

Claude Leroy

In deze rubriek geeft de redactie een korte samenvatting van significante studies die in de grote internationale medische tijdschriften zijn verschenen.

Nirogacestat, een γ -secretaseremmer, is doeltreffend en veilig bij de behandeling van desmoïden

Desmoïden of agressieve fibromatose zijn zeldzame tumoren van de weke delen, die worden vastgesteld bij circa 3-5 per miljoen mensen per jaar.

Ze metastaseren niet, maar zijn plaatselijk agressief en invasief en kunnen (weliswaar ernstige, maar zelden dodelijke) complicaties veroorzaken. Compressie van vitale structuren kan hevige pijn, functionele stoornissen, zenuwletsels en darmobstructie of -perforatie veroorzaken. De behandeling van desmoïden is moeilijk wegens de variabele presentatie en de onvoorspelbare evolutie. In 20-30% van de gevallen regresseert een desmoïd vanzelf metertijd. Er is nog geen behandeling goedgekeurd.

Desmoïden brengen het Notch1-gen sterk tot expressie. De daaruit voortvloeiende activering van de Notch-weg kan worden geregeld door remming van het γ -secretase. Preklinische studies hebben aangetoond dat die remming de afgifte van het intracellulaire domein van Notch verhindert. Dat blokkeert de Notch-signalisatieweg en de celgroei. In fase I- en fase II-studies is vastgesteld dat nirogacestat, een selectieve γ -secretaseremmer, een antitumorale activiteit heeft bij patiënten met een desmoïd. Een groep onderzoekers heeft een gerandomiseerde placebocontroleerde fase III-studie met nirogacestat uitgevoerd bij 142 patiënten met een progressief desmoïd. De patiënten werden gerandomiseerd naar nirogacestat (150mg) of placebo tweemaal per dag. Het primaire eindpunt was de progressievrije overleving.

De progressievrije overleving was significant beter met nirogacestat dan met placebo (*hazard ratio* van verergering van de tumor of overlijden: 0,29; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,15-0,55; $p < 0,001$). De waarschijnlijkheid van achterwege blijven van een nieuw event na 2 jaar was 76% in de nirogacestatgroep en 44% in de placebogroep. Het percentage objectieve respons was significant hoger bij nirogacestat dan bij placebo (41% tegen 8%; $p < 0,001$). De mediane tijd tot respons was respectievelijk 5,6 en 11,1 maanden. Het percentage complete respons was respectievelijk 7% en 0%. Er zijn significante verschillen waargenomen in de door de patiënten gerapporteerde secundaire eindpunten, zoals de pijn, de symptomen, het lichamelijke functioneren en de aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit ($p \leq 0,01$). Er zijn vaak bijwerkingen opgetreden, maar die waren weinig ernstig: diarree (bij 84% van de patiënten), nausea (54%), vermoeidheid (51%), hypofosfatemie (42%) en maculopapuleuze huiduitslag (32%).

Gounder M, Ratan R, Alcindor T, et al. Nirogacestat, a γ -secretase inhibitor for desmoid tumors. *N Engl J Med* 2023;388:898-912.

Adjuvante of neoadjuvante + adjuvante behandeling met pembrolizumab bij gevorderd melanoom

Patiënten met een melanoom in stadium III of IV lopen na heelkundige resectie een heel hoog risico op recidief.

In drie gerandomiseerde studies werd aangetoond dat de resultaten beter zijn bij een adjuvante behandeling met een PD-1-antagonist (nivolumab of pembrolizumab) dan zonder behandeling of bij de vroegere adjuvante standaardbehandelingen (interferon- α 2b en ipilimumab). Zou toediening van een PD-1-antagonist vóór de interventie, dus een neoadjuvante behandeling, nog betere effecten hebben? In twee muizenmodellen van borstkanker waren de resultaten inderdaad beter bij toediening van een PD-1-antagonist vóór de interventie dan na de interventie (adjuvante behandeling).

