idoctor

Nr 18 - 2023

Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Robin Cornelissen

In dit nummer:

Endo-echografie | Segmentresectie versus lobectomie
Immunotherapie verandert behandellandschap | Impact immunotherapie

mediamed.nl

ECLIPSE
EDUCATIONAL IO PATIENT CASE MEETING

INTERACTIEVE WEBINARS

Patiëntcasuïstiek over duale immunotherapie

Registreer u nu voor deze live peer to peer expert meetings of kijk on demand terug

Uw (inter)nationale collega's vanuit verschillende oncologische disciplines nemen u mee in hun ervaringen met duale immunotherapie in mesothelioom en 1L NSCLC.

Met o.a. Prof. Dr. Solange Peters, Prof. Dr. Luiz Paz-Ares, Prof. Dr Paul Baas en Prof. Dr. Martin Reck.

Kijk on demand terug en/of schrijf u in voor de komende Eclipse webinars, scan de QR code

www.io-instituut.nl/eclipse-overview

Bristol Myers Squibb®

7356-NL-2200032

4
Nieuwe ontwikkelingen voor resectabel longcarcinoom
Interview met:
Dr. Robin Cornelissen

7
Endo-echografie bij de diagnose en stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom
Met medewerking van:
Prof. dr. Jouke Annema

12
Heeft een segmentresectie de voorkeur boven een lobectomie bij NSCLC?
Met medewerking van:
Dr. Koen Hartemink

17
Immunotherapie zorgt voor verschuiving behandelland-schap bij resectabel NSCLC
Met medewerking van:
Drs. Daphne Dumoulin

22
Impact immunotherapie bij NSCLC stadium III: een grotere rol voor de chirurg?
Met medewerking van:
Prof. dr. Dirk De Ruysscher

Hoofdredactioneel

Op het gebied van resectabel niet-kleincellig longcarcinoom zijn veel nieuwe ontwikkelingen. Zowel de kennis van het vakgebied als het aantal therapeutische opties is de afgelopen jaren toegenomen.

In dit nascholingsmagazine bespreekt Jouke Annema recente onderzoeksresultaten over endo-echografie bij de diagnose en stadiëring. Koen Hartemink legt de afweging uit om te kiezen voor een lobectomie of segmentresectie. De aankomende goedkeuring van atezolizumab als neoadjuvante toepassing bij patiënten met resectabel NSCLC is een volgend onderwerp dat Daphne Dumoulin becommentarieert. Tot slot bespreekt Dirk De Ruysscher de zin van alsnog opereren bij uitgezaaid stadium III longcarcinoom.

Al deze zaken komen in dit magazine aan bod. De rode draad die door de artikelen heen loopt, is dat op het gebied van resectabel NSCLC het vakgebied niet stilstaat. Gedegen onderzoek blijft essentieel om onze patiënten op de lange termijn beter te kunnen helpen.

Ik hoop dat dit magazine u informeert over de laatste ontwikkelingen in dit interessante vakgebied, en inspireert om waar mogelijk patiënten door te verwijzen voor inclusie in lopende studies.

Dr. Robin Cornelissen
Gasthoofdredacteur

Colofon

Jaargang 6, nummer 18.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o.) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1000 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Mercatorlaan 1200,
3528 BL Utrecht
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Koen Scheerders,
Jacqueline Reit

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
Drukkerij Badoux

Adressen
IQVIA

Beeld
iStock

© 2023
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

Dr. Robin Cornelissen,
Longarts Erasmus MC

Els van den Brink

Nieuwe ontwikkelingen voor resectabel longcarcinoom

Er zijn veel interessante ontwikkelingen op het gebied van resectabel niet-kleincellig longcarcinoom. "Ze zijn belangrijk en hebben direct impact op de dagelijkse behandelpraktijk", zegt gasthoofdredacteur Robin Cornelissen, longarts in het Erasmus MC.

"Als het bij nascholingen gaat over niet-kleincellig longcarcinoom, gaat het meestal over gemetastaseerd longcarcinoom. Ik wilde dat een keer anders doen", vertelt gasthoofdredacteur Robin Cornelissen, longarts in het Erasmus MC. Hij wil juist de focus leggen op resectabel longcarcinoom. "Sinds de invoering van de VATS [*Video-Assisted Thoracic Surgery, red.*] waren er jarenlang niet zo veel ontwikkelingen op dit gebied. Maar nu zijn er juist meerdere interessante ontwikkelingen, die voor iedereen in het vakgebied relevant zijn. Op basis van nieuwe studieresultaten zijn er verschillende dingen aan het veranderen. Ik denk dat het belangrijk is dat iedereen er weet van heeft dat deze dingen gaande zijn of eraan zitten te komen, want die hebben direct impact op de dagelijkse behandelpraktijk."

Veel vooruitgang

Cornelissen werkt al sinds 2010 als longarts in het Erasmus MC, en behandelt daar alleen oncologische patiënten. Daarbij zitten ook veel patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. "Ik heb destijds voor deze patiëntengroep gekozen, omdat het gaat om patiënten met een relatief slechte prognose, terwijl de ontwikkelingen in dit vakgebied enorm hard gingen. Dat is nog steeds het geval. Er is enorm veel vooruitgang in dit vakgebied, en dat maakt het een leuke uitdaging. Je kunt de overgang van theorie naar praktijk van dichtbij meemaken en ziet de resultaten van nieuwe onderzoeken direct in je eigen praktijk. Wij zien in onze poli bijvoorbeeld nog steeds een patiënt die tien jaar geleden heeft meegedaan aan de CheckMate017-studie en dus een lange overleving heeft bereikt. Dat is echt bijzonder om te zien."

Nieuwe standaard

Het eerste nascholingsartikel behandelt een nieuwe studie in relatie tot endo-echografie via de bronchus (EBUS) of oesophagus (EUS-(B)) versus mediastinoscopie. "Dit is een discussie die al zo oud is als de endo-echografie zelf", zegt Cornelissen. "Endo-echografie is destijds ontwikkeld om mediastinale lymfeklieren te kunnen beoordelen. Het bleek dat deze techniek heel goed werkte om hierin metastasen aan te tonen, maar het uitsluiten van metastasen ging niet perfect. Vandaar dat endo-echografie in de richtlijnen wel was opgenomen als eerste tool, maar dat er bij een negatieve uitkomst nog altijd een mediastinoscopie nodig was." Na verloop van tijd was het de vraag of die aanname nog steeds terecht was. Deze vraag staat centraal in dit nascholingsartikel, met onderzoeksresultaten die onlangs tijdens een ERS-conferentie werden gepresenteerd.

Cornelissen is enthousiast over de uitkomsten. "De onderzoeksresultaten laten zien dat een systematische endo-echografie een mediastinoscopie overbodig maakt. Dat is fijn, omdat we weten dat deze ingreep uitdagend kan zijn om volgens alle richtlijnen uit te voeren." Bovendien is een mediastinoscopie niet zonder complicaties. "Ik verwacht dat endosonografische mediastinale beoordeling de nieuwe standaard wordt", zegt Cornelissen. "Het is overigens ook een mooi resultaat van een onderzoek waar veel Nederlandse ziekenhuizen aan hebben bijgedragen", vult hij aan. "Dat is iets om trots op te zijn."

Sparende operatie?

Bij het tweede nascholingsartikel staat de vraag centraal hoeveel van de long moet worden weggehaald tijdens de operatie bij een resectabel longcarcinoom. Het gaat dan om patiënten met een kleine, perifeer gelegen tumor (stadium I). Moet de behandelaar in zo'n situatie kiezen voor het verwijderen van een complete longkwab door middel van een lobectomie, of kan er ook gekozen worden voor een sparende operatie, waarbij alleen een gedeelte van de longkwab wordt verwijderd, een zogenaamde segmentresectie? "We moeten ons realiseren dat we ooit zijn begonnen met het weghalen van een complete long in geval van een longtumor", zegt Cornelissen. "Toen bleek dat het weghalen van alleen een longkwab niet inferieur was, was dat al een hele verbetering. Maar een nog kleinere verwijdering zou natuurlijk prettiger zijn. In ons ziekenhuis proberen we een operatie altijd zo sparend mogelijk te doen en heeft een segmentresectie meestal de voorkeur."

Toch is er over dit onderwerp nog heel wat discussie en zijn de onderzoeksresultaten niet altijd even duidelijk, zoals ook naar voren komt in het nascholingsartikel. Zo blijkt uit onderzoek dat een segmentresectie geen significante verbetering geeft in longfunctie, tegen de verwachtingen in, en geeft de ingreep een groter risico op recidief. Cornelissen heeft daar een duidelijke mening over. "Ik denk dat ze in het onderzoek niet de juiste parameter hebben gebruikt om longfunctie te meten. Bij een segmentresectie kun je dat beter doen door middel van een

diffusiemeting. Daarnaast is er inderdaad een grotere kans op recidief, maar die is in dat geval goed te behandelen, waardoor er geen effect is op de uiteindelijke overleving." Het punt, zegt Cornelissen, is dat er altijd een significante kans is op een tweede longcarcinoom. "In dat geval heeft een segmentresectie het grote voordeel dat er nog een tweede operatie mogelijk is, wat na een lobectomie geregeld geen optie meer is. Daarom vind ik dat een segmentresectie gewoon tot het arsenaal moet behoren."

Adjuvant of neoadjuvant?

Voor het derde nascholingsartikel verschuift de focus naar immuuntherapie. "Je ziet een steeds bredere toepassing ", zegt Cornelissen. "Eerst werd het alleen gebruikt voor stadium IV. Later kwam daar stadium III bij, en nu wordt het ook ingezet voor patiënten met resectabel longcarcinoom." Dat gebeurt op verschillende manieren, zowel na de operatie (adjuvant) als ervoor (neoadjuvant). Beide manieren worden op dit moment in verschillende studies onderzocht. Atezolizumab is al door de EMA goedgekeurd voor toepassing in adjuvante setting. Neoadjuvante toepassing gebeurt op dit moment alleen in studieverband. "Dit betekent dat je altijd moet testen op PD-L1, zodat je bij een positieve test immunotherapie kunt toevoegen aan de behandeling", zegt Cornelissen. In geval van adjuvante therapie betekent dat dat patiënten na de operatie eerst chemotherapie ondergaan, en daarna nog immunotherapie, omdat dat de kans op overleving vergroot.

Hoewel neoadjuvante chemo-immunotherapie nog niet is goedgekeurd door de EMA, zijn de eerste studieresultaten heel positief. "Ik verwacht dat die goedkeuring er gaat komen voor patiënten met longcarcinoom stadium III die positief testen op PD-L1", zegt Cornelissen. "Het mooie is dat je bij een kwart van de patiënten pathologisch complete remissie ziet. Die doen het dus extreem goed. Bovendien gaan mensen soms ook naar een lager stadium. Hierdoor wordt een tumor, die eerst niet resectabel was, dat wel na de neoadjuvante behandeling."

> "Nieuwe studieresultaten zorgen voor veel verandering en hebben direct impact op de dagelijkse praktijk.

De vraag wanneer je als arts dan voor een adjuvante en wanneer voor een neoadjuvante behandeling kiest, vindt Cornelissen moeilijk te beantwoorden. "Het is enorm lastig om de juiste keuze te maken. Het is onmogelijk om de studies goed met elkaar te vergelijken, omdat het gaat om verschillende patiëntengroepen. Bij de studies over adjuvante behandeling gaat het om mensen die de operatie goed hebben doorstaan. Bij de studies over neoadjuvante behandeling zitten ook mensen die helemaal niet kunnen worden geopereerd. Ik verwacht eigenlijk niet dat er ooit nog een echte vergelijkende studie komt." Zelf vindt Cornelissen het neoadjuvante schema wel aantrekkelijk. "Het zijn maar drie kuren die heel makkelijk in te passen zijn in het ziekenhuisschema. En theoretisch verloopt de immuunactivatie beter als de tumor nog niet is verwijderd."

