

## STAND VAN ZAKEN

## Geneesmiddelenonderzoek in de oncologie

## VORDERINGEN IN HET GENOOMTIJDPERK

Sander Bins, Jan H.M. Schellens, Emile E. Voest en Stefan Sleijfer

**Nieuwe mogelijkheden voor genetische diagnostiek veroveren in snel tempo een plaats in de klinische praktijk binnen de oncologie.**

**Op basis van specifieke genetische afwijkingen kunnen histologisch gekarakteriseerde solide tumoren verder worden onderverdeeld in subgroepen.**

**De verdere onderverdeling van tumoren heeft geleid tot de ontwikkeling van therapieën die op deze genetische veranderingen gericht zijn.**

**Klinisch onderzoek naar deze middelen bij genetisch gekarakteriseerde patiëntengroepen moet efficiënter plaats gaan vinden dan bij het huidige geneesmiddelenonderzoek in de oncologie gebeurt.**

**Heterogeniteit van het tumorgenoom en de verandering hierin – in de primaire tumor zowel als de metastasen – bemoeilijken de identificatie van belangrijke genetische afwijkingen.**

**In Nederland wordt momenteel een netwerk van ziekenhuizen en instituten gevormd, het Center for Personalized Cancer Treatment, waarbinnen genomestudies van tumoren en klinische oncologische studies mogelijk zijn, met als doel de ontwikkeling van geneesmiddelen efficiënter plaats te laten vinden.**

**D**e grote betekenis van het in kaart brengen van DNA-mutaties in tumoren wordt steeds duidelijker. Dat geldt niet alleen voor de diagnostiek zoals die nu al plaatsvindt bij bepaalde subtypes van sarcomen, maar ook voor de behandeling van tumoren. Het vinden van mutaties in DNA is een stuk toegankelijker geworden door diverse 'next-generation sequencing'-technieken. Met next-generation sequencing kan het genoom in een periode van uren tot dagen in kaart worden gebracht. Men verwacht dat dit grote invloed op de diagnostiek en therapie gaat hebben.

In de oncologie is al een kentering gaande waarbij de gebruikelijke classificatie van solide tumoren op basis van histologie en het orgaan van oorsprong bij bepaalde tumortypes aangevuld wordt met de mutatiestatus van een aantal genen. Het niet-kleincellig longcarcinoom is hier een voorbeeld van. Er zijn bij dit tumortype enkele genetische mutaties geïdentificeerd waarbij gerichte behandeling met verschillende tyrosinekinaseremmers effectief kan zijn. Zo komen patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom dat een mutatie in het *EGFR*-gen vertoont, in aanmerking voor behandeling met erlotinib of gefitinib, terwijl patiënten bij aanwezigheid van een *EML4-ALK*-translocatie behandeld worden met crizotinib.

*Center for Personalised Cancer Treatment.*

*Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam.*

*Drs. S. Bins, arts-onderzoeker (tevens: afd. Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam); prof.dr. J.H.M. Schellens, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog; prof.dr. E.E. Voest, internist-oncoloog; prof.dr. S. Sleijfer, internist-oncoloog (tevens: afd. Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam).*

*Antoni van Leeuwenhoek/Nederlands Kanker Instituut, afd.*

*Medische Oncologie en Klinische*

*Contactpersoon: prof.dr. S. Sleijfer (s.sleijfer@erasmusmc.nl).*

Andere voorbeelden van solide tumorsoorten waarbij een genetische afwijking bepalend is voor de behandeling zijn mammacarcinomen, coloncarcinomen, wekdelensarcomen en melanomen (tabel). Dankzij next-generation sequencing zullen de komende jaren ongetwijfeld nieuwe mutaties met belangrijke klinische consequenties worden gevonden. Een belangrijke rol is hierin weggelegd voor de groeiende mogelijkheden om geneesmiddelen te produceren die specifiek de producten van mutaties kunnen remmen.

## GENEESMIDDELENONDERZOEK IN DE ONCOLOGIE

Nieuwe medicamenteuze behandelingen worden volgens een redelijk vast stramien onderzocht op hun therapeutische meerwaarde. In de preklinische fase wordt bepaald of een middel klinische potentie heeft. In fase I-studies wordt vervolgens het bijwerkingenprofiel beoordeeld en wordt een dosis vastgesteld. In fase II-studies wordt in een homogene populatie geanalyseerd of het middel voldoende effect heeft om een fase III-studie te rechtvaardigen. Die fase III-studie is een gerandomiseerde studie waarin het nieuwe middel wordt vergeleken met de standaardbehandeling binnen dezelfde homogene populatie.

