samenvatting klinisch relevante bevindingen:

- TMB status: LOW (TMB: 5,3 variants per Mb, TML: 129 mut/genome)
- EML4 exon 20 :: ALK exon 20 fusie, reeds bekend
- ALK (p.F1174C -reeds bekend- en p.L1198F, op hetzelfde allel) activerende mutaties, mogelijke indicatie voor ALK remmers
- MAP2K4 partiële deletie, volledige verlies, mogelijke indicatie voor MEK remmers (klinische studie)
- MGA (p.E280*) waarschijnlijk inactiverende mutatie, volledige inactivatie

ALK – Meerdere doelgerichte behandelingen

61-jarige man (nu 73) met stadium IV ALK fusie-positief NSCLC

- 08-2012: Diagnose. **Chemotherapie**
- 09-2013: PD. ALK-fusie vastgesteld. **Crizotinib**
- 08-2016: PD. Met beperkt panel geen detectie van ALK-mutaties. **Ceritinib**
- 06-2020: PD. ALK F1174C mutatie. **Brigatinib**
- 02-2021: PD. Geen bioptie mogelijk. **Lorlatinib**
- 07-2024: PD. Biopsie: ALK F1174C + L1198F-mutatie.



Nieuwste ontwikkelingen bij mutatie-positieve longkanker

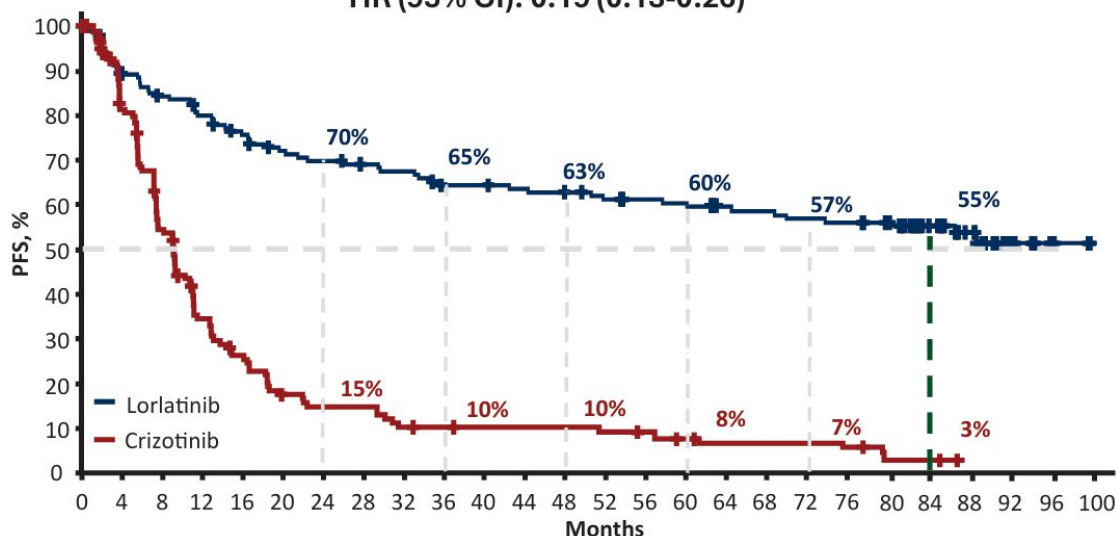
- Ontwikkelen van een, en liefst meerdere, doelgerichte behandelingen per mutatie
- Het ontwikkelen van meer potente doelgerichte behandeling (bijv. lorlatinib voor ALK)
- Combineren van TKI met andere medicijnen (doelgericht, chemo, ADC, immuno)
- Bij ziekteprogressie de oorzaak van resistentie achterhalen en deze gericht behandelen

Lorlatinib beter dan crizotinib als eerste behandeling voor ALK-positieve longkanker

Results

Median PFS was still not reached with **lorlatinib** and 9.1 months with **crizotinib** after ~7 years of follow-up