Vaker opereren?

Voor patiënten met longcarcinoom stadium III met uitzaaiingen in verder gelegen lymfeklieren (N2) bestaat de behandeling meestal uit een combinatie van chemotherapie en bestraling, soms in combinatie met een operatie. Met de opkomst van immunotherapie is dit veranderd, en volgt na afloop van de chemotherapie en bestraling meestal nog immunotherapie. De vraag is of deze laatste behandeling ervoor zorgt dat een operatie alsnog zinvol kan zijn. Dat is het thema van het vierde en laatste nascholingsartikel.

Hoewel het duidelijk is dat chirurgie voor een deel van de patiënten een meerwaarde zal hebben, lijkt het nog niet goed mogelijk om te bepalen welke patiënten dat precies zijn. Cornelissen vindt het belangrijk om zich bewust te zijn van deze ontwikkeling. "Ik denk dat hier nog meer onderzoek nodig is, want op dit moment is het heel lastig om studies te vergelijken en zijn er nog veel openstaande vragen. Welke groep heeft bijvoorbeeld juist meer baat bij bestraling? En kunnen we vooraf de groep identificeren die de operatietafel niet gaat halen?" Cornelissen hoopt dat nieuwe onderzoeken hier meer duidelijkheid over zullen geven.

Toekomstvisie

Cornelissen verwacht dat de besproken ontwikkelingen de komende jaren nog verder zullen doorzetten. "Ik verwacht dat EBUS/EUS snel de standaardtechniek is geworden om het mediastinum te stadiëren bij het longcarcinoom, en dat mediastinoscopie niet meer wordt gebruikt bij niet-kleincellig longcarcinoom. Dat zal dan een technologie zijn geworden die nog maar in een beperkt aantal ziekenhuizen wordt uitgevoerd op uitzonderlijkere indicaties. Verder verwacht ik dat segmentresecties de norm gaan worden, en dat immunotherapie een standaardrol gaan krijgen bij resectabel niet-kleincellig longcarcinoom. En door neoadjuvante behandelingen verwacht ik dat het front zal opschuiven van wat resectabel is. Dat we meer tumoren gaan beschouwen als potentieel resectabel."

NASCHOLING

Endo-echografie bij de diagnose en stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom

Jessica Brussee

Met medewerking van:

Prof. dr. Jouke Annema,
longarts Amsterdam UMC

Samenvatting

Endo-echografie via de bronchi (EBUS) en/of oesofagus (EUS-(B)) met fijnenaaldaspiratie (TBNA/FNA) kan op een minimaal invasieve manier weefsel verkrijgen uit de lymfeklieren in het mediastinum en de longhili. Longartsen gebruiken deze techniek voor de diagnostiek en locoregionale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Hierbij zijn een aantal aandachtspunten van belang. Het eerste is om gestructureerd alle lymfeklierstations in het mediastinum en de longhili in beeld te brengen. Daarnaast dienen alle verdachte stations te worden aangeprikt om weefsel te verkrijgen. Tot slot is het van waarde om niet alleen klierstadiëring vanuit de luchtwegen (EBUS) te verrichten, maar op indicatie ook via de slokdarm (EUS-B).
Een belangrijke nieuwe ontwikkeling op het gebied van endo-echografie is de EBUS-geleide cryobiopsie. Ook de recent gepresenteerde resultaten van de MEDIAS-Trial verdienen de aandacht. De uitkomsten van deze trial laten zien dat het gerechtvaardigd is om, na een negatieve systematische EBUS (en EUS-B), direct over te gaan tot een longoperatie zonder eerst een bevestigende mediastinoscopie uit te voeren.
Bij specifieke patiënten kunnen de EBUS en EUS-B, naast mediastinale stadiëring, ook een rol spelen bij de weefseldiagnose van de primaire longtumor.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kent u de belangrijkste aandachtspunten bij de mediastinale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom met EBUS en EUS-B;
- Bent u op de hoogte van de nieuwe techniek van EBUS-geleide cryobiopsie;
- Bent u bekend met de eerste resultaten en aanbevelingen van de MEDIASTrial;
- Weet u dat, bij een geselecteerde groep patiënten, endo-echografie ook een rol kan spelen bij de weefseldiagnose en uitbreiding (T4) van de primaire longtumor.

Endo-echografie via de bronchi (EBUS) en/of oesofagus (EUS-(B)) met fijnenaaldaspiratie (TBNA/FNA) kan op een minimaal invasieve manier weefsel verkrijgen uit de lymfeklieren in het mediastinum en de longhili. Longartsen gebruiken deze techniek voor de diagnostiek en locoregionale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). In dit artikel is aandacht voor de belangrijkste aandachtspunten bij de uitvoering van deze technieken en recente ontwikkelingen op dit gebied. Daarnaast gaat het in op de toepassing van endo-echografie bij de diagnose van de primaire longtumor.

De eerste stap in de diagnostiek van longkanker is een (gecombineerde) PET- en CT-scan. Zijn hierop afwijkingen zichtbaar, dan zijn twee dingen van belang: allereerst moet een weefseldiagnose uitwijzen of er daadwerkelijk sprake is van longkanker. Daarnaast is het zaak om de uitbreiding van de ziekte, en bij afwezigheid van afstandsmetastasen, de aanwezigheid van mediastinale metastasen vast te stellen. De uitslag van de weefseldiagnose en mediastinale stadiëring bepaalt voor welke behandeling een patiënt in aanmerking komt. Is de longkanker niet uitgezaaid of alleen uitgezaaid in de lymfeklieren van de aangedane long (stadium I of II), dan komt de patiënt in aanmerking voor een operatie of bestraling. Zijn er (meer) locoregionale uitzaaiingen (stadium III), dan zijn, afhankelijk van het precieze stadium en de situatie van de patiënt, chemoradiotherapie en op indicatie chirurgie en immunotherapie aangewezen.[1]

Mediastinale stadiëring is vooral van belang voor patiënten met een verdenking op NSCLC bij wie de artsen een in opzet curatieve behandeling overwegen. Als er bij hen afwijkingen zichtbaar zijn in de lymfeklieren (vergrote lymfeklieren op de CT-scan of opname van radioactieve stof op de PET-scan) volgt een mediastinale stadiëring door middel van een endo-echografie via de bronchus (*endobronchial ultrasound*; EBUS) en/of oesofagus (*endoscopic ultrasound with bronchoscope*; EUS-B). Met een EBUS en/of EUS-B brengt de longarts de lymfeklieren in het mediastinum in beeld. Waar nodig kunnen, met behulp van een dunne naald, lymfeklieren worden aangeprikt om weefsel te verzamelen.[1]

Systematische endo-echografie

Bij een endo-echografie zijn een aantal aandachtspunten van belang. Het eerste is om gestructureerd alle lymfeklierstations in het mediastinum in beeld te brengen. Daarnaast is het belangrijk om alle verdachte stations aan te prikken om weefsel te verkrijgen. Het gaat hierbij zowel om stations die vergroot zijn op de CT-scan, waar opname van radioactieve stof zichtbaar is op de PET-scan en/of die afwijkingen laten zien bij de endo-echografie (zie kader op pagina 10). Het aanprikken van de lymfeklieren gebeurt in volgorde van het verste station naar het station dat het dichtst bij de tumor ligt (N3 – N2 – N1), naar de tumor zelf. De reden voor deze volgorde is om versleping van tumorcellen naar een hoger stadium te voorkomen. Deze systematische benadering toont in één op de tien patiënten onverwachte klieruitzaaiingen aan, die niet worden gevonden met een zogenaamde 'hit-and-run'-strategie, waarbij alleen de PET-positieve klieren gericht worden aangeprikt.[2]

Luchtpijp en slokdarm

Een derde aandachtspunt is dat de endo-echografie bij klierstadiëring bij voorkeur niet alleen via de luchtwegen plaatsvindt (EBUS), maar vervolgens ook via de slokdarm (EUS-B). Hierbij brengt de longarts de bronchoscoop, nadat het

onderzoek via de luchtwegen is voltooid, in de oesofagus. Hij of zij kan nu de lymfeklieren, die buiten het bereik van de EBUS liggen, alsnog in beeld brengen en aanprikken. Dit geldt met name voor klieren in het onderste mediastinum (stations 8 en 9). Daarnaast is het station 4L (paratracheaal) en 7 (subcarinaal) makkelijk te bereiken via de slokdarm (zie kader op pagina 10). Deze techniek is minder belastend voor de patiënt dan de EBUS, vooral als deze slechts een milde sedatie heeft gekregen voor de ingreep.

In sommige gevallen, zoals bij patiënten met een bedreigde luchtweg of beperkte sedatiemogelijkheden, is het raadzaam om enkel een EUS-B-onderzoek te verrichten. Dit geldt met name als het doel van de endo-echografie enkel is om een diagnose longkanker te stellen. In dat geval volstaat het om weefsel te verzamelen van één afwijking en kan hiervoor de minst belastende plek worden gekozen.

EBUS-geleide cryobiopsie

Een nieuwe techniek voor het aanprikken van de lymfeklierstations is een EBUS-geleide-cryobiopsie. Bij een 'normale' EBUS brengt de longarts, onder echogeleide, een dunne naald in de verdachte lymfeklier, prikt deze aan en zuigt wat celmateriaal op (transbronchiale naaldaspiratie; EBUS-TBNA). Dit materiaal wordt vervolgens geanalyseerd in het laboratorium. Bij de EBUS-geleide-cryotechniek maakt de longarts een klein sneetje tussen twee kraakbeenringen, brengt daar een cryoprobe doorheen, bevriest een klein weefselblokje in de lymfeklier en neemt dit weg voor analyse.

In 2022 verrichtten Chinese en Duitse onderzoekers een multicenter, open-label klinische trial waarin zij de deelnemers randomiseerden naar een EBUS-TBNA met, of een EBUS-TBNA zonder transbronchiale mediastinale cryobiopsie.[3] Dit onderzoek laat zien dat de combinatie van een EBUS-TBNA gevolgd door een cryobiopsie een hogere diagnostische opbrengst heeft dan alleen EBUS-TBNA bij de diagnose van benigne aandoeningen, zoals pneumoconiose, sarcoïdose of tuberculose (definitieve diagnose bij 94% versus 64% van de patiënten, RR=1,47, 95% BI 1,17-1,86). Voor het vaststellen van maligniteiten scoorden beide methodes even goed (definitieve diagnose bij 94% respectievelijk 91% van de patiënten, RR=1,04, 95% BI 0,95-1,13).

Het aantal patiënten dat een ernstige bijwerking ondervond verschilde niet tussen de twee groepen (bloeding in de luchtwegen, graad 3 of 4: 2 versus 1%, pneumothorax: 1 versus 3%, pneumomediastinum: 1 versus 0% in de gecombineerde versus de EBUS-TBNA-groep).
Een secundaire uitkomst van de studie was dat de gecombineerde ingreep betere weefselmonsters opleverde voor de immunohistochemie (PD-L1) en moleculaire diagnostiek van niet-kleincellig longcarcinoom (bruikbare weefselmonsters in 97% versus 79% van de samples, RR=1,23, 95% BI 1,04-1,47).

Over de vraag welke patiënten in aanmerking komen voor EBUS-geleide-cryobiopsie is op dit moment nog discussie. De onderzoekers concluderen dat transbronchiale mediastinale cryobiopsie een veelbelovende techniek kan zijn voor standaard naaldaspiratiebiopsie. Annema (Amsterdam UMC) en Rozman (Universiteit van Ljubljana, Slovenië) betogen dat het nog vroeg is om deze techniek in te zetten als eerstelijns diagnostische benadering. De belangrijkste reden hiervoor is dat het aantal patiënten bij wie uitzaaiingen wordt gevonden niet toeneemt met de EBUS-geleide cryobiopsie ten opzichte van een gewone EBUS-TBNA.[4] In Nederland wordt deze nieuwe techniek op dit moment op indicatie toegepast in het Amsterdam UMC.

