

Hans Smit

longarts, Rijnstate ziekenhuis,  
Arnhem

Egbert Smit

longarts, Antoni van  
Leeuwenhoek ziekenhuis,  
Amsterdam

NIEUWE ONTWIKKELINGEN MAKEN GEÏNDIVIDUALISEERDE AANPAK MOGELIJK

## Behandeling longkanker zet stappen voorwaarts

De behandeling van longkanker is sterk in ontwikkeling. Maatwerk wordt de norm.

In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 12 duizend personen de diagnose longkanker gesteld. De zorg rondom deze patiënten is in de laatste twintig jaar ingrijpend veranderd, vooral op het gebied van de (moleculaire) diagnostiek, stadiëring en de behandeling. Rond de eeuwwisseling kreeg de FDG-PET-scan een belangrijke plaats bij het vaststellen van het stadium van de ziekte. De basis daarvoor was prospectief gerandomiseerd Nederlands onderzoek waarin werd vastgesteld dat de inzet van een FDG-PET-scan kosteneffectief is. Ook de wijze waarop weefsel wordt verkregen voor een pathologische diagnose is gewijzigd. Mediastinoscopie als methode voor het vaststellen van mediastinale uitbreiding is voor een belangrijk deel vervangen door endoscopische technieken, waaronder Endo Bronchial Ultra Sound (EBUS) en endo-echoscopie (EUS). Ook hierin heeft Nederlands onderzoek een vooraanstaande rol gespeeld.

### Individualisering

Voornamelijk door uitbreiding van de pathologische diagnostiek zijn de mogelijkheden voor individualisering van de systemische (medicamenteuze) therapie enorm toegenomen. Naast het vaststellen van het type longkanker, traditioneel onderverdeeld in kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom, is nadere typering

van het niet-kleincellig longcarcinoom op basis van immunohistochemische kenmerken van belang voor de keuze van behandeling. Daarnaast is het onderzoeken van predictieve eigenschappen, met name bij het adenocarcinoom, op basis van moleculaire technieken zoals next generation sequencing (NGS), een essentieel en onmisbaar onderdeel van de pathologisch-anatomische diagnostiek. De uitgebreide diagnostiek vraagt vaker om histologie en dus invasievere technieken om weefsel te verkrijgen. NGS kost tijd, waardoor de streeftijd van drie weken voor het diagnostisch traject onder druk komt te staan. Dat dreigt het proces van zorgvuldig uitzoeken welke soort kanker een patiënt exact heeft negatief te beïnvloeden.

### Niet-kleincellig longcarcinoom

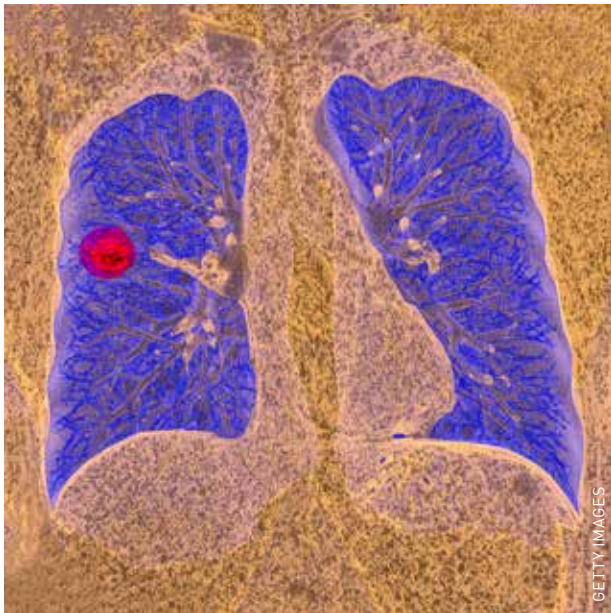
Jarenlang was een anatomische resectie (lobectomie of pneumonectomie) redelijkerwijs de enige curatieve optie voor patiënten met een tot de long beperkt (stadium I of II) niet-kleincellig longcarcinoom. Voor patiënten met het vroegste

stadium longkanker (stadium I, geen lymfekliermetastasen) is daarnaast behandeling met hooggedoseerde, stereotactische radiotherapie, ook wel SABR genoemd, een curatieve optie. Helaas is gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van deze twee modaliteiten in Nederland (en wereldwijd) mislukt. In Nederland heeft SABR voor stadium I longkanker desalniettemin een grote rol gekregen naast chirurgische therapie, met name omdat de functionele reserve (longfunctie) hierbij gespaard wordt.

Voor patiënten met stadium II niet-kleincellig longkanker, dat wil zeggen met intrapulmonale lymfekliermetastasen, is een anatomische resectie de standaard van behandeling. Eind vorige eeuw is duidelijk geworden dat deze patiënten baat hebben bij adjuvante cisplatina bevattende chemotherapie. Naar aanleiding van de successen van immunotherapie in verder gevorderde stadia wordt momenteel onderzocht wat de rol van deze modaliteit is als adjuvante behandeling. De resultaten van lopend gerandomiseerd onderzoek worden in het begin van de jaren twintig verwacht.

