

Amsterdam 19 januari 2024

# 25<sup>e</sup> Nationale Longkanker Symposium

## Voorwoord

Het 25<sup>e</sup> Nationale Longkanker Symposium vond plaats op vrijdag 19 januari 2024 in de Koepelkerk in Amsterdam.

De programmacommissie heeft met een gevarieerd programma belangrijke ontwikkelingen in de thoracale oncologie onder de aandacht weten te brengen bij de ruim 200 deelnemers. Het was wederom een zeer geslaagd symposium.

In dit verslag vindt u highlights uit de verschillende programmaonderdelen van dit jubileum-symposium, dat tevens in het teken stond van het afscheid van professor Paul Baas als mede-organisator.

De organisatoren maken binnenkort bekend welke presentaties integraal gedeeld worden op de [website](#).

---

## Navigating the Airways

Prof. dr. Erik van der Heijden, Radboudumc, Nijmegen

De afgelopen decennia is op verschillende manieren ingespeeld op de toenemende behoefte aan navigatie-bronchoscopie (NB) voor de detectie van kleine nodules (< 2cm) in de longen. Hiervoor zijn in de loop van de tijd verschillende transbronchiale technologieën met een toenemende diagnostische yield ontwikkeld. Momenteel is *cone beam guided CT* (CBCT) in de EU de best beschikbare technologie voor NB. Het is een veilige methode met

een laag complicatierisico en gebruik van een lage stralingsdosis. Het is kosteneffectief als de kosten per QALY vergeleken worden met die van de transthoracale naaldbiopsie en van directe behandeling. Sinds 1 januari 2024 is er een actieve vergoedingscode voor.

Als volgende stap voor NB ziet Van der Heijden de combinatie van robot-geassisteerde navigatie en CBCT. De

ervaring in Nijmegen met de eerste 38 patiënten met 47 nodules van ca. 14 mm laat zien dat de procedure ongeveer 42 minuten per nodule kost versus 52 minuten met alleen CBCT en resulteert in een diagnostische yield van 90%.

Een ander toekomstperspectief betreft lokale trans-bronchiale behandeling op geleiding van CBCT met bijvoorbeeld microwave-ablatie, radiofrequente ablatie,

cryo-ablatie, radiosensitizers of geneesmiddelen. Omdat de meeste ziekenhuizen tegenwoordig over CBCT's beschikken die vaak niet optimaal gebruikt worden, adviseert Van der Heijden longartsen contact te leggen met hun interventie-radiologen om te kijken of hybride operatiekamers gerealiseerd kunnen worden.



## Navigation 2024: The Next Steps

Dr. Daniel Serman, NYU Langone Health, New York, USA

Verschillende nog lopende studies werpen licht op de technische haalbaarheid, effectiviteit en veiligheid van bronchoscopische ablatie of intra-tumorale behandeling van longtumoren:

▶ NAVABLATE: microwave-ablatie bij 30 patiënten, overall 3,3% apparaat-gerelateerde bijwerkingen, geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen, lokale controle na een follow-up van 4 weken, nog geen langetermijn follow-up.<sup>[1]</sup>



▶ INCITE-ES: *pulsed electric field* (PEF)-behandeling gevolgd door resectie bij NSCLC, stadium IA2-IB, data voor 30 patiënten gerapporteerd, geen belangrijke bijwerkingen of grote bloedingen, geen impact van preoperatieve PEF op chirurgische resectie, geen belangrijke verstoring van de tumorvasculatuur behalve enige intima-fibrose en -inflammatie, inductie van tertiaire lymfoïde structuren door PEF.<sup>[2]</sup>

▶ Fase 1-studie van bronchoscopische cryo-immunotherapie (BCI): perifere longtumoren bij patiënten met gevorderd NSCLC, preliminaire resultaten wijzen op goede verdraagbaarheid met vroege signalen van immuunrespons in de circulatie. Vervolgstudies met neoadjuvante BCI in vroegstadium NSCLC en combinatie BCI-immuncheckpointremming bij gevorderd NSCLC.