MEDIASTrial

De huidige richtlijn 'Niet kleincellig longcarcinoom' adviseert om aanvullend een mediastinoscopie te overwegen als een mediastinale klier verdacht is op basis van de PET- en/of CT-scan en het EBUS-onderzoek negatief is.[1] Onderzoek laat zien dat zo'n mediastinoscopie in ongeveer 10% van de patiënten alsnog een uitzaaiing in het mediastinum aantoont.[5] Een mediastinoscopie is echter invasief en brengt een aantal risico's met zich mee. Zo moet de patiënt voor deze ingreep onder narcose, vertraagt de extra ingreep de start van de oncologische behandeling en leidt het tot extra kosten.

De MEDIASTrial onderzoekt de meerwaarde van een mediastinoscopie na een combinatie van een negatieve EBUS en EUS-B.[6,7] Dit multicenter, gerandomiseerde, non-inferioriteits-onderzoek wordt gecoördineerd door het Máxima MC in Veldhoven (Bousema, chirurg in opleiding en van den Broek, longchirurg). Aan het onderzoek doen 360 patiënten mee uit 23 verschillende ziekenhuizen in Nederland en België. Zij hebben allemaal een diagnose van - of verdenking op - niet-kleincellig longcarcinoom zonder metastases op afstand, een indicatie voor invasieve mediastinale stadiering[a] en een negatieve

> Endo-echografie bij klierstadiëring vindt bij voorkeur niet alleen via de luchtwegen plaats (EBUS), maar ook laagdrempelig via de slokdarm (EUS-B).

Fig. 1. Rechtzijdige paratracheale longhaard - geen afwijkingen bij bronchoscopie

Systematische endo-echografie

Een systematisch EBUS/EUS(-B) onderzoek voldoet aan de volgende criteria:[2,6]

- beoordeel ten minste de mediastinale lymfeklierstations 4L, 7 en 4R en de hilaire stations 10-11 L en 10-11 R met EBUS;
- evalueer bij voorkeur de stations 4L, 7 en 8 vervolgens ook met een EUS(-B);
- neem ten minste 3 monsters met behulp van naaldaspiratie van:
  - lymfeklieren in de stations 4L, 7 en 4R groter dan 8 mm
  - alle lymfeklieren groter dan 1 cm op de CT-scan
  - FDG-avide mediastinale lymfeklieren (standard uptake value (SUV) > 2,5)
- voor FDG-avide lymfeklieren kleiner dan 8 mm die er niet verdacht uitzien met endo-echografie is een punctie niet verplicht.

systematische EBUS, bij voorkeur aangevuld met een systematische EUS-B. De patiënten werden gerandomiseerd in twee groepen. De eerste groep (n=178) onderging direct een operatie met lymfeklierresectie. De tweede groep (n= 182) onderging eerst een mediastinoscopie. Liet dit onderzoek geen uitzaaiingen zien, dan volgde alsnog een resectie. Waren er wel uitzaaiingen, dan volgde een andere passende behandeling.

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat het gerechtvaardigd is om, na een negatieve systematische EBUS, zo nodig gecombineerd met een EUS-B, direct over te gaan tot een operatie zonder eerst nog een mediastinoscopie uit te voeren. Bij 7,7% van de patiënten die, aansluitend op de endo-echografie, een mediastinoscopie ondergingen vonden de artsen alsnog een uitzaaiing in de mediastinale lymfeklieren (*unforeseen* N2). In de groep patiënten die direct geopereerd werden, was dit bij 8,8% het geval.[8]

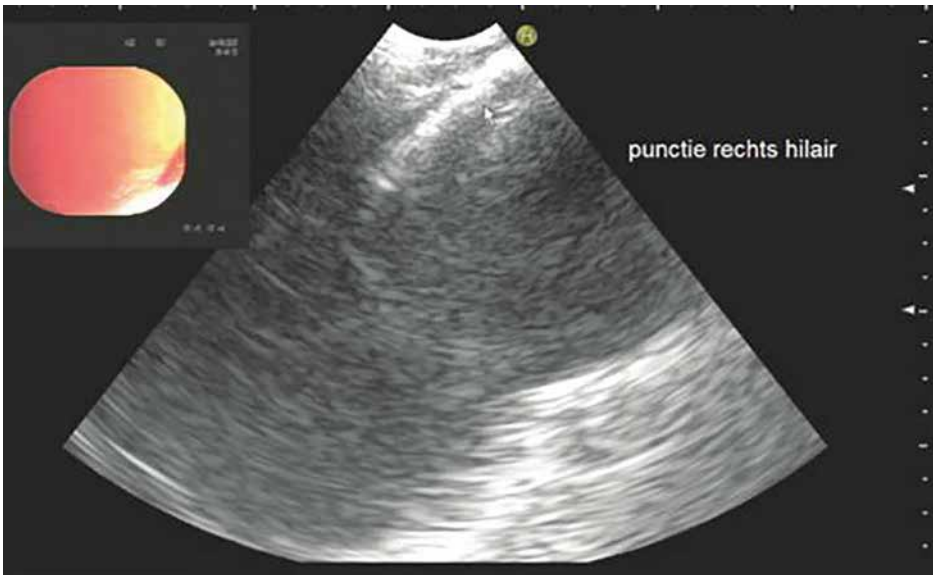


Fig. 2. Corresponderend EBUS-beeld van primaire longtumor met 22 G naald

Primaire tumor

Voor de weefseldiagnose van een primaire longtumor zijn verschillende methoden beschikbaar. Als de tumor leidt tot afwijkingen in het lumen van de grote luchtwegen, is deze bereikbaar met een conventionele bronchoscopie. Is dit niet het geval, dan wordt vaak een transthoracale biopsie toegepast. Hierbij prikt de radioloog de tumor, op geleide van een CT-scan, door de borstkas aan. Een nadeel van deze ingreep is het hoge risico op pneumothorax. Gemiddeld 20% van de patiënten krijgt te maken met deze complicatie.[9]

Recent onderzoek van Kuijvenhoven (Medisch Centrum Leeuwarden / Amsterdam UMC / Universiteit van Amsterdam) laat zien dat, in een geselecteerde groep patiënten, een weefseldiagnose van de primaire longtumor ook kan worden gesteld met behulp van een EBUS of EUS-B.[10] Het betreft hier vooral patiënten bij wie de tumor centraal gelokaliseerd is (naast of dichtbij de grote luchtwegen of de oesofagus). Het risico op een pneumothorax is bij een EBUS/EUS-B verwaarloosbaar.

Daarnaast kunnen de EBUS en EUS(-B), in geselecteerde gevallen, ook meer inzicht geven in de tumorinvasie in de omliggende structuren (T4). Vooral een negatieve EBUS/EUS in combinatie met een negatieve CT-scan kunnen tumorinvasie in de omliggende weefsels uitsluiten.[10]

Conclusie

Op het gebied van endo-echografie bij niet-kleincellig longcarcinoom zijn er verschillende aandachtspunten en nieuwe ontwikkelingen. De belangrijkste aandachtspunten zijn dat het bij de mediastinale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom belangrijk is om de lymfeklieren in het mediastinum systematisch en volledig in beeld te brengen, en van alle verdachte stations weefsel te verzamelen. Een belangrijke ontwikkeling is de EBUS-geleide cryobiopsie, die in geselecteerde patiënten leidt tot een betere kwaliteit van weefselmonsters. Daarnaast laat de MEDIASTrial zien dat een mediastinoscopie na een systematisch uitgevoerde EBUS/EUS-B niet meer nodig is. Tot slot is het belangrijk om te weten dat de EBUS en EUS(-B) niet alleen geschikt zijn voor de mediastinale stadiëring van longkanker, maar bij specifieke patiënten ook kunnen worden gebruikt bij de weefseldiagnostiek van de primaire tumor.

Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten (FMS). Richtlijn niet kleincellig longcarcinoom. Versie 24-01-2020. Beschikbaar via: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincellig_longcarcinoom.html.
2. Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, et al. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). Eur Respir J. 2019;53(2):1800800.
3. Fan Y, Zhang A-M, Wu X-L, et al. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Respir Med. 2022 Oct 21;S2213-2600(22)00392-7. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00392-7. Online ahead of print.
4. Annema JT, Rozman A. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsy-when it is indicated? Lancet Respir Med. 2022 Dec 5;S2213-2600(22)00486-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00486-6. Online ahead of print.
5. Bousema JE, Van Dorp M, Noyez VJJM, Dijkgraaf MGW, Annema JT, Van den Broek FJC. Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thorac Oncol. 2019;14(6):979-992.
6. Bousema JE, Dijkgraaf MGW, Papen-Botterhuis NE, et al. MEDIASTinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial and endoscopic ultrasonography with or without additional surgical mediastinoscopy (MEDIASTrial): study protocol of a multicenter randomised controlled trial. BMC Surg. 2018;18(1):27.
7. MEDIASTinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial and endoscopic ultrasonography with or without additional surgical mediastinoscopy (MEDIASTrial). Beschikbaar via https://mediastrial.nl/. Geraadpleegd op 12/01/2023.
8. Annema J, Bousema J, Dijkgraaf M, Van der Heijden E, Verhagen A, Van den Broek F. Endosonography with or without confirmatory mediastinoscopy for resectable lung cancer A randomized clinical trial. Eur Respir J 2022. 60 (suppl 66); 4711. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4711.
9. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 1(Suppl 1):S99-S107.
10. Kuijvenhoven - Varkevisser JC. Endobronchial and esophageal ultrasound for lung tumor diagnosis and staging. [Proefschrift]. Amsterdam:Universiteit van Amsterdam; 1 juli 2021.

[a] Verdachte mediastinale klier op basis van een PET- en/of CT-scan; cN1-N3 / centrale ligging van de tumor / primaire tumor niet PET-avide / perifere tumor > 3 cm (bron: https://mediastrial.nl/voor-artsen/inclusie-en-exclusie-criteria, geraadpleegd op 12/01/23).

NASCHOLING

Heeft een segmentresectie de voorkeur boven een lobectomie bij NSCLC?

Judith Cohen

Met medewerking van:

Dr. Koen Hartemink,
long- en gastro-intestinaal/oncologisch chirurg, Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL), Amsterdam.

Samenvatting

Voor patiënten met stadium I niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) (met een kleine, perifeer gelegen tumor) is de afgelopen jaren een optie voor een beperktere resectie dan een lobectomie in opkomst gekomen: de segmentresectie. Eén van de voordelen van zo'n segmentresectie is het kunnen sparen van longparenchym en daarmee vermindering van longfunctieverlies. Recent zijn de resultaten van een tweetal gerandomiseerde studies gepresenteerd, die lieten zien dat een segmentresectie niet inferieur is aan een lobectomie. Kritische bestudering van de studies laat echter zien dat er weliswaar inderdaad meer longfunctiebehoud is na een segmentresectie dan na lobectomie, maar dat dit verschil beperkt is. Daarnaast wordt na een segmentresectie vaker een recidief gezien dan na een lobectomie. Om te bepalen óf en voor welke specifieke patiënten een segmentresectie de voorkeur heeft boven een lobectomie, dient meer ervaring te worden opgedaan onder real world-omstandigheden.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u dat de afgelopen vijf jaar in Nederland steeds meer segmentresecties worden gedaan bij vroegstadium NSCLC.
- Weet u dat met een segmentresectie (iets) meer longparenchym gespaard wordt dan bij een lobectomie en dat dit gepaard gaat met meer longfunctiebehoud, wat mogelijk resulteert in een betere kwaliteit van leven.
- Weet u dat systematische reviews en meta-analyses laten zien dat morbiditeit en mortaliteit rondom een segmentresectie en lobectomie min of meer gelijk zijn en dat met segmentresecties niet-inferieure (en soms zelfs superieure) uitkomsten worden behaald.
- Weet u dat recente prospectieve gerandomiseerde studies bevestigen dat segmentresecties niet inferieur (t.a.v. overleving) zijn aan lobectomie, maar dat het effect op longfunctiebehoud beperkt is.
- Weet u dat een segmentresectie gepaard gaat met een grotere kans op een recidief dan een lobectomie.
- Beseft u dat de indicatiestelling voor een segmentresectie nauwkeurig moet gebeuren, en er alleen dient te worden gekozen voor een segmentresectie als er een operatieteam voorhanden is met expertise in en ervaring met segmentresecties.