Om na te gaan of toediening van een PD-1-antagonist, in casu pembrolizumab, voor en na chirurgie betere resultaten geeft dan enkel toediening na de operatie, hebben onderzoekers een fase II-studie uitgevoerd bij patiënten met een reseceerbaar melanoom in stadium IIIB tot IVC. Het primaire eindpunt was de eventvrije overleving (overleving zonder postoperatief recidief, zonder tumorprogressie en zonder toxische effecten) voor het starten van de adjuvante behandeling. De 313 patiënten werden gerandomiseerd naar een neoadjuvante + adjuvante behandeling (pembrolizumab 3 doses van 200mg i.v. vóór de operatie en pembrolizumab 15 doses na de operatie) of enkel een adjuvante behandeling (heelkundige ingreep, gevolgd door 18 doses pembrolizumab) gedurende ongeveer een jaar, tot recidief van de tumor of tot optreden van onaanvaardbare bijwerkingen.

De resultaten zijn beter gebleken bij de combinatietherapie. Na een mediane follow-up van 14,7 maanden was de evenvrije overleving significant beter in de groep die een neoadjuvante +

adjuvante behandeling had gekregen, dan in de groep die enkel een adjuvante behandeling had gekregen ($p = 0,004$). Bij een landmarkanalyse (die methode houdt rekening met tijdsgebonden blootstellingsvariabelen) bedroeg de eventvrije overleving na 2 jaar 72% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 64-80%) in de groep die een neoadjuvante + adjuvante behandeling had gekregen, en 49% (95% BI: 41-59%) in de groep die enkel een adjuvante behandeling had gekregen.

Het percentage patiënten met optreden van graad ≥ 3 bijwerkingen tijdens de behandeling bedroeg respectievelijk 12% en 14%.

Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2023;388:813-23.

Dostarlimab verbetert de overleving bij primaire endometriumkanker of recidief

De eerstelijns therapie bij gevorderde endometriumkanker of recidief bestaat uit een combinatie van carboplatine en paclitaxel. De langetermijnresultaten zijn echter niet goed: de mediane totale overleving is lager dan drie jaar.

Er vertoont 25-30% van de endometriumkankers een onvermogen om fouten in het DNA te herstellen (*mismatch repair deficiency*, dMMR) en een hoge microsatellietinstabiliteit (*microsatellite instability-high*, MSI-H). Door de sterke expressie van PD-1 en zijn liganden PD-L1 en PD-L2 en de hoge mutatielast bij dMMR/MSI-H-tumoren zouden endometriumkankers gevoelig kunnen zijn voor PD-1-antagonisten en PD-L1-antagonisten.

Dostarlimab is een checkpointremmer gericht tegen PD-1 en is in de Europese Unie goedgekeurd bij de behandeling van een gevorderde of recidief van dMMR/MSI-H-endometriumkanker. Een combinatie van chemotherapie en immunotherapie kan een synergetische werking hebben. Daarom hebben onderzoekers de werkzaamheid en de veiligheid van dostarlimab vergeleken met die van placebo boven op de combinatie carboplatine + paclitaxel bij patiënten met een recidief van of gevorderde endometriumkanker. De fase III-studie is uitgevoerd bij 494 patiënten met een gevorderde primaire endometriumkanker in stadium III of IV of een eerste recidief. Bij 118 patiënten (23,9%) ging het om een dMMR/MSI-H-tumor. De patiënten werden gerandomiseerd naar dostarlimab (500mg) of placebo boven op de combinatie carboplatine + paclitaxel, en daarna dostarlimab (1.000mg) of een placebo om de 6 weken gedurende hoogstens 3 jaar.