### HET PROBLEEM

We kunnen tegenwoordig bij diverse tumoren die voorheen als homogene groepen werden beschouwd, genetisch verschillende subgroepen onderscheiden met elk een eigen gedrag en verschillende gevoeligheid voor antitumormiddelen. Daarom wordt van steeds meer gerichte middelen het effect op een steeds groter aantal tumorsubtypen onderzocht. De patiënten met deze tumoren zullen dus over meerdere studies moeten worden verdeeld. Bovendien zal ook de beoordeling of patiënten in aanmerking komen voor een bepaalde studie complexer en daarmee duurder worden. Soms moeten nieuwe bipten worden genomen en dient in korte tijd een genetische analyse verricht te worden. Van alle fase III-studies resulteert uiteindelijk slechts 40-55% in registratie van een geneesmiddel.<sup>1,2</sup> Bij elkaar vormt dit een goede reden om de huidige methodieken van geneesmiddelenonderzoek in de oncologie grondig te herzien.

### MOGELIJKE OPLOSSINGEN

Door technische verbeteringen en nieuwe inzichten in de tumorbiologie kunnen we het moleculaire werkingsmechanisme van nieuwe middelen onderzoeken en bepalen welke genetische eigenschappen een goede respons voorspellen. Dit is essentieel, omdat alleen patiënten met die eigenschappen in klinische studies geïnccludeerd moeten worden.

Het belang van dit preklinische traject is duidelijk aange-

toond in de fase III-studie met het antilichaam trastuzumab. In deze studie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom werden op basis van preklinische kennis uitsluitend patiënten onderzocht met HER2-overexpressie in de tumor. Deze overexpressie komt in ongeveer 15% van alle mammacarcinomen voor.<sup>3</sup> De studie omvatte 469 patiënten, wat voldoende was om de meerwaarde van trastuzumab aan te tonen. Als alle beschikbare borstkankerpatiënten, ongeacht de mate van HER2-expressie, geïnccludeerd zouden zijn, dan waren er minimaal 2500 patiënten nodig geweest om een klein therapeutisch effect te vinden en was trastuzumab waarschijnlijk als onvoldoende effectief beoordeeld.<sup>4</sup>

Om de inzichten op moleculair niveau te vergroten zijn er enkele vrij toegankelijke databanken opgezet waarin vele cellijnen, het bijbehorende genetisch profiel en de gevoeligheid voor een grote groep anti-kankermiddelen staan geregistreerd.<sup>5,6</sup> De informatie uit deze databanken kan gebruikt worden om gericht preklinisch onderzoek te doen.

### KLINISCH ONDERZOEK

Bij het fase I-onderzoek zal onderzocht moeten worden of het te verwachten moleculaire effect ook daadwerke-

**TABEL** Bekende genetische afwijkingen bij solide tumoren en geneesmiddelen die daar specifiek op gericht zijn.

betrokken gen	tumor	middel*
<i>C-KIT</i> †	GIST	imatinib <sup>1</sup> sunitinib <sup>1</sup>
<i>BRAF V600E</i> †	melanoom	vemurafenib <sup>1</sup>
<i>EGFR</i> †	niet-kleincellig longcarcinoom	gefitinib <sup>1</sup> erlotinib <sup>1</sup>
<i>PTCH, SMO</i> †	basaalcelcarcinoom	vismodegib
<i>KRAS</i> †	colorectaal carcinoom	cetuximab <sup>§</sup> panitumumab <sup>§</sup>
<i>RET</i> †	medullair schildklier carcinoom	vandetanib <sup>1</sup>
<i>EML4-ALK</i> ‡	niet-kleincellig longcarcinoom	crizotinib <sup>1</sup>
<i>HER2S</i>	mammacarcinoom	trastuzumab <sup>§</sup> lapatinib <sup>1</sup> pertuzumab <sup>§</sup> trastuzumab <sup>§</sup>
	maagcarcinoom	trastuzumab <sup>§</sup>

GIST = gastro-intestinale stromaceltumor.

\* Toepassing voor hematologische aandoeningen is niet weergegeven;

t = tyrosinekinaseremmer, a = monoklonaal antilichaam.

† Het gaat bij dit gen om een mutatie.