De standaardbehandeling voor het resectabele NSCLC is de chirurgische verwijdering van een anatomisch longdeel (segmentresectie, (bi)lobectomie of pneumonectomie), inclusief de tumor, met hierbij een systematische hilaire en mediastinale lymfeklierdissectie. Omdat longtumoren onder andere lymfogeen metastaseren is het essentieel om de drainerende lymfeklieren mee te verwijderen, om zo de kans op een locoregionaal recidief te minimaliseren.[1]

Sinds 1995 is een lobectomie de standaardbehandeling voor stadium I NSCLC. Dit is gebaseerd op de, tot recent, enige bestaande gerandomiseerde studie, waarin segment-en wigresecties werden vergeleken met lobectomie bij de behandeling van longtumoren kleiner dan 3 cm.[2] De postoperatieve morbiditeit/mortaliteit bleek niet slechter te zijn na een 'beperkte resectie', maar wel werd er drie maal vaker een lokaal recidief gezien. Tevens was er een (trend naar) kortere overleving dan na een lobectomie.[2]
De afgelopen jaren is er echter juist meer interesse ontstaan voor de inzet van segmentresecties bij de behandeling van het vroegstadium NSCLC.

Voor- en nadelen segmentresectie

Het aantal uitgevoerde segmentresecties is de afgelopen vijf jaar flink toegenomen. Met behulp van Nederlandse dataregisters (Dutch Lung Cancer Audit-Surgery, deel van Dutch Institute for Clinical Auditing) is het aandeel segmentresecties ten opzichte van anatomische resecties (bijvoorbeeld lobectomie

of pneumonectomie) in kaart gebracht. Inmiddels betreft bijna 10% van alle anatomische resecties in Nederland een segmentresectie versus ongeveer 2,5% in 2017. De toegenomen interesse in segmentresecties komt onder andere voort uit een toename van signalering van kleine en perifeer gelegen longtumoren bij (vroeg)diagnostiek. Dit komt onder andere door verbeterde kwaliteit van de beeldvorming, vaker uitgevoerde beeldvorming (voor bijvoorbeeld andere indicaties) en longkankerscreeningprogramma's.

Voordelen segmentresectie

Een voordeel van een segmentresectie ten opzichte van een lobectomie is dat een segmentresectie meer longparenchym spaart, met daardoor behoud van longfunctie en mogelijk een betere postoperatieve kwaliteit van leven. Met het sparen van longparenchym zijn er mogelijk meer behandelopties voorhanden, mocht zich in de toekomst onverhoopt een tweede primaire NSCLC voordoen.

Nadelen segmentresectie

Omdat een segmentresectie een beperktere excisie is, is er een grotere kans op irradicaliteit van verwijdering van de tumor. De ingreep is een technisch lastiger uitvoerbare procedure dan een lobectomie. Bij een segmentresectie neemt de operateur separaat de segmentele bronchus, arterie en vene door en moet hij/zij de grens tussen segmenten identificeren, wat lastig kan zijn. Het bekwaam worden in minimaal invasieve segmentresecties, bijvoorbeeld met VATS of robotchirurgie, vereist een langere leercurve dan voor een lobectomie.[3,4] Als een segmentresectie niet correct wordt uitgevoerd, bestaat er een kans op een irradicale resectie of de situatie dat intrapulmonale lymfekliermetastasen onverhoopt *in situ* blijven.

> Er is meer longfunctiebehoud na een segmentresectie dan na lobectomie, maar dit verschil is beperkt.

Vergelijking uitkomsten segmentresectie en lobectomie

Bij patiënten met kleine, perifeer gelegen NSCLC in een vroeg stadium is dus een mogelijke rol voor segmentresecties weggelegd, mits de operateur voldoende expertise en ervaring heeft met dit type resectie. Er zijn de afgelopen jaren enkele systematische reviews en meta-analyses gepubliceerd, die een vergelijkbare [5] of zelfs superieure [6] uitkomst van segmentresecties beschrijven bij een geselecteerde patiëntengroep met kleine tumoren.

Tot voor kort ontbraken echter de uitkomsten van prospectieve gerandomiseerde trials die segmentresectie en lobectomie voor de behandeling van NSCLC met elkaar vergeleken.
De afgelopen jaren liepen twee grote internationale prospectieve studies, waarvan één de kortetermijnresultaten heeft gepubliceerd, en recent deels langetermijnuitkomsten zijn gepresenteerd. [7] Van de andere studie zijn medio 2022 de resultaten gepubliceerd. [8]

CALGB/Alliance 140503-studie [7]

De eerste studie betreft de CALGB/Alliance 140503-trial, een internationale fase 3-studie met een groep van 697 patiënten met een perifeer gelegen klein (≤ 2 cm) NSCLC zonder lymfekliermetastasen (cT1aN0 NSCLC) die werden gerandomiseerd tussen lobectomie en sublobaire resectie. De in 2018 gepubliceerde post-hoc-analyse van deze studie liet zien dat de perioperatieve morbiditeit en mortaliteit niet verschilde tussen de groep patiënten na lobectomie en de groep na een sublobaire resectie.

In de groep met sublobaire resecties bleek echter 59% van de resecties een wigresectie te zijn, wat een andere resectie is dan een segmentresectie (men neemt een V-vormig deel uit de long weg, waardoor een deel van de intrapulmonale lymfklieren niet wordt meegenomen). Peroperatief werd vriescoupe-onderzoek gedaan van de hilaire en mediastinale lymfeklieren, maar niet van de interlobaire lymfklieren en de snijvlakken.

Recent werden de lange termijnresultaten van deze trial gepresenteerd. Na een mediane follow-up van 7 jaar bleek de 5-jaars ziektevrije overleving (primaire eindpunt van de studie) vergelijkbaar te zijn in beide groepen (63,6% na sublobaire resectie versus 64,1% na lobectomie). Ook de algehele overleving verschilde niet met een 5-jaars overleving van respectievelijk 80,3 en 78,9%. Er werd een locoregionaal recidief gezien bij 13,4% van de patiënten na een sublobaire resectie, versus 10% na lobectomie: geen significant verschil. De vermindering in longfunctie bleek slechts minimaal beter na sublobaire resectie dan na lobectomie. De onderzoekers benoemen dat een dergelijk klein verschil mogelijk niet van klinisch relevante waarde is.

JCOG0802/WJOG4607L-studie [8]

De tweede studie betreft de JCOG0802/WJOG4607L-trial, een prospectief gerandomiseerde, multicenter (70 ziekenhuizen in Japan), non-inferioriteit-fase 3-studie, waarbij 1106 patiënten met een tumor ≤ 2 cm (met een consolidatie-tot-tumor-ratio >0,5) werden gerandomiseerd tussen segmentresectie en lobectomie. Peroperatief werden macroscopisch verdachte klieren met vriescoupe-onderzoek geëvalueerd, wat ook gebeurde met de snijrand als de marge tot de tumor beperkt was. Wanneer één van beide vriescoupes tumorpositief bleek, werd geconverteerd van segmentresectie naar lobectomie. Het aantal complicaties bleek vergelijkbaar in beide groepen.

Na een mediane follow-up van 7,3 jaar bleek de 5-jaars totale overleving (primaire eindpunt van de studie) significant te verschillen: 94,3% na segmentresectie en 91,1% na lobectomie. De 5-jaars ziektevrije overleving was gelijk (respectievelijk 88,0 en 87,9%). Na segmentresectie presenteerde 10,5% zich met een locoregionaal recidief, tegenover 5,4% na lobectomie. Opvallend genoeg bleek eerstgenoemde groep vaker een behandeling te hebben gekregen in geval van een recidief dan de groep na lobectomie. De longkankerspecifieke overleving was gelijk en het verschil in totale overleving werd verklaard door meer sterfte in de lobectomiegroep ten gevolge van andere oorzaken, voornamelijk andere maligniteiten. Het verschil in achteruitgang in longfunctie bleek slechts 3,5% te zijn, beter na segmentresectie, maar minder dan de vooraf ingeschatte 10%.

De auteurs van beide studies concluderen dat in een sterk geselecteerde patiëntengroep, een segmentresectie voor een kleine perifeer gelegen longtumor zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen niet inferieur is vergeleken met lobectomie (ziektevrije en totale overleving). Echter, het kleine verschil in behoud van longfunctie tussen beide operaties lijkt klinisch niet relevant te zijn, al is dit vaak een van de hoofdredenen waarom men in de klinische praktijk kiest voor een segmentresectie. Wel zien behandelaars vaker locoregionale recidieven, waarvoor zij ook vaker een tweede behandeling geven. Dit leidt uiteindelijk tot een gelijke longkankergerelateerde sterfte.

Klinische implicaties

Het is belangrijk om te realiseren dat de hierboven beschreven onderzoeksresultaten zijn behaald in een sterk geselecteerde groep patiënten, waarbij peroperatief vriescoupe-onderzoek werd verricht van de lymfeklieren en op indicatie van de snijrand(en). Om de resultaten te kunnen extrapoleren naar de Nederlandse praktijk zal een segmentresectie net zoals in deze studies moeten worden uitgevoerd in een setting waarbij de ervaring van de operateurs vergelijkbaar is (leercurve van de (minimaal invasief uitgevoerde) segmentresectie). Gezien het aantal patiënten dat voldoet aan de inclusiecriteria en het aantal segmentresecties dat in Nederland wordt uitgevoerd, is het de vraag of deze procedure niet beter in een beperkt aantal longchirurgische ziekenhuizen moet worden uitgevoerd, en dus zou moeten worden gecentraliseerd.

De precieze rol van de segmentresectie bij de behandeling van NSCLC is, ondanks de recente goede gerandomiseerde studies, nog steeds onduidelijk. Patiënten bij wie de wens tot longfunctiebehoud zwaarder weegt dan risico's/nadelen met betrekking tot een (locoregionaal) recidief komen mogelijk in aanmerking voor een segmentresectie, maar of het behaalde resultaat betreffende behoud van longfunctie daadwerkelijk van een klinisch relevante waarde is zal moeten blijken.

Met dank aan informatie van dr. E. Mahtab en dr. S. Siregar, cardiothoracaal chirurgen Erasmus MC.

