

Klinische implicaties van biomerkers bij metastatische colorectale kanker



Belgian Oncology News NL - 01 Mar. 2021

Pagina 20

* Belgian Oncology News NL : Belgian Oncology News NL

Tijdens de BGDO meeting 'Updates on lower GI tumours' ging prof. dr. Alain Hendlisz, van het Jules Bordet Instituut van de ULB, dieper in op hoe biomerkers gebruikt kunnen worden om de behandeling van patiënten met metastatische colorectale kanker (mCRC) beter te personaliseren.

Een moleculair landschap karakteriseert de verschillende soorten mCRC op basis van hun genoom, transcriptoom, proteoom, epigenoom en metagenoom. Op basis van al deze kenmerken kunnen subgroepen van patiënten gedefinieerd worden. Verschillende biomerkers met prognostische of predictieve waarde zijn reeds gekend. Het is een onderzoeksveld dat erg in beweging is en er worden dan ook steeds nieuwe biomerkers geïdentificeerd.

De eerste biomarker die geïdentificeerd werd voor mCRC was de RAS-mutatie. Dit is een negatieve predictieve biomarker. Dit betekent dat het onwaarschijnlijk is dat patiënten met een RAS-mutatie baat zullen hebben bij anti-EGFR-gebaseerde behandeling (1,2). Meer recent werd aangetoond dat de RAS-mutatie ook een prognostische waarde heeft bij stadium III mCRC (3). Er bestaat ook niet slechts één RAS-mutatie, er is een volledig panel gekend (zie figuur).

Bij mCRC komt vooral de KRAS-mutatie voor op codon 12 en 13. Lang werd gedacht dat doelgerichte therapie tegen de RAS-mutatie onmogelijk zou zijn, maar door de meer doorgedreven kennis over de verschillende mutaties is men nu toch hoopvol dat er in de toekomst inhibitoren ontwikkeld zullen worden voor bijvoorbeeld G12D, G12V en G12C KRAS (4,5,6).

Prof. Hendlisz wees er ook op dat niet alle mCRC-tumoren een mutatie hebben bij RAS; ongeveer 60% zijn wild type (WT) RAS. Volgens de literatuur kan echter ook slechts de helft van deze patiënten zonder RAS-mutatie behandeld worden met anti-EGFR. Op dit moment loopt hoopgevend onderzoek naar bijkomende genetische signaturen binnen RAS die een betere respons op anti-EGFR zouden kunnen voorspellen (7).

Andere biomerkers

Een andere positieve predictieve biomarker voor immunotherapie bij mCRC is MSI-H. Verschillende studies hebben inmiddels aangetoond dat checkpointremmers werkzaam zijn bij MSI-H-tumoren (8,9). Maar ook hier zien we dat er een subgroep van patiënten is die na

behandeling met checkpointremmers een snelle progressie vertoont. Momenteel loopt onderzoek naar de rol van transcriptionele heterogeniteit binnen MSI-H mCRC. Er zijn aanwijzingen dat JAK1-mutaties en de Consensus Molecular Subtypes (CMS), andere dan CMS1, een negatieve rol zouden kunnen spelen voor de respons op anti-PD-L1 (10).

Prof. Hendlisz besprak ook de BRAF V600E-mutatie, die voorkomt bij 8% van mCRC-patiënten. Bij mCRC is deze mutatie een prognostische merker, die staat voor een slechte uitkomst en moeilijke behandelbaarheid. Ook BRAF-inhibitoren, ingezet bij andere kankers met een BRAF V600E-mutatie, toonden slechts een beperkte activiteit. Maar recente data wijzen er op dat ook hier geremd kan worden met een BRAF-inhibitor, indien gecombineerd met een MEK- en EGFR-inhibitor (11,12). Inmiddels is nu ook bekend dat BRAF V600E niet de enige BRAF-mutatie is bij mCRC (13). Momenteel loopt onderzoek naar de mate waarin deze andere mutaties geassocieerd zijn aan een betere prognose en eventuele respons aan anti-EGFR-therapie.

Tot slot ging prof. Hendlisz dieper in op dynamische predictieve biomerkers, die wijzigen tijdens de duur van de behandeling. In het bijzonder verwees hij daar naar tumor burden, gemeten via circulerend tumor-DNA (ctDNA) of metabolisch tumorvolume (gemeten via FDG-PET/CT-scan), die gebruikt kunnen worden als prognostische factor (14,15). Het volgen van ctDNA lijkt ook een veelbelovende piste om de respons op therapie te volgen (16). Prof. Hendlisz concludeerde dat om tot een meer gepersonaliseerde aanpak van mCRC te komen het nodig is om de biologie van de tumor en diens omgeving nog beter te begrijpen, en ook om tot een betere definitie te komen van wat exact 'respons op therapie' betekent.

Referenties:

1. Amado RG et al. J Clin Oncol 2008 ; 26 (10): 1626-34
2. Karapetis et al. N Engl J Med 2008; 359: 1757-1765
3. Taieb J et al J Natl Cancer Inst 2017; 109 5): djw272
4. Sun Q et al. Angew Chem Int Ed 2012; 51 (25): 6140-3
5. Canon J et al. Nature 2019; 575 (7781): 217-223
6. Fontana E et al. Annals Oncology 2019; 30 (suppl 5): v198-v252.
7. Overman MJ et al. J Clin Oncol 2018; 36 (8): 773-779
8. André T et al. N Engl J Med 2020 ; 383: 2207-2218
9. Sveen A et al. Genome Med 2017; 9 (1): 46
10. Corcoran RB et al. Cancer Discov 2018; 8 (4): 428-443
11. Kopetz S et al. N Eng J Med 2019 ; 381: 1632-1643
12. Fontana E et al. Clin Cancer Res 2019 ; 25: 6896-8
13. Tabernero J et al. Lancet Oncol 2015; 16 (5): 499-508
14. Woff et al. Jnumed 2019; 118: 222919
15. Kehagias P et al. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl 15): 3532

Corina Schmidt