‡ Het gaat bij dit gen om een translocatie.

§ Het gaat bij dit gen om een amplificatie.

lijk plaatsvindt, bijvoorbeeld door het genetische profiel van de tumor vóór en tijdens de therapie te vergelijken. Op die manier kan men beoordelen of de aanvankelijk gevonden afwijkingen na de therapie inderdaad minder prominent aanwezig zijn. In dit stadium moeten alleen patiënten geïncubeerd worden van wie de tumor op grond van de genetische eigenschappen zou moeten reageren op de nieuwe therapie.

Fase II-onderzoek moet een ambitieuzer karakter krijgen dan het nu heeft. Momenteel wordt vaak genoeg genomen met een relatief beperkt responspercentage (10-20%) voordat men overgaat naar een fase III-studie. Nu we echter beter kunnen voorspellen in welke patiëntenpopulatie een middel waarschijnlijk effectief is, dient er naar onze mening gestreefd te worden naar hogere responsepercentages, in de orde van grootte van minstens 40-50%. Dit betekent waarschijnlijk wel dat veel middelen afvallen in fase II-studies en dat er dus minder fase III-studies zullen zijn.

Soms keuren de registratieautoriteiten een middel al goed op basis van een overweldigend effect in een fase II-studie, vooral wanneer het een indicatie betreft waar geen goede alternatieven beschikbaar voor zijn.<sup>4</sup> Een voorbeeld hiervan is imatinib als eerstelijnsbehandeling voor chronische myeloïde leukemie (CML) en gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST).<sup>7</sup> Ondanks dergelijke succesverhalen zal de meerderheid van de middelen in fase III-verband vergeleken moeten worden met de standaardbehandeling.<sup>8</sup> In deze fase zouden grotere verschillen in uitkomst nagestreefd moeten worden dan momenteel voldoende zijn om een middel geregistreerd te krijgen; men zou dan kunnen volstaan met kleinere patiëntenaantallen. De figuur toont voorbeelden voor de opzet van fase III-onderzoek.

Wanneer een studie is afgerond, is het van wezenlijk belang om retrospectief te bekijken of men de groep die goed gerespondeerd heeft op de behandeling kan definiëren. Zo bleek in een ongeselecteerde groep patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom dat slechts een klein gedeelte van de patiënten duidelijke anti-tumoreffecten ondervond van epidermale-groefactor (EGF)-receptor-tyrosinekinaseremmers. Aanvullend onderzoek leerde dat het hier patiënten betrof met een mutatie in de EGF-receptor.

Naast het aanpassen van de studieopzet kan ook het gebruik van surrogaatuitkomstmaten bijdragen aan efficiëntie. Een voorbeeld van een surrogaatuitkomstmaat is de verandering in het aantal circulerende tumorcellen in het perifere bloed. Onder andere bij onderzoek naar behandelingen voor prostaatacarcinoom worden circulerende tumorcellen vaak als uitkomstmaat toegepast. Daardoor kan 2-6 weken na het begin van de behandeling al beoordeeld worden of een middel tot een betere totale

en progressievrije overleving zal leiden.<sup>9,10</sup> Voordat een nieuwe surrogaatuitkomst geïmplementeerd kan worden, is het wel belangrijk zorgvuldig te toetsen of deze representatief is voor een klinisch relevant behandel-effect.<sup>11</sup>

#### KENNIS VAN MUTATIE NIET ALTIJD DE OPLOSSING

Soms is de remming van een mutatie in een tumor voldoende om de tumor te behandelen, zoals bij melanomen met een *V600*-mutatie in het *BRAF*-gen. Maar dit blijkt niet altijd de oplossing te zijn. Zo zijn *BRAF*-remmers bij patiënten met een *BRAF*-gemuteerd coloncarcinoom niet effectief doordat de EGFR-route bij deze tumoren eveneens geactiveerd is.<sup>12</sup> Het toevoegen van een EGFR-remmer gaf in preklinisch onderzoek overigens veelbelovende resultaten.<sup>13</sup>

In een tumor zijn vaak meerdere signaaltransductieroutes actief die leiden tot tumorcelproliferatie. Er zullen dan meerdere routes geremd moeten worden om een anti-tumoreffect te bereiken. Ook worden vaak andere routes geactiveerd als het product van een tumorstimulerende ('tumour-driving') mutatie geremd wordt, waardoor het effect van de remming teniet wordt gedaan.