Referenties

1. NVALT Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. Beschikbaar via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/resectabel_en_lokaal_uitgebreid_nsclc/chirurgie_behandeling.html, geraadpleegd december 2022.
2. Ginsberg RJ, et al. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995;60:615-622.
3. Hamada A, et al. Learning curve for port-access thoracoscopic anatomic lung segmentectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;156:1955-2003.
4. Zhang et al. Robotic Anatomical Segmentectomy: an analysis of the learning curve. Ann Thorac Surg 2019;107:1515-1522.
5. Bedetti B, et al. Segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis 2017;9:1615-1623.
6. Winkelmans T, et al. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2020;57:1051-1060.
7. Altorki NK, et al. Perioperative mortality and morbidity after lobar versus sublobar resection for early stage lung cancer: a post-hoc analysis of an international randomized phase III trial (CALGB/Alliance 140503). Lancet Respir Med 2018;6:915-924.
8. Saji H, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2022;399:1607-1617.

mediamed

Het netwerk voor longartsen:

onafhankelijke content in co-creatie met vooraanstaande collega's

Mediamed is hét informatieplatform voor medisch specialisten. Op Mediamed vindt u een groot aanbod van nieuws, artikelen, geaccrediteerde e-learnings, congresnieuws, video's waarin collega's u bijpraten over congressen, bijeenkomsten, nascholingsartikelen en nascholingsmagazines over uw vakgebied. Op Mediamed bieden wij u naast door iDoctor ontwikkelde e-learnings, ook geaccrediteerde nascholingen van verschillende andere aanbieders. Dit verkleint uw zoektocht; u klikt eenvoudig naar de gewenste inhoud.

www.mediamed.nl

Mediamed is een initiatief van

idoctor

NASCHOLING

Immunotherapie zorgt voor verschuiving behandellandschap bij resectabel NSCLC

Bianca Hagenaars

Met medewerking van:

Drs. Daphne Dumoulin,
longarts, Erasmus MC, Rotterdam

Samenvatting

Immunotherapie is al een aantal jaar onderdeel van de standaardbehandeling bij stadium IV- en niet-resectabel stadium III-niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Om ook de uitkomsten van patiënten met vroegere stadia van NSCLC te verbeteren, richt het onderzoek zich steeds meer op het inzetten van immunotherapie bij resectabel NSCLC, in zowel neoadjuvante als adjuvante setting. Hoewel nog onduidelijk is welke plaats immunotherapie precies zal innemen, lijkt een verandering ingezet van het behandellandschap bij resectabel NSCLC.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat de belangrijkste studieresultaten zijn voor adjuvante immunotherapie bij resectabel NSCLC;
- Wat de belangrijkste studieresultaten zijn voor neoadjuvante immunotherapie bij resectabel NSCLC;
- Voor welke NSCLC-patiënten adjuvante immunotherapie op dit moment in Nederland goedgekeurd is;
- Welke overwegingen meespelen bij het inzetten van (neo)adjuvante immunotherapie bij resectabel NSCLC in de praktijk.

Sinds een aantal jaar is immunotherapie onderdeel van de standaardbehandeling van patiënten met stadium IV NSCLC. Op basis van de resultaten van de PACIFIC-studie is in 2018 een consolidatiebehandeling met durvalumab na chemoradiotherapie goedgekeurd en opgenomen in de Nederlandse richtlijnen voor patiënten met stadium III niet-resectabel NSCLC met een PD-L1-expressie >1%.[1,2] Inmiddels heeft de European Medicines Agency (EMA) atezolizumab geregistreerd voor de adjuvante behandeling van patiënten met resectabel NSCLC en komen steeds meer studieresultaten beschikbaar voor immunotherapie in neoadjuvante setting.[3] Welke gevolgen gaan deze uitbreidingen hebben voor het behandellandschap van resectabel NSCLC?

Ongeveer 20 tot 25% van de NSCLC-patiënten komt in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.[4] Het risico op een recidief - zelfs na een complete resectie - is echter hoog.[5] Om de uitkomsten voor deze patiënten te verbeteren, wordt gekeken naar de inzet van systemische therapie, waaronder immunotherapie, voor en/of na chirurgie.

Adjuvante immunotherapie bij resectabel NSCLC

Belangrijke doelen bij het inzetten van adjuvante immunotherapie bij resectabel NSCLC zijn het behandelen van eventuele micrometastasen en het voorkomen van een recidief. Een groot voordeel van het inzetten van immunotherapie in deze setting is dat de resectie niet hoeft te worden uitgesteld en de tumor dus zo snel mogelijk kan worden verwijderd.[6] Op dit moment is alleen atezolizumab door de EMA goedgekeurd in adjuvante setting, na platinumbevattende chemotherapie en een volledige resectie.[3] De basis voor deze registratie was de fase 3-IMpower010-studie. Deze studie randomiseerde patiënten met gereseceerd stadium IB tot IIIA NSCLC naar een adjuvante behandeling met atezolizumab (gedurende 16 cycli of maximaal 1 jaar, n=507) of *best supportive care* (n=498).[7] Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (DFS). De adjuvante behandeling met atezolizumab verbeterde de DFS bij patiënten met stadium II tot IIIA en een PD-L1-expressie ≥1%, waarbij de DFS niet werd bereikt met atezolizumab versus 35,3 maanden met *best supportive care*. Subgroepanalyses lieten zien dat patiënten met een PD-L1-expressie ≥50% het meeste baat hadden bij de adjuvante behandeling met atezolizumab. De EMA verleende dan ook goedkeuring voor atezolizumab in adjuvante setting, na volledige resectie, voor NSCLC-patiënten met een PD-L1-expressie op ≥50% van de tumorcellen en een hoog risico op een recidief (stadium II tot IIIA), zonder EGFR-mutatie of ALK-afwijkingen.[3]

Ook pembrolizumab is onderzocht als adjuvante behandeling (versus placebo) bij patiënten met gereseceerd stadium IB tot IIIA NSCLC (de PEARLS/KEYNOTE-091-studie).[8] Hoewel pembrolizumab de DFS significant verbeterde ten opzichte van placebo (met een mediane DFS van respectievelijk 53,6 versus 42,0 maanden), lieten de resultaten voor de subgroep van patiënten met een PD-L1-expressie van ≥50% - verrassend genoeg - geen verschil zien tussen pembrolizumab en placebo. Hiervoor is nog geen duidelijke verklaring.

Een nog lopende fase 3-studie (BR31-NVALT24) onderzoekt een adjuvante behandeling met durvalumab bij volledig gereseceerd stadium IB tot IIIA NSCLC met een PD-L1-expressie ≥25%.[9] De resultaten van deze studie laten nog op zich wachten.

Neoadjuvante immunotherapie bij resectabel NSCLC

Het neoadjuvant inzetten van immunotherapie zorgt voor een aanhoudende T-celrespons tegen de tumor, maar ook voor tumorspecifieke T-cellen in het bloed die mogelijke micrometastasen kunnen opruimen.[10] Belangrijke doelen van neoadjuvante immunotherapie zijn dan ook het verlagen van

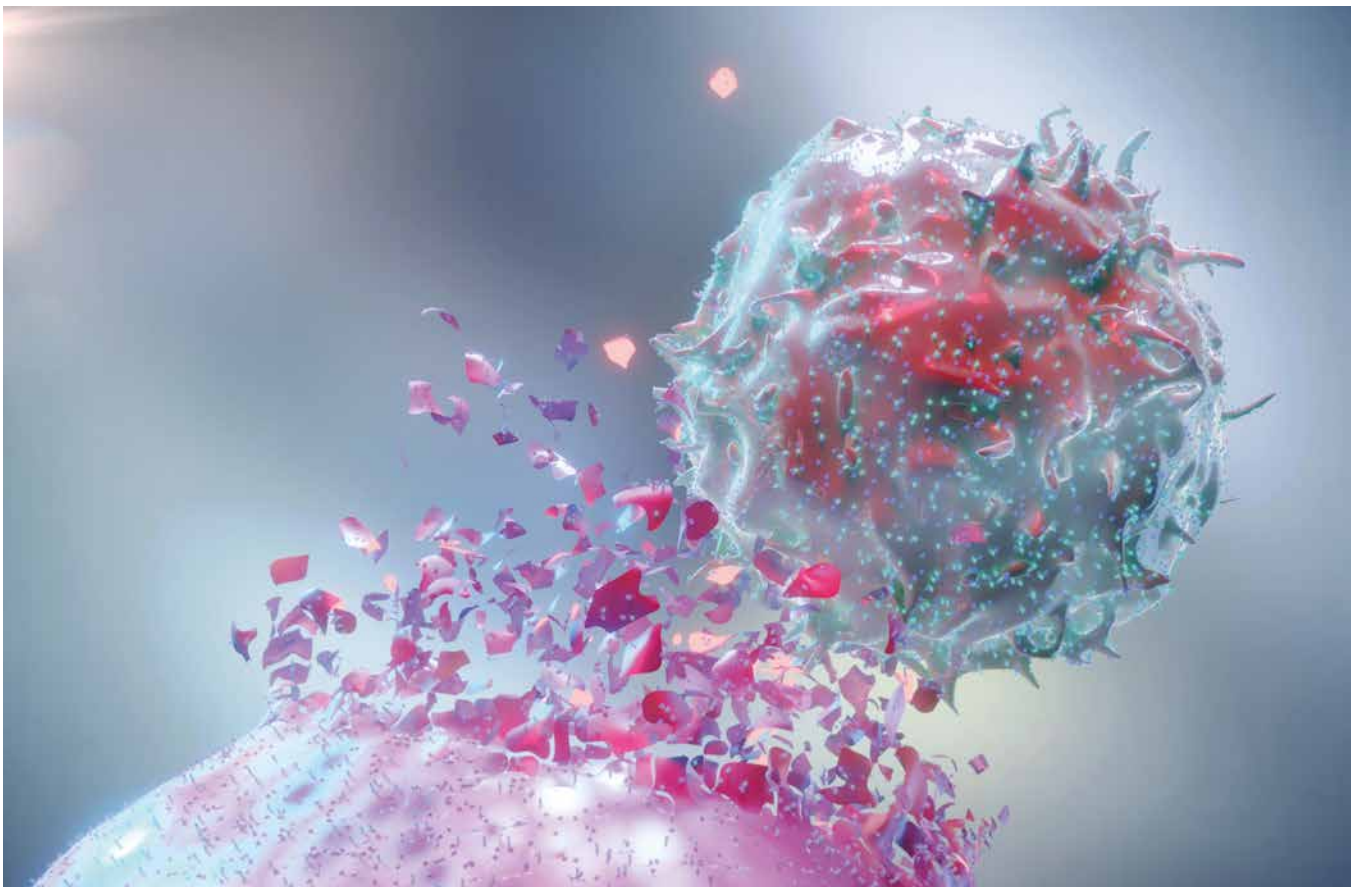
het tumorstadium, het verhogen van de kans op een R0-resectie, het opruimen van eventuele micrometastasen en het verbeteren van de ziektevrije en uiteindelijk de algehele overleving (OS).[6] Wel kent een neoadjuvante behandeling een aantal risico's, zoals het mogelijk moeten uitstellen of afstellen van de operatie vanwege bijwerkingen, progressie voorafgaand aan chirurgie, een verhoogde kans op chirurgische complicaties en mogelijke overbehandeling.

Verschillende studies hebben aangetoond dat een combinatie van chemo-immunotherapie leidt tot hogere percentages pathologisch complete responsen (pCR's, een belangrijke uitkomstmaat voor neoadjuvante behandelingen) dan immunotherapie alleen.[11] Bij het drukken van dit artikel is chemo-immunotherapie echter nog niet in neoadjuvante setting geregistreerd voor resectabel NSCLC. Op dit moment ligt de neoadjuvante behandeling met nivolumab plus chemotherapie bij patiënten met NSCLC stadium IB tot IIIA, op basis van de resultaten van de CheckMate 816-studie, wel ter beoordeling bij de EMA.[12] In deze studie werden 358 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met nivolumab plus platinumbevattende chemotherapie of alleen chemotherapie, gevolgd door resectie. De mediane eventvrije overleving (EFS) was 31,6 maanden met neoadjuvante nivolumab plus chemotherapie versus 20,8 maanden met neoadjuvante chemotherapie. De percentages patiënten met een pCR waren respectievelijk 24,0% en 2,2%.

Neoadjuvante en adjuvante immunotherapie

Naast immunotherapie in neoadjuvante óf adjuvante setting is ook de meerwaarde van immunotherapie in deze settings onderzocht. In de fase 2-NADIM-studie ontvingen patiënten met stadium IIIA-NSCLC een neoadjuvante behandeling met nivolumab plus chemotherapie (gedurende drie cycli) gevolgd door resectie en een adjuvante behandeling met nivolumab (gedurende 1 jaar).[13] Het pCR-percentage was 63%. Na 24 maanden was de progressievrije overleving 77,1% en de OS 89,9%. De PFS en OS na drie jaar waren respectievelijk 69,6% en 81,9%.[14] Een belangrijke kanttekening bij deze studie is echter dat een groot deel van de geïncludeerde patiënten in Nederland niet in aanmerking zou komen voor resectie (zoals patiënten met meerdere positieve lymfklieren).

