



Verlag

# Oncologie Update 2022

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



# Multidisciplinaire update predictieve diagnostiek voor doelgerichte en immunotherapie in de oncologie

**Op 2 november jl. werd in Nieuwegein de zesde editie van het 'Oncologie Update Symposium 2022' gehouden dat bestond uit zes presentaties over de stand van zaken bij de predictieve diagnostiek voor doelgerichte en immunotherapie in de oncologie. Het multidisciplinaire programma werd gemodereerd door internist-oncoloog prof. dr. Carla van Herpen (Radboudumc, Nijmegen), die samen met dr. Lizza Hendriks (Maastricht UMC+), dr. Jan von der Thüsen (Erasmus MC, Rotterdam) en prof. dr. Léon van Kempen (Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België) de programmacommissie vormde.**

Longarts Lizza Hendriks bediscussieerde het waarom en hoe van predictief testen bij vroeg-stadium niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). "Net als gevorderde longkanker worden deze tumoren gekenmerkt door predictieve biomarkers die met de komst van nieuwe behandelingen ook daadwerkelijk worden meegenomen in het behandelplan. Uit de IMPower010-studie bleek bijvoorbeeld dat adjuvant atezolizumab versus beste ondersteunende zorg vooral bij tumoren met een hoge PD-L1-tumorcel-expressie geassocieerd was met een betere ziektevrije overleving.<sup>1</sup> De resultaten van de CheckMate 816-studie lieten zien dat neoadjuvante behandeling met nivolumab plus chemotherapie versus chemotherapie alleen geassocieerd was met een betere event-free survival bij vroeg-stadium NSCLC, met name bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie",<sup>2</sup> vertelt Hendriks.

Diverse studies, waaronder de ADAURA-studie, lieten zien dat ook adjuvante doelgerichte behandelingen geassocieerd kunnen zijn met een betere uitkomst bij patiënten met vroeg-stadium NSCLC en oncogene drivermutaties.<sup>3,4</sup> Hendriks vertelt dat de richtlijnen echter niet expliciet aangeven welke mutaties, naast die in EGFR, bij vroeg-stadium NSCLC getest moeten worden. "Tegelijkertijd weten we dat gemetastaseerde longcarcinomen met drivermutaties meestal niet goed reageren op immunotherapie. Mijns inziens moeten we bij vroeg-stadium NSCLC dan ook veel uitgebreider testen dan nu gebeurt."

## Neoadjuvante immunotherapie

In lijn met Hendriks bediscussieerde patholoog Jan von der Thüsen neoadjuvante therapie en de responsbeoordeling door de patholoog. Want niet alleen bij vroeg-stadium longkanker is neoadjuvante therapie geassocieerd met betere uitkomsten, maar bijvoorbeeld ook bij tripelnegatieve borstkanker (TNBC). "Bij vroeg-stadium TNBC is neoadjuvante chemotherapie momenteel de standaardbehandeling, maar is ook neoadjuvante immunotherapie veelbelovend",<sup>5</sup> aldus Von der Thüsen.

"Na neoadjuvante therapie bij mammacarcinoom kan de patholoog de respons op verschillende manieren beoordelen, waarbij een tweedimensionale meting van alle eventueel resterende tumorfoci waarschijnlijk beter is dan een meting van de grootste tumorhaard",<sup>6</sup> vertelt Von der Thüsen. Als uitdagingen bij de responsbeoordeling noemt hij het onderscheiden van necrotisch en viabel tumorweefsel en van tumorstroma en reactief stroma. Richtlijnen, training, biomarkers en geavanceerde technologie kunnen bijdragen aan een optimale beoordeling. Mogelijk kan daarbij in de toekomst ook de analyse van ctDNA voor monitoring worden meegenomen.

## Testen op HRD

Klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP'er) en laboratorium specialist klinische genetica prof. dr. Marjolijn Ligtenberg (Radboudumc) besprak de waarde van testen op homologe recombinatie deficiëntie (HRD). "Als PARP wordt geremd in tumoren met HRD ontstaan er dubbelstrengsbreuken, genetische instabiliteit en gaat de tumorcel dood. Dit is dan ook de reden waarom PARP-remmers zo effectief zijn tegen tumoren met HRD, zoals bij tumoren met bi-allelische inactivering van BRCA1 en/of BRCA2. Deze inactivering kan ontstaan door somatische mutaties, maar ook door pathogene varianten (PV) in de kiembaan in combinatie met een somatische mutatie in de tumor. Vrouwen die een PV in de kiembaan hebben, hebben een verhoogd risico op met name mamma- en ovariumcarcinomen en hen wordt dan ook geadviseerd om hun borsten vanaf een bepaalde leeftijd te laten controleren en/of preventieve chirurgie te ondergaan van borsten en eierstokken. Daarom is het niet alleen belangrijk om de patiënten op kiembaanmutaties te testen, maar ook hun familieleden."

Hoewel BRCA-mutaties vooral voorkomen bij mamma- en ovariumcarcinomen, worden deze afwijkingen ook gedetecteerd bij prostaatcarcinoom en hebben mannen met prostaatkanker én BRCA2-mutaties een slechtere prognose.<sup>7</sup> Ligtenberg: "In verband met deze associatie wordt mannen van 45 jaar en ouder die drager zijn van een BRCA2-PV aangeboden om tweejaarlijks de PSA-waarde te laten bepalen."