HR (95% CI): 0.19 (0.13-0.26)



Nieuwste ontwikkelingen bij mutatie-positieve longkanker

- Ontwikkelen van een, en liefst meerdere, doelgerichte behandelingen per mutatie
- Het ontwikkelen van meer potente doelgerichte behandeling (bijv. lorlatinib voor ALK)
- Combineren van TKI met andere medicijnen (doelgericht, chemo, ADC, immuno)
- Bij ziekteprogressie de oorzaak van resistentie achterhalen en deze gericht behandelen

Combinatiebehandeling is beter, maar wel meer bijwerkingen

1^e lijn

Drug	Klasse	ORR	mPFS (maanden)	Graad 3 tox
Osimertinib	EGFR TKI	80%	18.9	34%
Osimertinib + chemotherapie	EGFR TKI + chemo	83% vs 76%	25.5 vs 16.7	64% vs 27%
Lazertinib + amivantamab	EGFR TKI + EGFR/MET mAb	86% vs 85%	23.7 vs 16.6	75% vs 43%

2^e lijn

Drug	Klasse	ORR	mPFS (maanden)	Graad 3 tox
Chemotherapie + amivantamab	EGFR TKI + chemo	64% vs 36%	6.3 vs 4.2	72% vs 48%
Chemo-bev-immunotherapie	Chemo + anti-VEGF + anti-PD-L1	71% vs 42%	10.2 vs 6.9	64% vs 57%

*Soria J-C, et al. N Engl J Med 2017; Planchard D, et al. N Engl J Med 2023; Cho BC, et al. N Engl J Med 2024
Passaro A, et al. Ann Oncol 2023; Reck M, et al. ELCC 2019; Ahn M-J, et al. ESMO 2023*

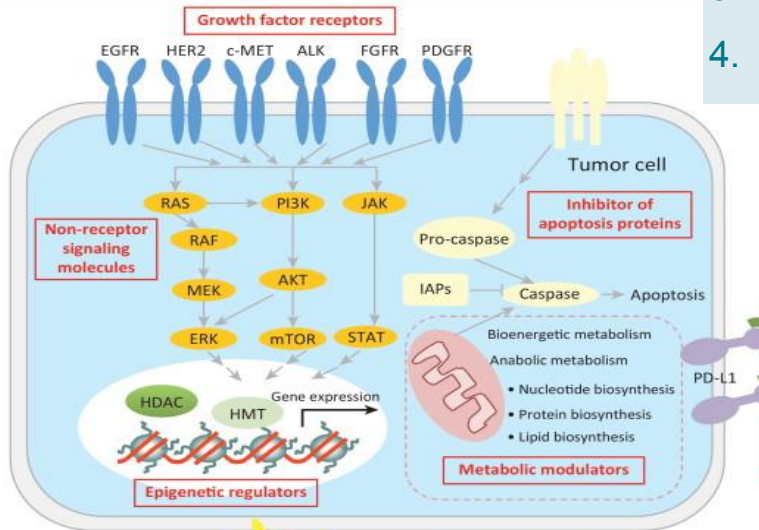
Nieuwste ontwikkelingen bij mutatie-positieve longkanker

- Ontwikkelen van een, en liefst meerdere, doelgerichte behandelingen per mutatie
 - Het ontwikkelen van meer potente doelgerichte behandeling (bijv. lorlatinib voor ALK)
 - Combineren van TKI met andere medicijnen (doelgericht, chemo, ADC, immuno)
- Bij ziekteprogressie de oorzaak van resistentie achterhalen en deze gericht behandelen