▶ LuTK02-studie met bronchoscopische intra-tumorale behandeling van NSCLC, stadium I-III. heeft veelbelovende klinische en immunologische resultaten opgeleverd. Behandeling met intra-tumoraal CAN-2409 (*Replication-incompetent Adenoviral Vector Expressing the HSV-TK gene*) in combinatie met oraal toegediend valaciclovir (prodrug van aciclovir). Tot nu toe zijn 52 patiënten behandeld met antitumor activiteit (DCR 77%, ORR 13%) in de eerste groep evalueerbare patiënten; bovendien een abscopaal effect op niet-geinjecteerde laesies. Ook toename van infiltratie van de tumor micro-omgeving met cytotoxische T-lymfocyten en een toename van geactiveerde T-cellen in perifeer bloed gerapporteerd.<sup>[3]</sup>



### Referenties

1. Chan, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; Lau, et al. *JOBIP* 2023.
2. Jimenez, et al. *JVIR.* 2023; 34(3) Abstract; Iding, et al. *JVIR.* 2023;10(2) Abstract.
3. Aggarwal, et al, *ASCO 2022 Annual Meeting*, Abstract # 9037

# The moving yield of radiotherapy in stage III (N)SCLC

Prof. dr. Dirk De Ruyscher, Maastr, Maastricht University Medical Center/ University Maastricht (GROW); Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam

Sinds de introductie van radiotherapie in de behandeling van longkanker zijn er veel verbeteringen doorgevoerd in deze modaliteit. Voorbeelden zijn optimalisatie van de stralingsdosis, de invoering van chemo-RT - in eerste instantie als sequentiële behandelingen, later ook als concurrente chemo-RT - en de integratie van FDG-PET-CT in het bestralingsplan leidend tot een afname van de oesofagiale stralingsdosis en graad 3-esofagitis. Van meer recent datum zijn intensiteits-gemoduleerde radiotherapie (IMRT), *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) en de introductie van protontherapie.

De toevoeging van RT aan inductiechemotherapie had in een studie uit 2015 geen additioneel effect bovenop chemotherapie bij stadium IIIA/N2-NSCLC.<sup>[1]</sup> In een meer recente studie met postoperatieve RT (PORT) bij eenzelfde groep patiënten leidde PORT wel tot een duidelijk afname van locoregionale recurrence (28% vs. 14%), maar niet tot een significante verbetering van de DFS.<sup>[2]</sup> Succesvolle integratie van RT en een systemische behandeling is gerapporteerd in de placebogecontroleerde PACIFIC-studie met durvalumab gedurende maximaal 12 maanden in aansluiting op chemo-RT bij

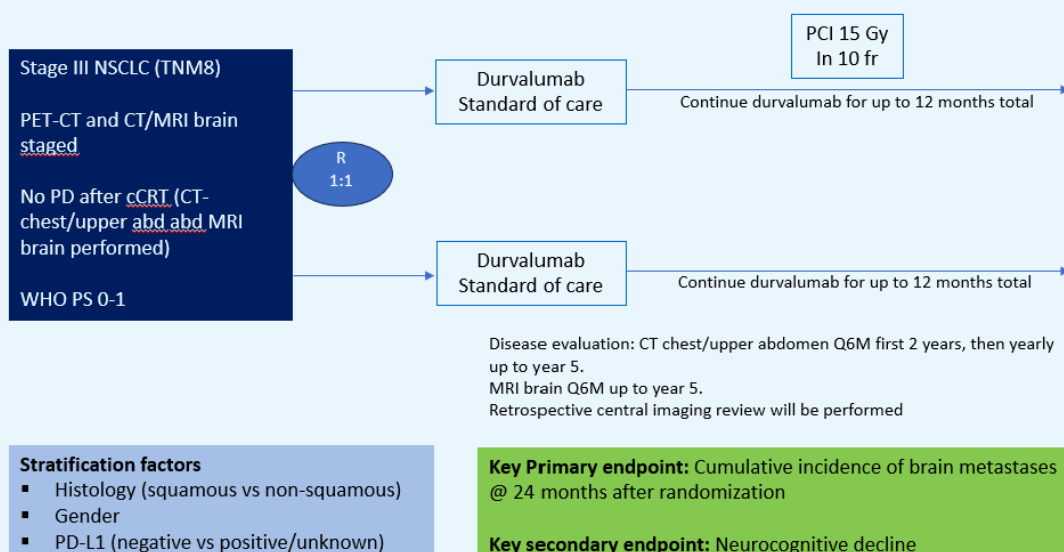
stadium III-NSCLC. Zowel de PFS (HR 0,55) als de OS (HR 0,72) was significant beter in de durvalumabgroep.<sup>[3]</sup> Andere studies met immunotherapie na chemo-RT bevestigden sindsdien de toegevoegde waarde van verschillende immunotherapieën.