Bij de patiënten met een dMMR/MSI-H-tumor bedroeg de progressievrije overleving na 24 maanden 61,4% (95%-be-

trouwbaarheidsinterval [BI]: 46,3-73,4) in de dostarlimabgroep en 15,7% (95%-BI: 7,2-27,0) in de placebogroep (*hazard ratio* [HR] van tumorprogressie of overlijden: 0,28; 95%-BI: 0,16-0,50; $p < 0,001$). In de totale patiëntenpopulatie was de progressievrije overleving na 24 maanden respectievelijk 36,1% (95%-BI: 29,3-42,9) en 18,1% (95%-BI: 13,0-23,9) (HR: 0,64; 95%-BI: 0,51-0,80; $p < 0,001$). De totale overleving na 24 maanden bedroeg respectievelijk 71,3% (95%-BI: 64,5-77,1) en 56,0% (95%-BI: 48,9-62,5) (HR van overlijden: 0,64; 95%-BI: 0,46-0,87).

De frequentste bijwerkingen waren nausea (53,9% van de patiënten van de dostarlimabgroep en 45,9% van de patiënten van de placebogroep), alopecia (53,5% vs. 50,0%) en vermoeidheid (51,9% vs. 54,5%).

Samengevat: een combinatie van dostarlimab, carboplatine en paclitaxel verbeterde significant de progressievrije overleving bij patiënten met een recidief van of een gevorderde endometriumkanker en had een beter effect bij patiënten met een dMMR/MSI-H-tumor.

Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2216334

Chirurgie versus radiotherapie voor prostaatkanker: resultaten na 15 jaar follow-up

Ondanks de recente aanwinsten in de vroege detectie en de behandeling van plaatselijke prostaatkanker blijft de behandeling ervan omstreken en is er een niet-onbelangrijk risico op over- of onderbehandeling.

Tussen 1999 en 2009 is bij 82.429 mannen van 50-69 jaar in het Verenigd Koninkrijk het PSA-gehalte (*prostate-specific antigen*) gemeten in het kader van de ProtecT-studie (*Prostate Testing for Cancer and Treatment*). Onlangs zijn de gegevens over de evolutie na een mediane follow-up van 15 jaar gepubliceerd in *New England Journal of Medicine* (1).

Bij 2.664 mannen is een plaatselijke prostaatkanker gediagnosticeerd. Van die patiënten zijn er 1.643 opgenomen in een studie van de werkzaamheid van de behandeling: 545 mannen werden gerandomiseerd naar actieve bewaking, 553 naar een prostatectomie en 545 naar radiotherapie. De evaluatiecriteria waren de sterfte aan prostaatkanker (primaair eindpunt), de totale sterfte, metastasen, tumorprogressie en het starten van een langdurige androgeendepriatietherapie (secundaire eindpunten). De auteurs konden beschikken over de volledige follow-upgegevens van 1.610 patiënten (98%).

Bij stratificatie volgens het risico vertoonde meer dan een derde van de patiënten een tumor met een intermediair of hoog risico op het ogenblik van de diagnose. 4Er zijn 5 patiënten (2,7%) gestorven aan hun kanker: 17 (3,1%) in de actievebewakinggroep, 12 (2,2%) in de prostatectomiegroep en 16 (2,9%) in de radiotherapiegroep ($p = 0,53$ voor de totale vergelijking). In totaal zijn 356 patiënten (21,7%) gestorven, en dat aantal was vergelijkbaar in de drie groepen. Metastasen zijn opgetreden bij 51 patiënten (9,4%) van de actievebewakinggroep, 26 patiënten (4,7%) in de prostatectomiegroep en 27 patiënten (5,0%) in de radiotherapiegroep. Langdurige androgeendepriatietherapie is gestart bij respectievelijk 69 (12,7%), 40 (7,2%) en 42 patiënten (7,7%). Klinische progressie is waargenomen bij respectievelijk 141 (25,9%), 58 (10,5%) en 60 patiënten (11,0%). Op het eind van de follow-up waren 133 patiënten (24,4%) van de actievebewakinggroep in leven zonder behandeling voor prostaatkanker. De sterfte aan prostaatkanker correleerde niet met het initiële PSA-gehalte, het stadium of de graad van de tumor of de risicoscore.

Samengevat: na een mediane follow-up van 15 jaar was de sterfte aan prostaatkanker laag, ongeacht de gekozen strategie. Volgens de auteurs moet bij de keuze van de behandeling van plaatselijke prostaatkanker een compromis worden gemaakt tussen de voor- en de nadelen ervan.