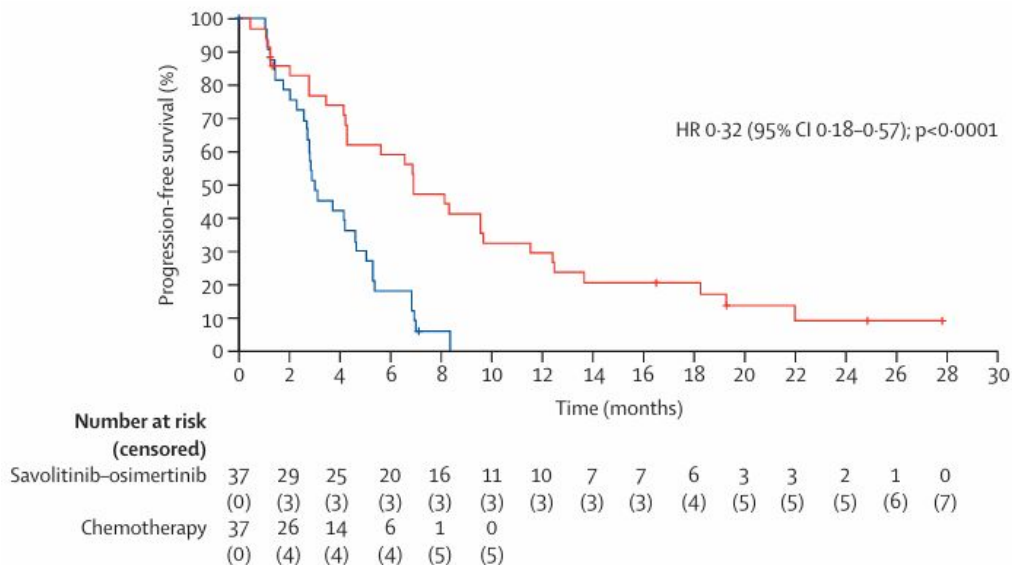
Resistentie-analyse bij ziekteprogressie

Vier oorzaken van resistentie:

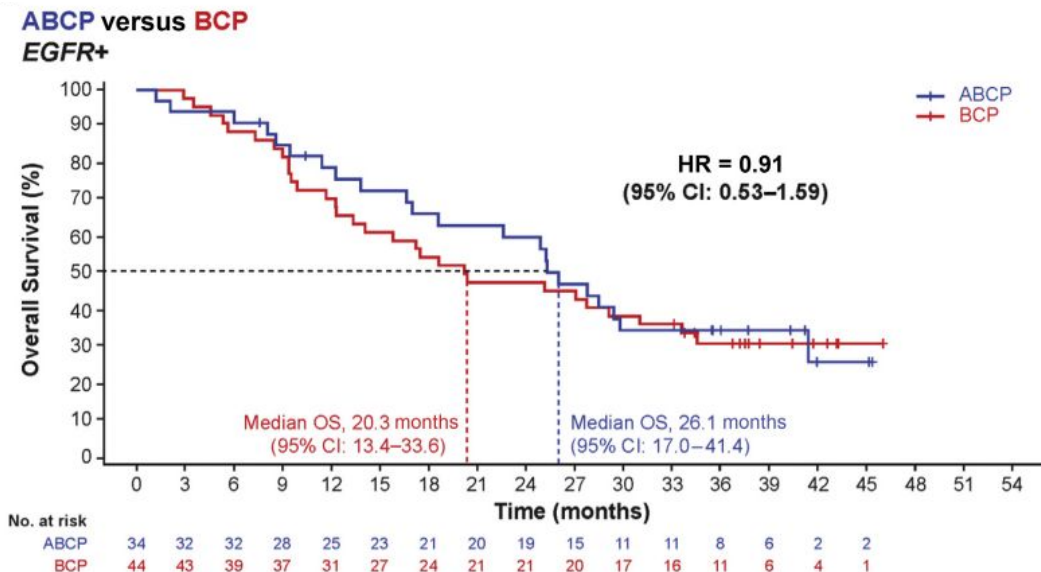
1. Tweede mutatie in de driver
2. Verticale resistentie
3. Horizontale resistentie
4. Histologische transformatie



Doelgerichte behandeling voor MET-amplificatie na progressie op osimertinib



Immunotherapie wel of niet geven bij mutatie-positieve longkanker?