Ontwikkelingen van recente datum betreffen o.a. de selectie van patiënten voor RT op basis van *tumor mutational burden* (TMB) en mutaties van genen die geassocieerd zijn met RT-resistentie en *DNA damage response and repair* en het gebruik van immunotherapie als *radio-sensitizer*. Een van de lopende studies op dit gebied is de NVALT 28-studie bij stadium III-NSCLC waarin lage-dosis hersenbestraling in combinatie met durvalumab wordt gegeven na chemoradiatie.<sup>[4]</sup>

## Referenties

1. Pless M, et al. Lancet 2015;386:1049-56
2. Le Pechoux C, et al. Lancet Oncol 2022;23:104-14
3. Antonia SJ, et al. N Engl J Med 2017;377:1919-1929
4. [www.kanker.nl/trials/1220-nvalt-28](http://www.kanker.nl/trials/1220-nvalt-28)

## NVALT-28: Multicenter, open-label randomized phase III trial



# Neoadjuvant (immuno)therapy in NSCLC

Dr. Chris Dickhoff, Amsterdam UMC

Chirurgie is een belangrijke modaliteit voor NSCLC maar veel patiënten ontwikkelen op termijn metastasen, vooral metastasen op afstand. Hier ligt veel ruimte voor verbetering door middel van verbeterde systemische ziektecontrole. Chemotherapie als (neo)adjuvante behandeling, al dan niet gecombineerd met RT, heeft een beperkt effect laten zien op de overleving bij NSCLC in een vroeg stadium. Met de komst van doelgerichte therapieën en immunotherapie zijn nieuwe systemische behandelopties beschikbaar gekomen en inmiddels deels goedgekeurd voor gebruik in de praktijk op basis van eindpunten als tumorrespons, EFS, OS en TRAE's.

Een belangrijk aspect van neoadjuvante immunotherapie, dat tot nu toe onderbelicht is gebleven, zijn de chirurgische uitkomsten zoals uitstel of afstel van de operatie en chirurgische morbiditeit en mortaliteit. Pogingen om te komen tot gestandaardiseerde gradering van chirurgische complexiteit hebben tot nu toe gefaald.