Een nog lopende fase 3-studie onderzoekt neoadjuvant nivolumab plus chemotherapie, gevolgd door adjuvant nivolumab versus neoadjuvant placebo plus chemotherapie, gevolgd door adjuvant placebo bij patiënten met resectabel stadium IIA tot IIIB NSCLC (de CheckMate 77T).[15] De fase 3-AEGEAN-studie bepaalt in een vergelijkbare placebogecontroleerde opzet de werkzaamheid van durvalumab plus chemotherapie voorafgaand aan chirurgie, gevolgd door een adjuvante behandeling met durvalumab bij patiënten met resectabel stadium IIA tot IIIB NSCLC.[16]



> Op dit moment is alleen atezolizumab door de EMA goedgekeurd in adjuvante setting, na platinum-bevattende chemotherapie en een volledige resectie.

Toxiciteit

Het toevoegen van immunotherapie aan een neoadjuvante behandeling bij resectabel NSCLC wordt over het algemeen goed verdragen en het aantal behandelingsgerelateerde bijwerkingen komt overeen met wat eerder is gezien met inductiechemotherapie.[13] Voor een neoadjuvante behandeling is daarnaast belangrijk dat de eventuele bijwerkingen van de therapie geen negatieve invloed hebben op de haalbaarheid van de chirurgie.[17] De resultaten van de CheckMate 816 lieten zien dat de behandeling bij een aantal patiënten leidde tot uitstel of afstel van de operatie. Dit was meestal wegens ziekteprogressie, en niet vanwege bijwerkingen. Vergelijkbare resultaten werden gezien in de NADIM-studie.

Voor de adjuvante behandeling geldt dat resectie niet hoeft te worden uitgesteld, maar dat patiënten gedurende de adjuvante behandeling wel worden blootgesteld aan extra toxiciteit. De veiligheidsprofielen van immunotherapie in adjuvante setting lijken echter goed hanteerbaar, zonder onverwachte bijwerkingen.[7,8]

Patiëntselectie

Hoewel de uitkomsten voor immunotherapie in neoadjuvante en/of adjuvante setting gunstig zijn voor patiënten met resectabel NSCLC, geven de huidige studies geen duidelijk antwoord op de vraag welke patiënten in aanmerking zouden moeten komen voor deze behandelingen. Zo is het nog onduidelijk bij welke patiënten het zinvol is om adjuvante immunotherapie aan te bieden, bijvoorbeeld na het behalen van een pCR in neoadjuvante setting. Maar ook bij een minder goede respons op neoadjuvante therapie is de vraag of het doorzetten van een adjuvante behandeling met immunotherapie meerwaarde heeft. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het feit dat een adjuvante behandeling patiënten nog lang blootstelt aan ziekenhuisbezoeken en mogelijke bijwerkingen, wat invloed heeft op de kwaliteit van leven.

In Nederland lijkt de keuze voor een bepaalde behandeling te worden gemaakt op basis van de vergoede status van het geneesmiddel. Zoals eerder aangegeven is atezolizumab het enige immunotherapeuticum dat in Nederland geregistreerd is voor de adjuvante behandeling van gereseceerd NSCLC. De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (BOM) gaf hierbij aan dat adjuvant atezolizumab zoals geregistreerd door de EMA voldoet aan de PASKWIL-criteria (Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van de behandeling en Level of evidence) en heeft een voorlopig positief advies afgegeven.[18] De Commissie Beoordeling Add-onGeneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland heeft de groep patiënten die voor atezolizumab in adjuvante setting in aanmerking komt, echter flink beperkt. Alleen voor patiënten met NSCLC stadium 3A, met een PD-L1-expressie van ≥50%, zonder EGRF-mutaties of afwijkingen in ALK, zonder mediastinale lymfadenopathie of met onvoorziene N2-ziekte is een adjuvante behandeling met atezolizumab vanaf 1 februari 2023 vergoede zorg.

Immunotherapie in neoadjuvante setting bij resectabel NSCLC is op dit moment nog niet goedgekeurd door de EMA, maar dit lijkt een kwestie van tijd te zijn. Met de komst van deze behandeloptie groeit ook de behoefte aan biomarkers om patiënten te identificeren die mogelijk baat hebben bij neoadjuvante immunotherapie.[19]

Definitie resectie en responsevaluatie

Een andere vraag die rijst als gevolg van de studies in neoadjuvante setting is: welke patiënten zijn nog resectabel en welke niet? In de NADIM-studie zijn bijvoorbeeld patiënten geïncludeerd die in Nederland normaliter niet worden aangeboden voor resectie, zoals patiënten met meerdere positieve lymfklieren. Mogelijk leiden de NADIM en vergelijkbare studies tot een verandering van de definitie voor resectabele tumoren.

Een ander belangrijk punt bij studies in de neoadjuvante setting is de responsevaluatie. Een van de grote uitdagingen bij het bepalen van het klinisch voordeel van immunotherapie in een neoadjuvante setting is de tijd die nodig is voor het bepalen van een eventuele winst in algehele overleving (OS).[20] De pathologische respons is voorgesteld als mogelijk surrogaateindpunt om dit probleem te omzeilen. Echter, gegevens over een correlatie tussen de pathologische respons en OS ontbreken op dit moment nog.[21]

DFS wordt ook vaak gebruikt als surrogaateindpunt voor OS.[20] Maar dit eindpunt kent eveneens uitdagingen. Zo is het lastig om voldoende patiënten te includeren om uiteindelijk een verschil in overleving aan te kunnen tonen, en kan het lang duren om verbeteringen in OS en DFS betrouwbaar vast te stellen. Het identificeren van surrogaateindpunten waarvoor geen langdurige follow-up nodig is en die de OS nauwkeurig kunnen voorspellen, is dan ook essentieel.[20]

Conclusie

Immunotherapie heeft gunstige resultaten laten zien in (neo) adjuvante setting bij resectabel NSCLC. De meest effectieve strategie - adjuvant, neoadjuvant of beide - is echter nog onduidelijk. Ook zal de toekomst uit moeten wijzen of alternatieve eindpunten als de pCR voorspellend zullen zijn voor de overleving van patiënten. Uiteindelijk zijn betere prognostische en predictieve biomarkers nodig voor het selecteren van de juiste therapie voor de juiste patiënt. Wel lijkt immunotherapie een steeds grotere plek in te gaan nemen binnen het behandelarsenaal voor patiënten met resectabel NSCLC.

Referenties

1. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi#authorisation-details-section. Geraadpleegd januari 2023.
2. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom; https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincelling_longcarcinoom.html. Geraadpleegd januar 2023.
3. SmPC Tecentriq® (atezolizumab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_nl.pdf. Geraadpleegd januari 2023.
4. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018;7(3):220–33.
5. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, e.a. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. J Thorac Oncol. 2008;3(1):46–52.
6. Shukla N, Hanna N. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. Lung Cancer (Auckl). 2021;12:51–60.
7. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, e.a. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 9 oktober 2021;398(10308):1344–57.
8. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, e.a. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1274–86.
9. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375. Geraadpleegd januari 2023. clinicaltrials.gov; 2022 mrt. Report No.: NCT02273375.
10. Robert C. Is earlier better for melanoma checkpoint blockade? Nat Med. 2018;24(11):1645–8.
11. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, e.a. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2022;11(2):277–94.
12. https://news.bms.com/news/details/2022/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-Opdivo-nivolumab-with-Chemotherapy-as-Neoadjuvant-Treatment-for-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx. Geraadpleegd januari 2023.
13. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, e.a. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(11):1413–22.
14. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, e.a. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial). J Clin Oncol. 2022;40(25):2924–33.
15. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04025879. Geraadpleegd januari 2023.
16. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, e.a. Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages II and III non-small-cell lung cancer: the AEGEAN trial. Clin Lung Cancer. 2022;23(3):e247–51.
17. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, e.a. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973–85.
18. https://www.nvmo.org/bom/adjuvante-behandeling-met-atezolizumab-na-adjuvante-chemotherapie-bij-patienten-met-een-stadium-ib-iiia-nsclc/?meta. Geraadpleegd januari 2023.
19. Chmielewska I, Stencel K, Kalinka E, Ramlau R, Krawczyk P. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer—clinical trials experience. Cancers (Basel). 2021;13(20):5048.
20. Bai R, Li L, Chen X, Chen N, Song W, Cui J. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy: opening new horizons for patients with early-stage non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2020;10.
21. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA, e.a. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). Nat Med. 2021;27(2):301–9.

NASCHOLING

Impact immunotherapie bij NSCLC stadium III: een grotere rol voor de chirurg?

Marijke van Oosten

Met medewerking van:
Prof. dr. Dirk De Ruysscher,
radiotherapeut-oncoloog en hoogleraar bij het Maastricht UMC+/Universiteit Maastricht en Maastro Clinic in Maastricht en bij het Erasmus MC/Universiteit Rotterdam.

Samenvatting

(Neo)adjuvante (chemo-)immunotherapie bij patiënten met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom leidt tot een klinisch relevante verbetering van de ziektevrije overleving en de event-free survival. Daarmee krijgt de chirurg naast de radiotherapeut een rol bij behandeling van stadium III niet-kleincellig longcarcinoom. Hoe groot die rol gaat worden is echter nog niet duidelijk. Daarvoor ontbreken nog verschillende gegevens, zoals de totale overlevingscijfers bij behandeling met (neo)adjuvante immunotherapie en de definitie van een resectabele tumor.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kent u de resultaten van de PACIFIC-studie, een fase 3-studie naar inzet van immunotherapie na chemoradiatie bij behandeling van stadium III niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC);
- Kent u de resultaten van verschillende studies naar immunotherapie in de (neo)adjuvante setting bij behandeling van stadium III NSCLC;
- Weet u wat de knelpunten zijn voor een goede implementatie van de resultaten van bovengenoemde studies.

De standaardbehandeling voor de meeste fitte patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium III bestaat uit gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie (chemoradiatie) gevolgd door een jaar lang immunotherapie. Slechts een klein deel van patiënten ondergaat een operatie, omdat vaak een resectie technisch niet mogelijk is, de patiënt niet operabel is en/of een operatie niet bijdraagt aan een betere prognose. Recente studies laten zien dat immunotherapie gecombineerd met chemotherapie in zowel de neoadjuvante als adjuvante setting de progressievrije overleving (*progression free survival*; PFS) en *event-free survival* (EFS) na een resectie aanzienlijk verbetert. Dat zal betekenen dat de chirurg een grotere rol krijgt bij de behandeling van NSCLC stadium III. Bepalen welke patiënten in aanmerking komen voor chirurgie is echter geen sinecure.

Patiënten met NSCLC stadium III vormen een zeer heterogene populatie. Dat komt door verschillen tussen tumoren, zoals de ligging, grootte, en ingroei van de tumor in andere weefsels, genetische kenmerken en verschillen tussen patiënten. NSCLC komt vooral voor bij oudere mensen; de mediane leeftijd ligt rond de zeventig jaar. De meesten van hen zijn rokers of zijn dat geweest. Door deze factoren treedt vaak comorbiditeit op die geassocieerd is met leeftijd en/of roken, zoals hart- of vaatziekten en/of COPD. Als gevolg daarvan zijn veel NSCLC-patiënten kwetsbaar, waardoor zij niet alle beschikbare behandelingen aankunnen.