Naast de BRCA-genen zijn er diverse andere HRD-geassocieerde genen waarop getest kan worden. "Vooralsnog is het echter onvoldoende duidelijk wat het effect op HRD en behandeling met PARP-remmers is. Hetzelfde geldt voor mutaties in BRCA1 en BRCA2 bij andere indicaties dan mamma-, ovarium, prostaat en pancreascarcinoom. Hierbij is de terugbetaling zeker een punt van aandacht", meent KMBP'er Léon van Kempen.

## Primaire tumor onbekend

Internist-oncoloog dr. Yes van de Wouw (VieCuri, Venlo en Venray) besprak de diagnostiek bij primaire tumor onbekend (PTO). "Vooral omdat slechts een derde van de patiënten voor behandeling in aanmerking komt is PTO geassocieerd met een slechte prognose. Toch is er ook hoop. Zo beschikken we over steeds meer tools om de primaire tumor met grote waarschijnlijkheid aan te tonen. Uit de GEFCAPI 04-studie bleek bijvoorbeeld dat moleculaire tests bij 80% van de patiënten de primaire tumor konden aanwijzen",<sup>8</sup> vertelt Van de Wouw. Moleculaire analyse met whole genome sequencing (WGS) is een alternatieve optie waarmee in een Nederlandse studie bij 68% van de patiënten een primaire tumor werd vastgesteld.<sup>9</sup> In het kader van het Zorgpad PTO komen patiënten met PTO sinds januari jl. in aanmerking voor WGS. "Voor WGS is vriesweefsel nodig met een minimaal percentage tumorcellen om voldoende DNA te kunnen isoleren. Dit lukt voor ongeveer 60% van de patiënten met een PTO. Voor patiënten bij wie geen WGS-analyse uitgevoerd kan worden is een breed next generation sequencingpanel (Comprehensive Genomic Profiling) een goed alternatief dat uitgevoerd kan worden op het routinematig verkregen formalinegefixeerd weefsel. Hiermee kan geen inzicht verkregen worden in het weefsel van origine, maar het kan wel opties opleveren voor doelgerichte therapie", aldus Van Kempen.

Hoewel Van de Wouw verwacht dat moleculaire analyses gevolgd door gepersonaliseerde behandeling winst zullen opleveren, denkt ze ook dat een deel van deze patiënten een slechte prognose zal houden. "Daarom is het belangrijk om het palliatieve traject te belichten en proactieve zorg te verlenen."

## Liquid biopsies

Moleculair bioloog prof. dr. John Martens (Erasmus MC, Rotterdam) bediscussieerde de rol van liquid biopsies in de oncologische diagnostiek. "Liquid biopsies bieden de mogelijkheid om op een simpele, niet-invasieve manier de oorsprong en heterogeniteit van de tumor te bepalen en de prognose en therapierespons te voorspellen en monitoren. Bij longkanker dragen liquid biopsies bij aan het vaststellen van mogelijke resistentie en er zijn methoden in ontwikkeling die voor screening en het bepalen van behandeling ingezet zouden kunnen worden. Liquid biopsies kunnen afkomstig zijn van tal van lichaamsvochten (bloed, urine, hersenvocht) en dienen om uiteenlopende analyten, zoals circulerende tumorcellen (CTC's) en ctDNA, te meten en onderzoeken. Een voorbeeld is een studie naar ctDNA in liquor bij patiënten met borstkanker die verdacht werden van leptomeningeale metastasen. De studieresultaten lieten zien dat de detectie van aneuploidie in het ctDNA geassocieerd was met het ontstaan van leptomeningeale metastasen en een slechtere OS",<sup>10</sup> aldus Martens.

Van Kempen vult aan: "Binnen het COIN-consortium (<https://cfdna.nl/coin-organization/>) wordt op landelijk niveau afgestemd wat, wanneer en hoe getest wordt. Hierbij wordt gekeken naar kwaliteitsborging, verslaglegging en vergoeding."<sup>11</sup>

## Referenties

1. Zhou C, et al. *Ann Oncol* 2021;32(suppl 7):S1373-91.
2. Forde PM, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1973-85.
3. Zhong WZ, et al. *J Clin Oncol* 2021;39:713-22.
4. Tsuboi M, et al. *Ann Oncol* 2022;33(suppl 7):S808-869.
5. Mittendorf EA, et al. *Lancet* 2020;396:1090-1100.
6. Bossuyt V, et al. *Ann Oncol*;26:1280-91.
7. Thorne H, et al. *Cancer Prev Res* 2011;4:1002-10.
8. Fizazi K, et al. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):V851.
9. Nguyen L, et al. *Nat Commun* 2022;13:4013.
10. Angus L, et al. *Clin Cancer Res* 2021;27:2798-2806.
11. COIN-consortium. Te raadplegen via [cfdna.nl/coin-organization](https://cfdna.nl/coin-organization)

Dr. Robbert van der Voort, medical writer