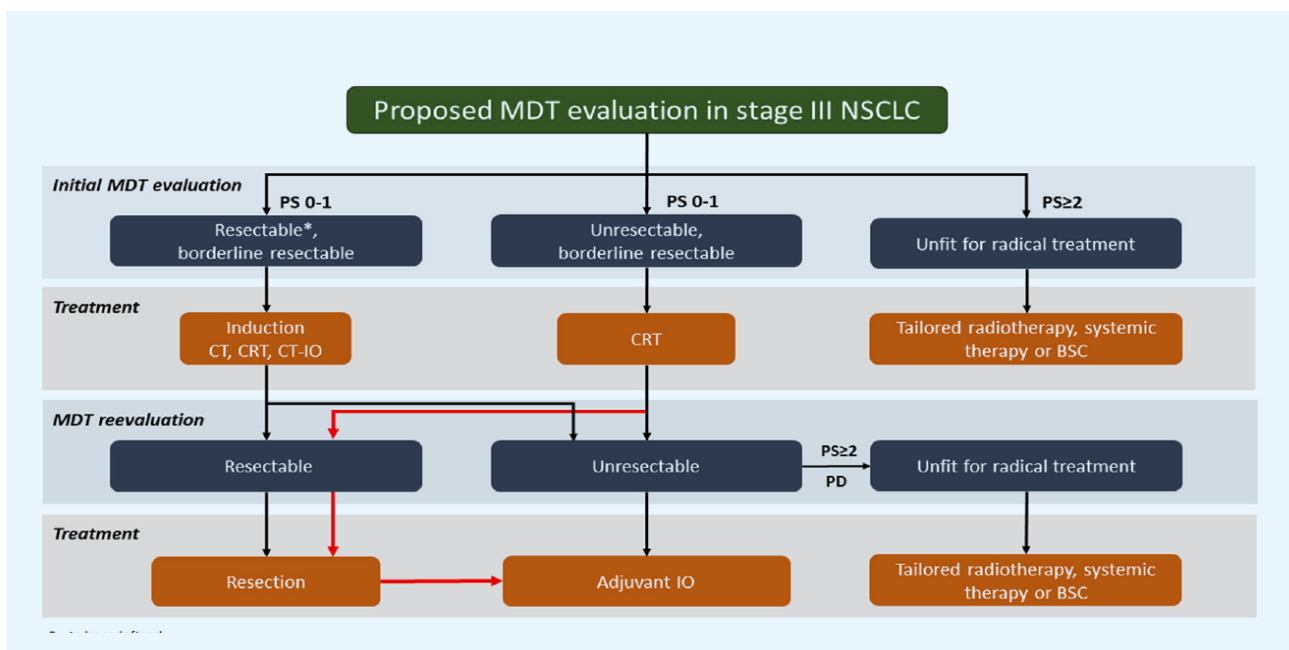
Een ander aandachtspunt is de beoordeling van het reseceerbaar of niet-reseceerbaar zijn. Recentelijk hebben Dickhoff et al voorgesteld onderscheid te maken tussen 'technische reseceerbaarheid' en 'oncologische reseceerbaarheid'.<sup>[1]</sup> Technische reseceerbaarheid wordt

gedefinieerd als de mogelijkheid voor complete tumorresectie met een acceptabel chirurgisch risico/postoperatieve morbiditeit. Dit wordt voornamelijk bepaald door de T-descriptor in de TNM-stadiëring en de beschikbare oncologisch-chirurgische expertise. Oncologische reseceerbaarheid, gedefinieerd als de mogelijkheid voor complete tumorresectie met weinig kans op nodale of hematogene verspreiding door achterlating van tumor *in-situ*, wordt voornamelijk bepaald door de N- en de M-descriptor. In hun artikel geven Dickhoff et al een stroomschema voor de beoordeling van reseceerbaarheid waarin een initiële beoordeling en een her-evaluatie na de inductietherapie zijn opgenomen.

De EORTC Lung Cancer Group heeft tijdens WCLC 2023 een multidisciplinaire consensusdefinitie gepresenteerd van reseceerbaarheid van stadium III-NSCLC, vooral met het oog op de inclusiecriteria voor klinische studies.<sup>[2]</sup>

## Referenties

1. Dickhoff C, et al. J Thorac Oncol 2023;18:1124-28
2. Dingemans A-M, et al. WCLC 2023: abstract OA06.05



# IO therapy for Sulcus Superior Tumors

Dr. Idris Bahce, Amsterdam UMC

Sulcus superior tumoren (SST) zijn een bijzondere subset NSCLC. Concurrent chemo-RT gevolgd door chirurgische resectie is de standaardbehandeling. Een recent gepubliceerde studie van Amsterdam UMC met een serie van 123 patiënten heeft 68,3% major pathologische respons (MPR) en een 10-jaars OS van 48,1% laten zien voor deze behandeling met het hoogste percentage in de MPR-subgroep.