In een commentaarstuk (2) stelt professor Oliver Sartor (New Orleans) dat een minder intensieve behandeling van prostaatkanker nog altijd nodig is. *“Toen de ProtecT-studie op touw werd gezet, omvatte het beleid typisch een bepaling van het PSA-gehalte, een biopsie als dat verhoogd was, en daarna behandeling van een eventuele kanker. Die simplistische werkwijze is radicaal veranderd op grond van de gegevens die sinds 1999 zijn verzameld. Bepaling van het PSA-gehalte is niet meer de norm. In geval van een verhoogd PSA-gehalte wordt nu een multiparametrische MRI aanvraagd en worden selectieve biopsies uitgevoerd in geval van een PI-RADS-score van 3-5.”*

De schrijver van het commentaarstuk haalt nog andere zwaktes van de ProtecT-studie aan, maar voegt eraan toe dat *“de resultaten van deze studie waardevolle informatie opleveren om een oordeelkundige beslissing te kunnen nemen bij de vele mannen met een prostaatkanker met laag of intermediair risico.”*

1. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547-58.
2. Sartor O. Localized prostate cancer - Then and now. *N Engl J Med* 2023;388:1617-8.

Adjuvante behandeling met nivolumab en ipilimumab na nefrectomie voor een plaatselijk niercarcinoom: tussentijdse analyse van de CheckMate 914-studie

De standaardbehandeling bij plaatselijk, niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom (stadium I-III) is een partiële of radicale nefrectomie. Maar bij tot 40% van de patiënten met een niercelcarcinoom in stadium II of III treedt uiteindelijk toch een recidief op na nefrectomie, en de meesten van hen zullen sterven aan metastasen.

Er zijn weinig veilige en doeltreffende adjuvante opties waarmee een niercelcarcinoom lang onder controle kan worden gehouden en die de langetermijnoverleving verbeteren. Studies met adjuvante toediening van cytokines, radiotherapie en vaccins zijn met een sisser afgelopen en studies met VEGFR-antagonisten hebben onsamenhangende resultaten opgeleverd. In de Verenigde Staten wordt een adjuvante behandeling met sunitinib voorgeschreven bij patiënten met een niercarcinoom die een hoog risico lopen, niettegenstaande de duidelijke toxische effecten van sunitinib en de tegenstrijdige resultaten, en dat op grond van de S-TRAC-studie, waarin de ziektevrije overleving beter was met sunitinib dan met placebo.

De CheckMate 914-studie is een fase III-studie die een adjuvante behandeling met nivolumab + ipilimumab heeft vergeleken met placebo. De auteurs hebben onlangs de resultaten van deel A (tussentijdse analyse) gepubliceerd. Deel A van de internationale multicentrische studie is uitgevoerd bij 816 patiënten met een plaatselijk heldercellig niercelcarcinoom die een hoog risico op recidief liepen na een radicale of partiële nefrectomie, uitgevoerd 4-12 weken voor de randomisatie. De patiënten werden gerandomiseerd naar placebo of nivolumab (240mg i.v. om de 2 weken; 12 doses) + ipilimumab (1mg/kg i.v. om de 6 weken; 4 doses). Bij de randomisatie werden de patiënten gestratificeerd volgens het TNM-stadium en de nefrectomie (partieel of radicaal).

Na een mediane follow-up van 37,0 maanden was de mediane ziektevrije overleving nog niet bereikt in de behandelingsgroep. In de placebogroep bedroeg die 50,7 maanden (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 48,1 tot niet te ramen) (hazard ratio: 0,92; 95%-BI: 0,71-1,19; $p = 0,53$). Op het ogenblik van de analyse was het vereiste aantal events voor de voorziene tus-

sentijdse analyse van de totale overleving nog niet bereikt. Er ontwikkelden 155 (38%) van de 404 patiënten van de behandelingsgroep en 42 (10%) van de 407 patiënten van de placebogroep graad 3- tot graad 5-bijwerkingen. 129 patiënten van de eerste groep (32%) hebben de behandeling stopgezet wegens bijwerkingen en 9 (2%) patiënten van de controlegroep hebben de placebo stopgezet wegens bijwerkingen. In de eerste groep zijn vier patiënten gestorven aan de gevolgen van de behandeling, tegen geen enkele patiënt in de placebogroep.