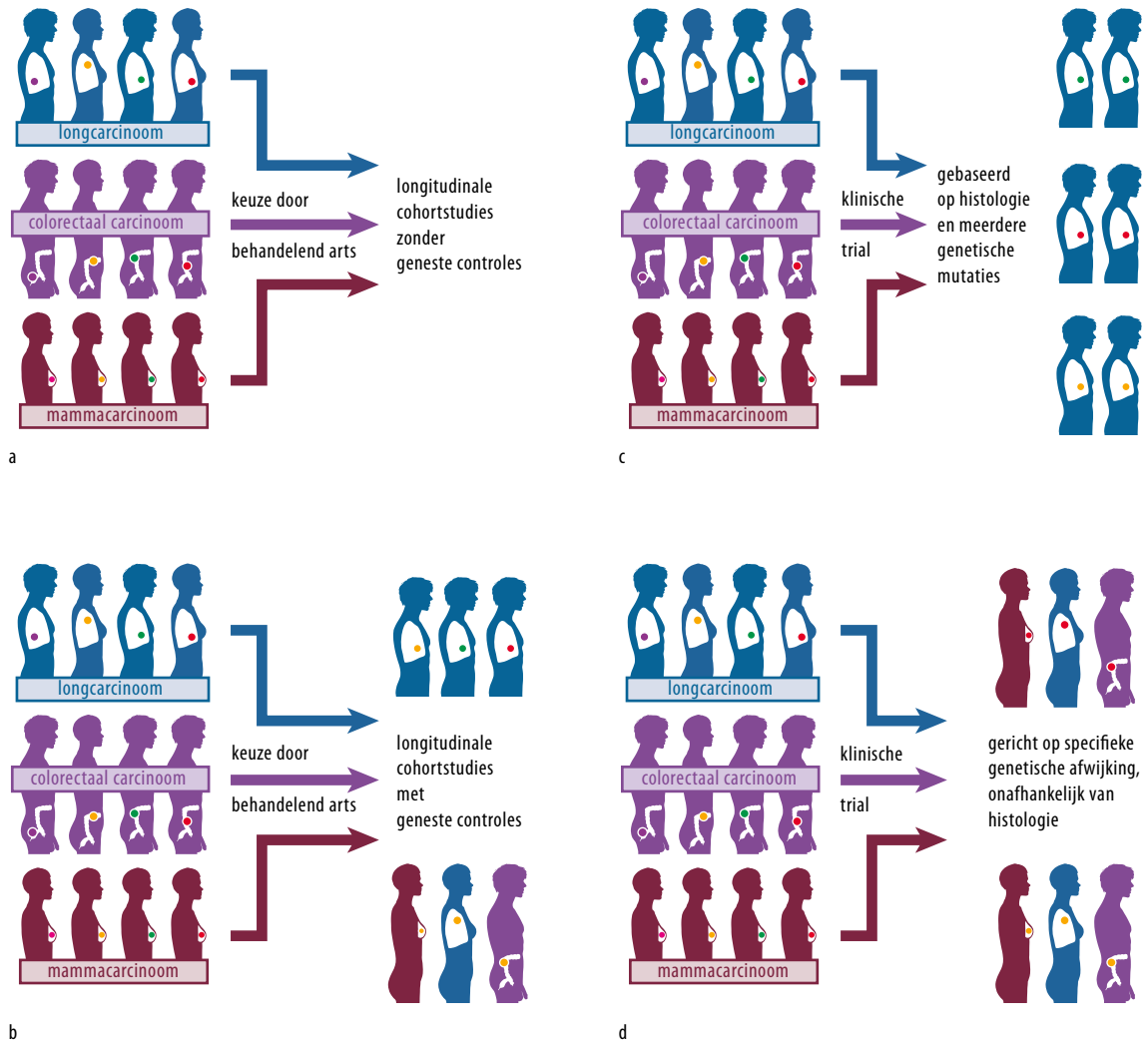
Een ander probleem betreft de tumorheterogeniteit. Door de genetische instabiliteit van kankercellen treden er in een tumor regelmatig nieuwe mutaties op. Daardoor vertonen tumoren een bont palet van mutaties. Naast de tumorstimulerende mutaties zijn dat vaak ook genetische afwijkingen waarvan geen klinische consequenties te verwachten zijn ('bystander mutations'). Het is een grote uitdaging om uit te pluizen welke van de vele genetische afwijkingen in een tumor voor het maligne gedrag zorgen. De eerste klinische resultaten uit het buitenland laten zien dat nog veel onderzoek nodig is om de complexiteit van tumorgenomen in kaart te brengen.

