

Nivolumab versus docetaxel in vergevorderd stadium plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom

Bron: Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 May 31 [Epub ahead of print].

Auteurs: dhr. dr. K.H. van der Leest en dhr. prof. dr. J.G. Aerts, longartsen, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 407 01 25, e-mailadres: corvanderleest@gmail.com

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:205)

Inleiding

Plaveiselcelcarcinoom komt bij 30% van de niet-kleincellige longkankers (NSCLC) voor. De tweedelijnsbehandeling na eerstelijns- platinumbevattende chemotherapie is docetaxel, met mediaan overlevingswinstvoordeel van ongeveer 6 maanden. De 'programmed death 1' (PD-1)-receptor wordt tot expressie gebracht bij geactiveerde T-cellen. De opregulatie van deze marker is een teken van T-celactivatie. Op de tumor kan 'programmed-death ligand 1' (PD-L1) aanwezig zijn. Interactie van PD-L1 en PD-1 leidt tot remming van T-celactivatie. Dit resulteert in een tumorimmuun 'escape'-mechanisme. Nivolumab is een humaan IgG4-PD-1 immuun 'checkpoint'-remmer, die een interactie van PD-1 en PD-L1 ontwricht en antitumorimmunitet herstelt.

Onderzoeksvraag

Wat is de overleving bij patiënten met stadium IIIB/IV plaveiselcel NSCLC, die progressief zijn na eerstelijns therapie, wanneer ze in tweede lijn worden behandeld met nivolumab of docetaxel?

Studieopzet

Patiënten met stadium IIIB/IV plaveiselcel NSCLC die progressief zijn na eerstelijns therapie werden geïncludeerd in het onderzoek. Patiënten hadden een ECOG- 'performance status score' van 0-1. Aanwezigheid van stabiele hersenmetastasen was geen bezwaar. Belangrijke exclusiecriteria waren de aanwezigheid van auto-immuunziekten, systemische immuunsuppressiva, meer dan 1 lijn therapie of eerdere docetaxeltherapie. De studie was een gerandomiseerde, open-label fase 3-studie waarbij patiënten werden behandeld met docetaxel of nivolumab. Nivolumab werd elke 2 weken gegeven in een dosering van 3 mg/kg en docetaxel iedere 3 weken in een dosering van 75 mg/m². Primair eindpunt was overleving. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving, effectiviteit gerelateerd aan PD-L1-expressie op de tumor en veiligheid.

Resultaten

In totaal zijn 272 patiënten geïncludeerd (135 nivolumabgroep, 137 docetaxelgroep), minimum follow-up tijd was 11 maanden. De mediane overleving in de nivolumabgroep was 9 maanden versus 6 in de docetaxelgroep (HR 0,59 (0,44-0,79) en $p < 0,001$). Eénjaarsoverleving in de nivolumabgroep was 42% versus 24% in de docetaxelgroep. Respons was 20% in de nivolumabgroep en 9% in de docetaxelgroep. Progressievrije overleving in maanden was 3,5 in de nivolumabgroep en 2,8 in de docetaxelgroep (HR 0,62 (0,47-0,81) en $p < 0,001$). Er was geen correlatie tussen de mate van tumor-PD-L1-expressie en overleving of progressievrije overleving en dit was hiermee geen prognostische of voorspellende parameter voor een behandeling met nivolumab. De behandelinggerelateerde bijwerkingen waren lager in de nivolumabgroep. In de nivolumabgroep had 58% bijwerkingen, waarvan 7% een graad 3/4-bijwerking. In de docetaxelgroep had 86% bijwerkingen, waarvan 55% een graad 3/4-bijwerking.

Commentaar

Dit artikel beschrijft de eerste fase 3-studie die aantoonst dat immuuntherapie een belangrijke rol speelt in de behandeling van NSCLC. Het verschil in overleving in de nivolumabgroep versus de standaardgroep met docetaxel is groot, met minder bijwerkingen. Deze studie geeft immuuntherapie definitief een plaats in de behandeling van NSCLC. De mate van PD-L1-expressie op de tumor, zoals in deze studie verricht, heeft geen invloed op de mate van overleving. Hiermee lijkt PD-L1 vooralsnog geen goede biomarker te zijn voor de behandeling met nivolumab. In een andere studie zijn vergelijkbare resultaten wat betreft overleving gevonden bij niet-plaveiselcelcarcinomen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of immuuntherapie ook als eerstelijns therapie en in andere stadia van longkanker effectief is.