Met het oog op mogelijke verbeteringen van het huidige standaardregime voor SST besprak Bahce recente vorderingen in de systemische behandelingen van reseceerbaar NSCLC die mikken op synergie van multimodale behandeling. De INCREASE-studie is een prospectieve fase 2-studie van neoadjuvante immunotherapie met ipilimumab (ipi) en nivolumab (nivo) plus chemo-RT bij patiënten met lokaal-gevorderd NSCLC (cT3-4N0-2M0). De meest recente rapportage liet een pCR van 50% zien, ongeveer een verdubbeling in vergelijking met historische controles, en een MPR van 63% in de ITT-populatie (n=30). Radiologische tumorresponsen werden gerapporteerd bij 37% (alle PR). De toxiciteit van de neoadjuvante behandeling bleef binnen acceptabele grenzen met 20% immuungerelateerde TRAE's van graad 3/4 en overall 70% TRAE's. Tekenen van de immunologische impact werden gezien in de vorm van een toename van geactiveerde CD8-positieve effectorcellen.<sup>[1,2]</sup>

Hoewel de INCREASE-studie pleit voor de integratie van duale immunotherapie in de behandeling van SST, lijkt een zorgvuldige selectie van patiënten en verdere optimalisatie van de therapie noodzakelijk. Binnenkort wordt een vervolgstudie, de DECREASE-studie, geactiveerd waarin een verfijning van het INCREASE-regime onderzocht zal worden met enkelvoudige immunotherapie en een ander RT-schema.

■

## Referenties

1. Ünal S, et al. JTO Clin Res Rep. 2023 Apr; 4(4):100475
2. Dickhoff C, et al: WCLC 2023, Abstract OA06.04

# From iPass to iFuture

Prof. dr. Tony Mok, Chinese University of Hong Kong (CN)

Onder het motto "Ken je vijand en bestrijd hem op zijn zwakke punten" (citaat uit Sun Tzu Art of War) besprak prof. Mok de ontwikkeling van het therapeutisch armamentarium vanaf de iPASS-studie met gefitinib voor gevorderd NSCLC tot en met vandaag. De ontdekking van de EGFR was een belangrijke stap in de ontmaskering van de 'vijand'. Vandaaruit heeft de ontwikkeling van EGFR-gerichte therapieën een vlucht genomen, leidend tot drie generaties EFGR-TKI's, de opheldering van EGFR-resistentiemechanismen en diverse behandelstrategieën gericht tegen oncogenen.

Tot de meer recente studies met nieuwe behandelstrategieën behoren o.a. de FLAURA-studies met osimertinib als eerstelijnsbehandeling voor gevorderd NSCLC met gemuteerd EGFR (mEGFR) en de MARIPOSA-studie met eerstelijns amivantamab plus lazertinib bij mEGFR-NS-

CLC. Deze succesvolle studies lieten een significante verbetering van de PFS met de experimentele behandelingen zien zodat nu meerdere effectieve eerstelijns behandelopties voor mEGFR-NSCLC beschikbaar zijn.

Met het oog op de toekomst zijn belangrijke thema's moleculaire preventie van NSCLC en de rol van fijnstof PM2.5 dat als promotor van mEGFR-NSCLC kan fungeren. Verder de opkomst van *antibody-drug conjugates* (ADC's) als 'magic bullets' met een range aan mogelijke targets en technologische innovaties, zoals bispecifieke ADC's en ADC's met meerdere of nieuwe typen payloads (immuunstimulerende payloads en radionucliden). Tenslotte mogelijkheden voor KRAS-remming en gen- en celtherapie. Prof. Mok vestigde de aandacht op geneesmiddelontwikkeling in China waarvan hij de komende tijd diverse innovatieve therapeutische benaderingen verwacht.

■



## Vera Bonta prijs voor dr. Marijn Veerman

De Vera Bonta prijs voor het beste proefschrift op het gebied van longkanker in 2023 werd uitgereikt aan longarts-in-opleiding dr. Marijn Veerman, Erasmus MC. Hij kreeg de prijs voor zijn proefschrift 'Individualisering van de behandeling met klein-moleculaire kinase remmers (doelgerichte therapie) bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom'. Daarin doet hij verslag van zijn studies naar de farmacokinetiek van *small-molecule kinaseremmers*

(SMKI) bij longkankerpatiënten op basis waarvan hij de volgende aanbevelingen formuleerde:

- ▶ SMKI-therapie kan meer geïndividualiseerd worden.
- ▶ Drug-drug en drug-voeding interacties zijn klinisch relevant.
- ▶ Farmacokinetiek van SMKI kan effectiviteit en toxiciteit voorspellen.