Als er sprake is van mediastinale uitbreiding (stadium III), is de standaardbehandeling concurrente chemoradiatie. Lange tijd is er een controverse geweest of een resectie na afloop van deze behandeling zinvol is. Deze zogenaamde trimodality-behandeling wordt nu nog sporadisch toegepast. Mogelijk verdwijnt deze optie door het opmerkelijke succes van toevoeging van immunotherapie aan chemoradiatie. Recent onderzoek heeft aangetoond

De tijd van  
doemdenken  
is voorbij



Iedere patiënt met longkanker verdient goede diagnostiek.

dat de sterfte na chemoradiatie halveert wanneer patiënten gedurende een jaar met immunotherapie worden behandeld. Een dergelijke verbetering kan op grond van het uitgevoerde onderzoek naar de waarde van adjuvante chirurgie niet verwacht worden. De enige plaats van chirurgie na chemoradiatie is die bij geselecteerde patiënten met een longtoptumor (pancoast) om het lokaal recidief, dat gepaard gaat met ernstige (pijn) symptomen, zoveel mogelijk te beperken.

### Tyrosinekinaseremmers

Het overgrote deel van de patiënten (circa 60%) heeft bij presentatie gemetastaseerde ziekte. Bij deze patiënten is de medicamenteuze behandeling verregaand gepersonaliseerd. In 1997 verschijnt de eerste wereldwijde richtlijn waarin cisplatine bevattende chemotherapie wordt aanbevolen. Langzamerhand werd de diagnostiek uitgebreider (plaveiselcelcarcinoom of non-plaveiselcelcarcinoom) omdat dit consequenties had voor de keuze van medicamenteuze behandeling, maar de prognose voor uitgezaaide longkanker bleef slecht. Aan het einde van de eerste decade van deze eeuw werd duidelijk dat er subgroepen van patiënten zijn waarvan de longkanker gekarakteriseerd

wordt door zogenaamde drivermutaties. Deze mutaties in het DNA van de longkanker zorgen voor verandering van eiwitten in de voor celoverleving en -proliferatie belangrijke signaaltransductieroutes, die hierdoor geactiveerd worden. Deze routes kunnen worden onderbroken door zogenaamde 'small molecules' of tyrosine-kinaseremmers (TKI's) met celdood als gevolg. Dat vertaalt zich klinisch vaak in een aanzienlijke respons op behandeling. Inmiddels zijn er voor ten minste acht van dergelijke

mutaties specifieke remmers door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) toegelaten tot de markt. De mutatie in de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) komt het meest voor (in ongeveer 8% van de adenocarcinomen van de long). Met de komst van de TKI's is de prognose voor deze subgroepen sterk verbeterd: de mediane overleving van patiënten met drivermutaties overtreft die van de overige patiënten met het adenocarcinoom. Een vijfjaars(!)-overleving is niet ongewoon en bedraagt ongeveer 15-20 procent. Ter vergelijking: voor de overige patiënten bedraagt deze 0 procent.

### Immunotherapie

Het grote nieuws van de laatste drie jaar is de lang verwachte doorbraak van de immunotherapie. Een PD-1- of PD-L1-remmer helpt het immuunsysteem om de tumor zichtbaar te maken. Dat lukt zeker niet altijd, maar als het lukt, is er sprake van een langdurige klinische respons en vermindering van symptomen. Dit gaat gepaard met minder bijwerkingen dan bij cytotoxische chemotherapie. Op basis van een predictieve merker, PD-L1-immunohistochemie en in de toekomst mogelijk het aantal mutaties in de

longkanker (de tumor mutational burden), worden PD-1-remmers alleen of in combinatie met cytotoxische chemotherapie gegeven. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat de sterfte aan longkanker met deze behandelingen halveert en de mediane overleving na het stellen van de diagnose ongeveer twee jaar bedraagt. Met een landelijke registratie heeft de NVALT aangetoond dat genoemde middelen doelmatig worden ingezet. De introductie van immunotherapie is in Nederland door de NVALT getrapd ingevoerd. Een aantal academische en niet-academische centra hebben een leidende rol gespeeld. Een aantal partnerziekenhuizen kunnen onder de vleugels van die centra ook immunotherapie geven. Wij denken dat de succesvolle introductie mede door deze organisatievorm – concentratie en spreiding van zorg – is ontstaan.

### Kleincellig longcarcinoom

De behandeling van het kleincellig longcarcinoom is in de afgelopen dertig jaar niet ingrijpend veranderd. Voor patiënten met een lokaal voortgeschreden kleincellig longcarcinoom is de standaard van behandeling concurrente chemoradiotherapie gevolgd door profylactische schedelbestraling. Hiermee kan in ongeveer 15 procent van deze patiënten curatie (dat wil zeggen vijfjaarsoverleving) worden bereikt. In patiënten met gemetastaseerde ziekte (ruim 75%) is platina-etoposide chemotherapie sinds de vroege jaren tachtig de standaard van behandeling. Ook voor deze vorm van longkanker heeft de toevoeging van immunotherapie blijkens recent onderzoek de overleving enigszins verbeterd.

De tijd van doemdenken is voorbij. Iedere patiënt met longkanker verdient goede diagnostiek om daarna te beslissen wat de behandelopties zijn en de prognose is, niet andersom. Meten is weten, maar als we kwaliteit willen meten dan neemt de registratielast toe. Dat is een keuze, maar die dient wel gefinancierd te worden. ■

### contact

e.smit@nki.nl

cc: redactie@medischcontact.nl