In de periode van 2008 tot 2018 kreeg slechts een derde van patiënten met NSCLC stadium III de destijds standaardbehandeling gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie.[1] Andere patiënten kregen sequentiële chemo-radiatie of alleen radiotherapie (12%), chemotherapie (11%), chirurgie (11%) of *best supportive care* (25%). In Nederland werd in genoemde periode dus vrij weinig chirurgie toegepast bij mensen met stadium III NSCLC. Het niet operabel zijn van patiënten wegens hun conditie is niet de enige oorzaak. Een deel van de tumoren was technisch irresectabel. Daarnaast waren er operabele patiënten met een technisch resectabele tumor, waarbij de prognose ondanks eventuele resectie zo ongunstig was, dat een operatie niet zinvol werd geacht. Bij ongeveer de helft van de patiënten met volledige resectie komt de ziekte namelijk terug, vaak als afstandsmetastasen.[2]

De impact van neoadjuvante of adjuvante chemotherapie is daarbij beperkt: een verhoging van de 5-jaars totale overleving (overall survival; OS) van slechts 5%, waardoor chemoradiatie de standaardbehandeling bleef.[3] Ook na chemoradiatie heeft resectie normaliter geen plaats. Alleen bij geselecteerde patiënten kan er aanvullende waarde zijn van een resectie na inductie chemoradiatie bij het stadium III-N2 NSCLC. Welke patiënten dat zijn, dient in een multidisciplinair overleg te worden besproken.

Immunotherapie tijdperk

Sinds 2018 is er een belangrijke nieuwe behandeloptie beschikbaar voor NSCLC stadium III: immunotherapie. In 2017 verschenen de resultaten van de PACIFIC-studie. In deze fase 3-studie kregen patiënten met lokaal gevorderde irresectabele NSCLC stadium III, die geen progressie lieten zien na chemoradiatie, een jaar lang tweewekelijks immunotherapie met durvalumab of placebo.[4] De immunotherapie verbeterde significant de PFS ten opzichte van placebo (16.9 maanden voor durvalumab versus 5.6 maanden voor placebo). De 5-jaar PFS was 33% voor de studiegroep versus 19% voor placebo (HR 0.55; 95% CI, 0.45-0.68.[5] De 5-jaar OS bedroeg voor de studiegroep en placebogroep, respectievelijk 43% en 33% (HR 0.72; 95% CI, 0.59-0.89).

Naar aanleiding van de resultaten van de PACIFIC-studie is de standaardbehandeling voor veel patiënten met NSCLC stadium III tegenwoordig chemoradiatie gevolgd door immunotherapie. Chirurgie is nog steeds alleen bedoeld voor geselecteerde patiënten.

Immunotherapie als (neo)adjuvante behandeling

In de afgelopen paar jaar is gebleken dat immunotherapie in zowel de adjuvante als neoadjuvante setting een goede verbetering geeft in klinische uitkomsten bij patiënten met NSCLC stadium III. In de fase 3 IMpower010-studie resulteerde immunotherapie na complete resectie en adjuvante chemotherapie voor een verbetering van de ziektevrije overleving (*disease free survival*; DFS). De 3-jaars DFS was 56% in de groep die adjuvante chemotherapie ontving en 49% in de groep die *best supportive care* ontving (HR 0,79; 95% CI, 0,64-0,95).[6] In de patiëntengroep waarvan ≥ 1% van tumorcellen in de tumor PD-L1 tot expressie brengt, was de 3-jaars DFS 60% in de groep die adjuvante chemotherapie kreeg en 48% in de groep die *best supportive care* kreeg (HR 0,66; 95% CI, 0,50-0,88). In de fase 3 PEARLS/Keynote-91-studie gaf immunotherapie na complete resectie en adjuvante chemotherapie een verbetering van de mediane DFS (53,6 maanden in de studiegroep en 42,0 maanden in de placebogroep) met een HR van 0,76 (95% CI, 0,63-0,91).[7]

In de neoadjuvante setting laat de fase 2-NADIM-studie zien dat patiënten die neoadjuvante chemotherapie plus immunotherapie ontvingen een PFS-ratio hadden van 77%.[8] De 3-jaars-OS was 82% in de *intention-to-treat*-populatie en 91% in de per-protocol populatie.[9] Overigens ontvingen de patiënten na resectie nog adjuvante immunotherapie.
Vorig jaar werden de resultaten gepubliceerd van de CheckMate-816-studie, de eerste fase 3-studie waarin patiënten met stadium III NSCLC neoadjuvant immunotherapie kregen. Toevoeging van nivolumab aan neoadjuvante chemotherapie voorafgaand aan een resectie leidde tot een verlenging van de EFS van 20,8 maanden naar 31,6 maanden.[10] De pathologische complete response nam toe van 2,2% bij alleen neoadjuvante chemotherapie naar 24% voor de neoadjuvante immuno-chemotherapiecombinatie. De studie is nog gaande, maar een eerste interim-analyse van de OS liet een (niet-significante) HR van 0,57 zien.

Resectabel of niet: waar ligt de grens?

Naar aanleiding van de resultaten van de IMpower010-, PEARLS/Keynote-91-, NADIM- en Checkmate-816-studie kan opnieuw de vraag worden gesteld: wat is de plaats van chirurgie bij stadium III NSCLC? Het is zeer aannemelijk dat de chirurg een grotere rol krijgt bij de behandeling. Bepalen welke patiënten in aanmerking komen voor chirurgie is echter niet zo eenvoudig. Dat geldt met name voor patiënten met een stadium III-N2 NSCLC. Theoretisch is een resectabele tumor een tumor waarbij de kans groot is dat een chirurg al het detecteerbare tumorweefsel kan verwijderen (R0-resectie). Een relatief beperkte tumor is al gauw resectabel; een zeer verbreide tumor met veel uitgroei irresectabel. Is de situatie echter minder evident, wat vaak het geval is bij stadium III-N2 NSCLC, dan is er geen enkele definitie voor wat resectabel of irresectabel is. Daarnaast vallen onder de paraplu van irresectabel vaak patiënten met tumoren die technisch wel resectabel zijn, maar voor wie een operatie gezien hun prognose niet zinvol is.[11]

De onduidelijkheid over de resectabiliteit van een tumor maakt interpretatie lastig van de resultaten van de PACIFIC-studie en de studies naar (neo)adjuvante immunotherapie bij stadium III NSCLC. Hoewel in de PACIFIC-studie enkel patiënten met irresectabele ziekte zijn geïncludeerd, wordt in het studiepro-

tocol geen definitie gegeven van een irresectabele tumor. Een groot aantal patiënten in de studie kreeg het label 'irresectabel', terwijl de tumor technisch wél resectabel was. Ook de patiëntpopulatie in de NADIM-studie was ondanks het label 'resectabel' heterogeen, omdat hiervoor geen duidelijke criteria zijn gehanteerd. Bij een patiënt met stadium III-N2 of -N3 NSCLC kan de tumor, afhankelijk van het aantal positieve klieren, de grootte van de tumor en de locatie, toch resectabel zijn.

Om de resultaten van genoemde studies beter te kunnen implementeren is de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) een initiatief gestart om een definitie voor resectabele ziekte op te stellen. Een belangrijke vraag daarbij is: welke patiënten zijn geïncludeerd in onder andere de NADIM-studie en welke in de PACIFIC-studie? Op basis daarvan zijn criteria te formuleren voor de resectabiliteit van een tumor. Pas als die criteria er zijn, kan worden bepaald welke patiënten beter af zijn met chirurgie en welke met radiotherapie. Buiten kijf staat dat (chemo)-immunotherapie onderdeel dient te zijn van de behandeling, hetzij na chemoradiatie, hetzij in de (neo)adjuvante setting. De genoemde studies laten zien dat deze therapie absoluut een meerwaarde heeft voor de patiënt onafhankelijk van welke lokale therapie wordt ingezet. De HR liggen bij de verschillende lokale therapieën (radiotherapie of chirurgie) in dezelfde grootteorde.

Verwachtingen (managen)

Hoewel de definitie voor een resectabele tumor er nog niet is, heeft de EMA groen licht gegeven om immunotherapie bij NSCLC stadium III toe te passen in zowel de neoadjuvante als de adjuvante setting.[12,13] Naar verwachting zal de commissie BOM in de loop van het jaar een uitspraak doen over (neo) adjuvante immunotherapie bij stadium III NSCLC.

> Zolang er geen duidelijke definitie is voor een (niet-) resectabele tumor, is het te vroeg om te bepalen voor welke patiënten chirurgie is weggelegd.

De implementatie hangt af van een aantal onzekerheden. Voor (neo)adjuvante immunotherapie zijn nog geen OS-cijfers uit fase 3-studies voorhanden. De vraag is hoe de cijfers voor EFS en DFS zich vertalen naar overleving op de langere termijn. Alleen van de NADIM 1-studie, een niet-gerandomiseerde fase 2-studie, zijn overlevingscijfers bekend: OS 82% (95% CI, 66.8 to 90.6) na 3 jaar in de *intention-to-treat*-populatie. Verder hangt implementatie af van het beschikbaar komen van de definitie van een resectabele tumor.

Voor een deel van patiënten zal chirurgie echt een meerwaarde hebben. Afgaande op de HR voor EFS, DFS, PFS van de verschillende studies, en ervan uitgaand dat deze zich vertalen naar OS op langere termijn, zal het voor een ander deel waarschijnlijk niet uitmaken welke behandeling zij krijgen: chemoradiatie gevolgd door immunotherapie (PFS HR 0.55 PACIFIC-studie) of neo-adjuvante chemo-immunotherapie (EFS HR 0.63 Checkmate-861-studie) of adjuvante chemo-immunotherapie (mediane DFS HR 0.76 in PEARLS/KEYNOTE-091-studie en DFS HR 0.66 voor PDL-1 ≥ 1%). Voor deze patiënten zal al dan niet opereren afhangen van de expertise in een centrum en het besluit in het MDO. Hoogstwaarschijnlijk zal implementatie van chirurgie in combinatie met (neo)adjuvante chemotherapie en immunotherapie samengaan met de vraag of bepaalde zorg dient te worden gecentraliseerd.

Aangezien er geen directe vergelijking is tussen adjuvante en neoadjuvante immunotherapie bij behandeling van stadium III NSCLC, zouden beide opties valide zijn.

Radiotherapie én chirurgie

Aangezien zowel radiotherapie als chirurgie in combinatie met chemotherapie en immunotherapie klinische uitkomsten bij stadium III NSCLC verbetert, rijst de vraag: wat is het effect als zowel radiotherapie als chirurgie worden toegepast? Het antwoord daarop zal voortkomen uit lopende studies. Momenteel wordt immunotherapie onderzocht in combinatie met radiotherapie voorafgaand aan chirurgie.[14,15]

Conclusie

Gezien de recente ontwikkelingen zal de chirurg een grotere rol krijgen in de behandeling van stadium III NSCLC. Zolang er echter geen duidelijke definitie voorhanden is voor een (niet-) resectabele tumor, is het nog te vroeg om te kunnen bepalen voor welke patiënten precies chirurgie is weggelegd. Ook als er een definitie voor resectabiliteit is opgesteld zal de implementatie van (neo)adjuvante immunotherapie bij behandeling van stadium III NSCLC niet van de ene op de andere dag mogelijk zijn. De keuze voor radiotherapie of resectie in combinatie met chemo-immunotherapie zal afhankelijk zijn van de expertise in een centrum en bespreking in het MDO, waarbij voordelen van een behandeling op moeten wegen tegen de nadelen, zoals risico op complicaties en toxiciteit.