De auteurs concluderen dat een adjuvante behandeling met nivolumab + ipilimumab de ziektevrije overleving niet verbetert bij patiënten met een plaatselijk niercelcarcinoom die een hoog risico op recidief lopen na een nefrectomie.

Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:821-32.

Sterk gefractioneerde intensiteitsgemoduleerde radiotherapie zou heilzame effecten hebben bij een recidief van of een plaatselijk gevorderd nasofarynxcarcinoom

In eerdere studies bij patiënten met een reseceerbaar nasofarynxcarcinoom was de overleving beter na endoscopische chirurgie dan na een nieuwe bestraling. Chirurgie is dan ook de standaardbehandeling geworden.

Een nieuwe radiotherapie is de enige mogelijke in opzet curatieve salvagebehandeling bij patiënten met plaatselijk verder gevorderde, niet-reseceerbare letsels. Een nieuwe radiotherapie met standaardfractionering bij patiënten met een recidief van of een plaatselijk gevorderd nasofarynxcarcinoom na een eerdere hooggedoseerde radiotherapie veroorzaakt vaak een late toxiciteit, die de gunstige effecten tenietdoet. De vraag rijst dan ook of hyperfractionering de prognose zou verbeteren. Een groep vorsers heeft daarom de werkzaamheid en de veiligheid van een sterke fractionering vergeleken met een standaardfractionering van intensiteitsgemoduleerde radiotherapie.

De multicentrische fase III-studie is uitgevoerd bij 144 patiënten met een al dan niet gedifferentieerd, niet-keratiniserend, gevorderd en plaatselijk gerecidiveerd nasofarynxcarcinoom. De patiënten werden gerandomiseerd naar hyperfractionering (65Gy in 54 fracties, toegediend twee keer per dag met minstens 6 uur tussen twee fracties) of een standaardfractionering (60Gy in 27 fracties, toegediend 1 keer per dag). In beide groepen werd intensiteitsgemoduleerde radiotherapie toegepast. De primaire eindpunten waren de incidentie van ernstige late complicaties (gedefinieerd als de incidentie van stralingscomplicaties graad ≥ 3 opgetreden minstens 3 maanden na het einde van de radiotherapie tot de laatste nacontrole) en de totale overleving (gedefinieerd als de tijd tussen de randomisatie en overlijden ongeacht de doodsoorzaak).

Tijdens een mediane follow-up van 45,0 maanden was de incidentie van late graad ≥ 3 -stralings toxiciteit significant lager na hyperfractionering (23 [34%] van de 68 patiënten) dan na standaardfractionering (39 [57%] van de 68 patiënten; verschil tussen de groepen: -23%; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: -39 tot -7; $p = 0,023$). De totale driejaarsoverleving was respectievelijk 74,6% (95%-BI: 64,4-84,8) en 55,0% (95% BI: 43,4-66,6) (*hazard ratio* van overlijden: 0,54; 95%-BI: 0,33-0,88; $p = 0,014$).

Er zijn minder late graad 5-complicaties opgetreden na hyperfractionering (5 [7%] gevallen van neusbloeding) dan na standaardfractionering (16 [24%], waarvan 2 gevallen [3%] van necrose van de nasofarynx, 11 [16%] neusbloedingen en 3 [4%] gevallen van necrose van de temporale kwab).

Volgens de auteurs zou sterk gefractioneerde intensiteitsgemoduleerde radiotherapie de norm kunnen worden bij die patiënten.

Rui You, You-Ping Liu, Yu-Long Xie, et al. Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:917-27.

Ontvangen: 15/05/2023 – Aanvaard: 20/05/2023