## Nieuwe PASKWIL-criteria

Prof. dr. Gabe Sonke, Antoni van Leeuwenhoek & Prof. dr. Egbert Smit, LUMC

De PASKWIL-criteria zijn bedoeld om de juiste balans te vinden tussen over- en onderbehandeling en ervoor te zorgen dat iedere patiënt in Nederland dezelfde zorg kan krijgen onafhankelijk van het ziekenhuis waarin hij of zij behandeld wordt.

Omdat oncologische middelen op basis van steeds minder data op de Europese markt worden toegelaten zijn de PASKWIL-criteria door de jaren heen versoepeld met steeds meer overbehandeling als gevolg. In mei 2023 zijn daarom aangescherpte criteria gepubliceerd.

De belangrijkste aanscherpingen zijn:

- ▶ Adjuvant DFS <0.6 i.p.v. <0.7

### ▶ Palliatief

- DFS geen criterium indien OS <12 maanden
- OS >12 maanden:
  - PFS HR <0.7 en >16 weken
  - OS HR <0.7 en >16 weken

In hun pro/con-debat bediscussieerden prof. Sonke en prof. Smit de voor- en nadelen en de beperkingen van de nieuwe criteria. Als nadelen werden onder andere genoemd dat Nederland onaantrekkelijk wordt als 'studieland', dat in de toekomst nieuwe behandelingen niet meer beoordeeld kunnen worden omdat de *standard of care* niet meer actueel is, en dat het leidt tot ongelijke toegang tot zorg doordat behandelingen buiten Nederland gezocht zullen worden.

# The (Frustrating) Financial Future of our Medical System

Prof. Wim van Harten, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

Als lid van de *Working Group Health Economics* van de *Organisation of European Cancer Institutes (EOCI)* ging prof. van Harten in op de toegang tot innovatieve behandelingen, vooral in het licht van de toenemende druk op de kosten van (dure) geneesmiddelen. Binnen Europa is er een grote mate van heterogeniteit in de toegang tot nieuwe geneesmiddelen zowel tussen als binnen landen.<sup>[1]</sup>

Voor Nederland geldt dat er een enorme pijnlijke met dure geneesmiddelen is die qua volume en kosten boven de volumetoename van de ziekenhuisproductie uitstijgen. Toch zijn er maar beperkte aanwijzingen dat patiënten in Nederland niet de geëigende behandeling krijgen.

Aanbevelingen voor de toekomst omvatten het streven naar consensus over richtlijnen inzake *early access programs (EAP)* en *targeted combination therapies (TCT)*, het werken met *real-world data* (in registries) en pogen om tot dosisreducties te komen. Omdat het belang van kosteneffectiviteit zal toenemen, vergroten *health technology assessments (HTA)* in een vroeg stadium de kans dat innovaties de patiënt sneller zullen bereiken. Tenslotte is het zinvol ziekenhuizen te ondersteunen bij het lobbyen voor budget en bij overheden om transparantie en andere prijsverlagende maatregelen af te dwingen.

## Referentie

Vancoppenolle JM, et al. J Cancer 2024;154(5):886-894

# Thymic epithelial tumours: care for the rare

Prof. dr. Paul Van Schil, Universitair Ziekenhuis Antwerpen (België)

Epitheliale thymustumoren (thymomen en thymuscarcinomen) zijn zeldzaam. Ze kunnen pathologisch geclassificeerd worden door middel van de WHO-, de Masaoka-Koga- en de TNM (9e editie)-classificatie.<sup>[1,2]</sup> In de nieuwe TNM-classificatie wordt onderscheid gemaakt tussen tumoren tot 5 cm (T1a) en groter dan 5 cm (T1b); tumoren met ingroei in het longparenchym en de nervus

phrenicus worden tot de T2-tumoren gerekend, evenals tumoren met ingroei in het pericard.