Conclusies

- DNA en RNA NGS of WGS matchen met behandel mogelijkheden binnen en buiten studieverband voor alle patiënten.
- Doelgerichte behandeling EN immunotherapie beschikbaar en werkend maken voor alle longkankerpatiënten
- Biopt bij progressie op doelgerichte behandeling bepaalt de volgende lijn behandeling



Samen beslissen

1. Keuzes benoemen
 - Afhankelijk van DNA-fouten, type longkanker en stadium.
 - Fitheid, voedingstoestand en mentaal/sociaal
 - Onderzoek en 2^e mening
 - Niet behandelen
2. Opties uitleggen
3. Voorkeuren bespreken
4. Besluit nemen

Samen
beslissen
leidt tot
meer..



tevredenheid



therapietrouw



betrokkenheid



Goed geïnformeerde
patiënten

Samen
beslissen
leidt tot
minder..



twijfel



spijt



zorgkosten



operaties

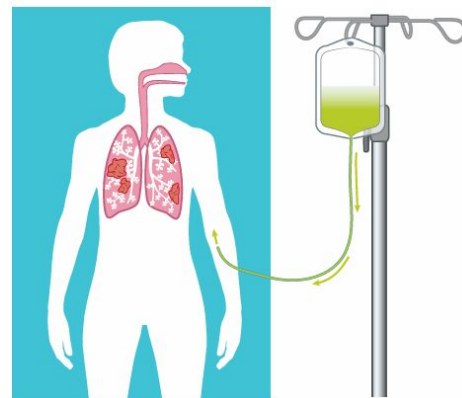
Type behandeling bepaalt mogelijke bijwerkingen

Chemotherapie

- Werking op beenmerg
- Verminderde eetlust/smaak
- Misselijkheid/braken
- Vermoeidheid
- Tranende ogen
- Tintelingen of doof gevoel vingers/voeten
- Haaruitval/dunner wordend haar
- Vergeetachtigheid

Immunotherapie

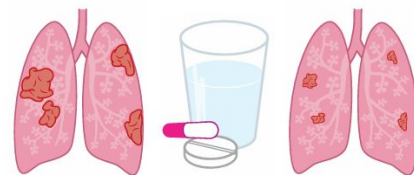
- Vermoeidheid
- Jeuk
- Diarree
- Kortademigheid/hoesten



Type behandeling bepaalt mogelijke bijwerkingen

Doelgerichte therapie

- Maag-darmklachten
- Nagelklachten
- Gewicht- en vochttoename
- Inname-moment doelgerichte therapie
- Huidklachten
- Vermoeidheid



Bestraling:

- Hoesten/benauwdheid
- Huidklachten
- Vermoeidheid
- Problemen met eten/slikken
- Pijnklachten

Operatie:

- Pijnklachten
- Kortademigheid
- Vermoeidheid
- Infectie

Haarverlies

Haarverlies ja of nee?

- Haarwerk en andere opties

Hoofdhuidkoeling tegen haarverlies

- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Koud gevoel

30-50% kans op
tevredenheid/slagen



Impact

- Wachtijd tot start behandeling
- Gevolgen kunnen per behandeling verschillen
- Lichamelijke en mentale veranderingen
- Angst, onzekerheid en zingeving
- Nieuwe structuur vinden
- Uw naasten/familie

Ondersteuning

- Voor u en uw naasten
- Ondersteuning vanuit breed team
 - Oncologie verpleegkundige
 - Diëtetiek
 - Fysiotherapie
 - Maatschappelijk werk
 - Psychologie
 - Ergotherapie
 - Thuiszorg
- Patiëntenorganisatie en lotgenotencontact



Rol verpleegkundig specialist

- Wat is een verpleegkundig specialist
- Wat kan de verpleegkundig specialist voor u betekenen?
 - Vast aanspreekpunt
 - Uw klachten zelfstandig onderzoeken en behandelen
 - Regie en coördinatie van zorg
 - Extra tijd
 - Medicatie