Referenties

1. Evers J, Hendriks LEL, De Jaeger K, et al. Trends and variations in the treatment of stage I-III small cell lung cancer from 2008 to 2019: A nationwide population-based study from the Netherlands. Lung Cancer. 2021 Dec;162:61-70. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.10.011.
2. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. Transl Lung Cancer Res. 2014; 3: 242–9. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
3. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014;383:1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377:1919-29. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
5. Spigel DR, Faivre-Finn C, E Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022;40:1301-1. doi: 10.1200/JCO.21.01308.
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398:1344-57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
7. O'Brien M, Luis Paz-Ares L, Sandrine Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23:1274-86. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
8. Provencio M, Nadal E, Amelia Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21:1413-22. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
9. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). J Clin Oncol. 2022;40:2924-33. doi: 10.1200/JCO.21.02660.
10. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386:1973-85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
11. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom 2020. Te raadplegen via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincellig_longcarcinoom.html. [Geraadpleegd op 17 januari 2023]
12. European Medicines Agency Validates Bristol Myers Squibb's Application for Opdivo (nivolumab) with Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://news.bms.com/news/details/2022/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-Opdivo-nivolumab-with-Chemotherapy-as-Neoadjuvant-Treatment-for-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx
13. European Commission approves Roche's Tecentriq as adjuvant treatment for a subset of people with early-stage non-small cell lung cancer. https://www.globenewswire.com/news-release/2022/06/09/2459297/0 /en/European-Commission-approves-Roche-s-Tecentriq-as-adjuvant-treatment-for-a-subset-of-people-with-early-stage-non-small-cell-lung-cancer.html
14. Altorki NK, McGraw TE, Borczuk AC, et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22:824-35. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00149-2. Epub 2021 May 18.
15. Lee B, Mynard N, Nasar A, et al. Surgical resection after neoadjuvant durvalumab and radiation is feasible and safe in non-small cell lung cancer: Results from a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165:327-34.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.07.017. Epub 2022 Aug 6.

Verkorte productinformatie Trixeo Aerosphere® (oktober 2021)
Farmaceutische vorm en samenstelling: Aerosol, suspensie. Elke geïnhaleerde dosis bevat 5 mcg formoterol-fumaraatdihydraat, 9 mcg glycopyrroniumbromide gelijk aan 7,2 mcg glycopyrronium, en 160 mcg budesonide. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,3 mcg formoterolfumaraatdihydraat, 9,6 mcg glycopyrroniumbromide gelijk aan 7,7 mcg glycopyrronium, en 170 mcg budesonide. **Farmacotherapeutische groep:** Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten: adrenergica i.c.m. anticholinergica incl. drievoudige combinaties met corticosteroïden. **ATC-code:** R03AL11 **Indicatie:** Onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet adequaat behandeld worden met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2-agonist of een combinatie van een langwerkende β_2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering:** De aanbevolen en maximale dosis is tweemaal daags 2 inhalaties (2 's ochtends en 2 's avonds). De zorgprofessional dient het correcte inhalatorgebruik te tonen en de juiste inhalatietechniek regelmatig te controleren. Patiënten die het tegelijk indrukken en inademen moeilijk vinden, kunnen Trixeo Aerosphere gebruiken met voorzetkamer (Aerochamber Plus Flow-Vu). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor (een van) de werkzame stoffen en/of de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling. Als paradoxaal bronchospasme optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestopt en, indien nodig, alternatieve behandeling te worden ingesteld. Het wordt afgeraden plots te stoppen met dit geneesmiddel bij verslechtering van ziekte want dit kan wijzen op een onderliggende aandoening die herbeoordeling vereist. Voorzichtigheid is geboden bij klinisch significante ongecontroleerde en ernstige cardiovasculaire ziekte, bij bekende/vermoede verlenging van het QTc-interval en bij thyrotoxicose, symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie en nauwe-kamerhoekglaucoom. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over acute nauwe-kamerhoekglaucoom, te stoppen met dit geneesmiddel en onmiddellijk hun arts te contacteren als zij dit ontwikkelen. Als een patiënt visusstoornissen ontwikkelt, dient doorverwijzing naar een oogarts overwogen te worden. Mogelijke systemische corticosteroïde effecten op botdichtheid dienen overwogen te worden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses i.c.m. risicofactoren voor osteoporose. Patiënten die overstappen van orale steroïden, behandeld werden met hoge doses corticosteroïden of langdurig de hoogst aanbevolen dosis inhalatiecorticosteroïden ontvingen, kunnen bijnierinsufficiëntie vertonen bij ernstige stress waarbij, en bij electieve operaties, aanvullende systemische corticosteroïdsuppletie overwogen dient te worden. Alertheid op mogelijke ontwikkeling van pneumonie is geboden omdat de klinische kenmerken kunnen overlappen met die van COPD-exacerbaties. β_2-agonisten kunnen potentieel ernstige hypokaliëmie veroorzaken wat versterkt kan worden door hypoxie, daarom is extra alertheid geboden bij ernstige COPD. Plasmaglucose dient tijdens de behandeling gemonitord te worden. Bij ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie mag dit middel alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Trixeo Aerosphere heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is echter een soms voorkomende bijwerking waar rekening mee gehouden moet worden tijdens het besturen van voertuigen of gebruik van machines. **Interacties:** Gelijktijdig gebruik van 1) sterke CYP3A-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers en cobicistathoudende producten) voor langdurige behandeling (≥ 2 weken) verhoogt naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen en dient vermeden te worden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van systemische corticosteroïde bijwerkingen, waarop patiënten gemonitord dienen te worden; 2) ß-adrenerge blokkers kan potentieel versterkende effecten hebben en dient te worden vermeden tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico, waarbij cardioselectieve ß-adrenerge blokkers de voorkeur hebben; 3) geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β_2-adrenerge agonisten bevatten, wordt niet aanbevolen en gelijktijdig gebruik van andere ß-adrenerge geneesmiddelen maakt voorzichtigheid noodzakelijk; 4) o.a. xanthinederivaten, steroïden en niet-kaliumsparende diuretica kan mogelijke initiële hypokaliëmie versterken, wat de kans op aritmieën vergroot bij digitalisglycosidengebruik; 5) anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonaten verhoogt het risico op aritmieën; 6) quinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidase(MAO)-remmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan het QT-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. 7) L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kan de cardiale tolerantie t.o.v. β_2-sympathomimetica verhinderen. 8) MAO-remmers, o.a. die met vergelijkbare eigenschappen als furazolidone en procarbazine, kan hypertensieve reacties uitlokken. **Bijwerkingen:** Vaak (≥ 1/100, < 1/10): orale candidiasis, pneumonie, hyperglykemie, angst, insomnia, hoofdpijn, hartkloppingen, dysfonie, hoesten, nausea, spierspasmen en urineweginfectie. Soms (≥1/1000, <1/100): overgevoeligheid, depressie, agitatie, rusteloosheid, nervositeit, duizeligheid, tremor, angina pectoris, tachycardie, cardiale aritmieën, keelirritatie, bronchospasme, droge mond, blauwe plekken, urineretentie en pijn op de borst. Zeer zelden (<1/10.000): tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten en abnormaal gedrag. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): angio-oedeem, gezichtsvermogen wazig, cataract en glaucoom. **Afleverstatus:** U.R., volledig vergoed. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de QRD-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. 079 363 2222.

NL-8159/exp.10.2023

Meer leren over ernstig astma?

Volg de nieuwe online nascholing Pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van ernstig astma door onderstaande QR-code te scannen.

De geaccrediteerde e-learning bevat leerdoelen over onder meer:

- Het belang van een onderverdeling in feno- en endotypes
- Cytokines als aangrijpingspunt voor medicatie
- De rol van bronchiale hyperreactiviteit

- De nascholing bevat praktische aanbevelingen
- Tussentijdse vragen creëren een dynamische leerervaring

U vindt deze nascholing ook op www.mediamed.nl/nascholingen

De e-learning is bedoeld voor longartsen (i.o.) en verpleegkundig specialisten, accreditatie voor 0,5 punt door de NVALT is verleend. Accreditatie bij VSR is in aanvraag.

Experts lichten de onderwerpen nader toe:

Dr. Anneke ten Brinke
longarts, Medisch Centrum Leeuwarden

Dr. Gert-Jan Braunstahl
longarts, Franciscus Gasthuis & Vlietland

Prof. dr. Pieter Hiemstra
hoogleraar Celbiologie en Immunologie Long-ziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Dr. Maarten van den Berge
longarts, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. Els Weersink
longarts, Amsterdam Universitair Medisch Centrum

NL-11232 Prod03.2023

mediamed
www.mediamed.nl

idoctor

AstraZeneca

TRIXEO AEROSPHERE®

(formoterol, glycopyrronium en budesonide) Dosis-aërosol

KRACHTIG TEGEN LONGAANVALLEN[1,2]

VERMINDERING AANTAL MATIGE/ERNSTIGE LONGAANVALLEN

Primair eindpunt ETHOS studie*

24% vs LABA/LAMA (1,08 vs. 1,42, p<0,0001) [1,2]
13% vs LABA/ICS (1,08 vs. 1,24, p=0,0027) [1,2]

VERMINDERING AANTAL LONGAANVALLEN MET ZIEKENHUISOPNAME

Secundair eindpunt ETHOS studie*

20% vs LABA/ICS (0,13 vs. 0,16, p=0,0221) [1,2]
16% vs LABA/LAMA niet significant (0,13 vs. 0,15, p=0,0944) [1,2]

VERLAGING RISICO OP STERFTE (ALLE OORZAKEN)

Secundair eindpunt ETHOS studie*

49% vs LABA/LAMA (37 vs. 64 doden, unadjusted p=0,0035)[3]
28% vs LABA/ICS niet significant (37 vs. 46 doden, p=0,1721)[3]

VOOR MEER INFORMATIE EN MATERIALEN **SCAN DE QR-CODE**

trixeo.nl

LABA/LAMA: FOR/GLY MDI[a]
LABA/ICS: FOR/BUD MDI[b]

TRIXEO AEROSPHERE IS GEÏNDICEERD ALS ONDERHOUDSBEHANDELING VOOR VOLWASSEN PATIËNTEN MET MATIGE TOT ERNSTIGE CHRONISCHE OBSTRUCTIEVE LONGZIEKTE (COPD) DIE NIET ADEQUAAT BEHANDELD WORDEN MET EEN COMBINATIE VAN EEN INHALATIECORTICOSTEROÏD EN EEN LANGWERKENDE β2-AGONIST OF EEN COMBINATIE VAN EEN LANGWERKENDE β2-AGONIST EN EEN LANGWERKENDE MUSCARINEANTAGONIST.[1]

* ETHOS studie: RCT 52 wk, symptomatische COPD patiënten; post-bronchodilatatoire FEV1 ≥25% tot <65% van voorspeld, CAT-score ≥10 bij gebruik van ≥2 dagelijkse onderhoudsbehandelingen ≥6 wkn voorafgaand aan screening, ≥1 matig/ernstige longaanval[c] voorafgaande jaar (N=8.588). Primaire eindpunt: aantal matige/ernstige COPD longaanvallen met FOR/GLY/BUD (Trixeo Aerosphere) vs FOR/GLY[a] en FOR/BUD[b]. Secundaire eindpunten: tijd tot eerste matige/ernstige longaanval, aantal ernstige longaanvallen, mortaliteit (alle oorzaken), gebruik rescue medicatie, SGRQ, EXACT, TDI.

[a] FOR/GLY MDI (LABA/LAMA) bevat 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat en 7,2 mcg glycopyrronium (tweemaal daags 2 inhalaties) en is beschikbaar als Bevespi Aerosphere.
[b] FOR/BUD MDI (LABA/ICS) bevat 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat en 160 mcg budesonide (tweemaal daags 2 inhalaties) toegediend via Aerosphere en is niet beschikbaar in Nederland.
[c] Matig ernstige longaanvallen werden gedefinieerd als episodes die werden behandeld met systemische corticosteroïden en/of antibiotica voor minimaal 3 dagen. Ernstige longaanvallen, of longaanvallen met ziekenhuisopname, werden gedefinieerd als episodes die resulteerden in SEH bezoek, ziekenhuisopname of COPD-gerelateerd overlijden.

Het veiligheidsprofiel van Trixeo Aerosphere wordt gekenmerkt door corticosteroïde, anticholinerge en β2-adrenerge effecten gerelateerd aan de individuele componenten van de combinatie.

REFERENTIES 1. SmPC Trixeo Aerosphere 2. Rabe et al. NEJM 2020;383:35-48 3. Martinez et al. AJRCCM 2021 Mar 1;203(5):553-564

NL-9205 Prod. 05.2022

AstraZeneca