Iedere patiënt dient in een toegewijd multidisciplinair team besproken te worden. Chirurgie in een ervaren centrum is de aanbevolen behandeling voor resectabele tumoren waarbij complete resectie met intact kapsel (dus geen biopsie) het doel is. Bij stadium I-ziekte geeft dit een uitstekende langetermijn overleving en 2-12% kans op recurrence. In verder gevorderde stadia zijn combinaties van chirurgie en andere modaliteiten aangewezen volgens de NCCN-richtlijn.<sup>[3]</sup> Chirurgische benaderingen tot het pre-vasculaire mediastinum omvatten sternotomie, thoracotomie, *clam shell* ('motorkap')-incisie, thoracoscopie (VATS) en robotchirurgie (RATS). ■

## Referenties

1. Marx A. J Thorac Oncol 2014;9:596-611
2. Okumura M. J Thorac Oncol 2023;S1556-0864(23)00751-7.
3. NCCN Guidelines Version 1.2024. Thymomas and Thymic Carcinomas

Stage grouping			
Stage	T	N	M
I	T1a-b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	T any	N1	M0
	T any	N0,1	M1a
IVB	T any	N2	M0,1a
	T any	N any	M1b

# Mesothelioma: back to the future

Prof. dr. Jan van Meerbeeck, Universitair Ziekenhuis Antwerpen (België)

Een update van de epidemiologie van mesotheliom laat zien dat het uitbannen van asbest gewerkt heeft. De incidentie van mesotheliom is hierdoor het afgelopen decennium afgenomen. Een verdere afname zal waarschijnlijk minder snel verlopen omdat asbest nog niet overal uitgebannen is, met name in Azië.

Significante verbeteringen in de behandeling over de afgelopen 40 jaar hebben geleid tot betere uitkomsten.

Ongoing studies
Pembrolizumab + Nintedanib (PEMBIB, Gustave Roussy)
Atezolizumab + Bevacizumab (MDACC)
Pembrolizumab + Lenvatinib (NKI) after CT
Pembrolizumab + Lenvatinib (NKI) after IO

Zo is de mediane overleving nu toegenomen tot 16-18,8 maanden dankzij chemotherapie en immunotherapie, in beide gevallen met combinaties van twee middelen. Uit een recente meta-analyse van 17 studies, waaronder CheckMate-743 met nivolumab plus ipilimumab, kwam naar voren dat immuuncheckpointremmers als eerstelijns-behandeling een duidelijk klinisch voordeel bieden boven chemotherapie, vooral bij PD-L1 positieve (TPS >1%) patiënten.<sup>[1,2]</sup>

De rol van radicale chirurgie blijft beperkt tot toepassing in klinisch onderzoek. Verder onderzoek hiernaar is nodig, evenals naar de waarde van toevoegingen aan de immunotherapie.



## Referenties

1. Gemelli M, et al. Cancers 2022;14(24):6063.
2. Baas P, et al. Lancet 2021;397:375-86.

## Slotbeschouwing prof. dr. Paul Baas

Ter afsluiting van het symposium en bij zijn terugtreden uit de organisatie keek prof. Baas terug op zijn 25 jaar betrokkenheid bij het 'Koepelkerk Symposium', de vele

(inter)nationale collega's met wie hij hierdoor in contact is gekomen en de betekenis ervan voor zijn werk als longarts en hoogleraar.

## Colofon

 Longoncologie.nl

Realisatie  
info@longoncologie.nl

### Disclaimer

Op vrijdag 19 januari vond het 25e Nationale Longkanker Symposium plaats. Dit verslag geeft geen integrale weergave van de presentaties tijdens het symposium, maar een impressie van de presentaties die op het programma stonden. Aan het verslag kunnen geen rechten worden ontleend..

### Tekst

Dr. Marinus Lobbezoo, medisch journalist