Gezien de genetische heterogeniteit van tumoren kan uit één enkel biopst niet bepaald worden in hoeverre de gevonden mutaties representatief zijn voor de rest van het tumorweefsel. Een behandeling kan de tumorheterogeniteit beïnvloeden, door specifiek cellen met bepaalde mutaties te onderdrukken. Het is echter te verwachten dat tumorstimulerende mutaties aanwezig zijn in het merendeel van de tumorcellen.<sup>14</sup>

De respons op therapie wordt uiteindelijk niet alleen door kenmerken van de tumor bepaald, maar onder andere ook door de immuunstatus van de patiënt, het micro-milieu van de tumor – zoals kenmerken van het omliggende stroma en de vaatvoorziening – en de farmacologische eigenschappen van het middel.

#### CENTER FOR PERSONALIZED CANCER TREATMENT

De stap van laboratoriumonderzoek aan mutaties in tumoren naar klinisch onderzoek bij patiënten vraagt om



**FIGUUR** Voorbeelden voor de opzet van fase III-onderzoek. (a) Longitudinale cohortstudies bij patiënten met histologisch verschillende tumorsoorten, bij wie voorafgaand aan een bestaande behandeling het genetisch profiel van de tumor in kaart gebracht wordt; genetische verschillen zijn aangegeven met verschillend gekleurde symbolen. Retrospectief wordt gekeken naar verbanden tussen dit profiel, de demografische kenmerken en de klinische uitkomst. (b) Longitudinale cohortstudies bij patiënten met histologisch verschillende

tumorsoorten, aan wie op basis van de histologie of het genetische profiel van de tumor een behandeling wordt toegewezen. (c) Klinische trials bij patiënten met één bepaalde histologische tumorsoort; op basis van specifieke genetische afwijkingen wordt een gerichte behandeling gegeven. (d) Klinische trials waarin patiënten – onafhankelijk van de histologie van de tumor – op basis van de genetische afwijkingen in de tumor een gerichte behandeling krijgen (bewerking van een elders gepubliceerde figuur).<sup>4</sup>

goed overleg tussen bijvoorbeeld preclini, clini, bioinformatici en de farmaceutische industrie. Nieuwe middelen zullen onderzocht worden bij patiënten bij wie voorafgaand aan de behandeling het genetische profiel van het tumorweefsel is bepaald. Aan de hand van dat profiel zal gekeken zal worden voor welke studie de patiënt in aanmerking komt. Omdat er minder patiënten per studie beschikbaar zullen zijn naarmate behandelingen specifiek gericht zijn op bepaalde mutaties, is er een

nog betere samenwerking vereist tussen de betrokken ziekenhuizen en is er een goede infrastructuur nodig die snelle terugkoppeling van uitslagen en goede afstemming van vervolgstappen mogelijk maakt.

Om die reden is in Nederland een netwerk opgezet in de vorm van het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT), dat wordt gevormd door het Nederlands Kanker Instituut, het UMC Utrecht, het Erasmus MC Rotterdam en in de nabije toekomst nog enkele andere ziekenhuizen.

Het CPCT zorgt ervoor dat studies zoals hiervoor beschreven ook in Nederland opgezet en uitgevoerd kunnen worden. Op een centrale faciliteit wordt op dit moment al in tumorweefsel naar de mutatiestatus van ongeveer 2000 genen gekeken. De resultaten van deze bepalingen zijn in korte tijd beschikbaar. Op grond van de uitslag wordt beoordeeld of een patiënt in aanmerking komt voor een van de lopende studies binnen het CPCT-netwerk.

Het CPCT werkt aan predictieve modellen op basis van het genetisch profiel van tumorcellen, ook voor reeds bestaande behandelingen. Dit geldt niet alleen voor chemotherapie, hormonale therapie en doelgerichte therapie, maar ook voor nieuwe immunotherapeutische behandelingen, waarmee recent zeer veelbelovende resultaten zijn behaald. Omdat niet alle patiënten profijt hebben van immunotherapie, is er eveneens bij deze vorm van behandeling behoefte aan een manier om te voorspellen welke patiënt er voordeel van zal hebben en welke niet.

## CONCLUSIE

Nu het genoom van tumoren relatief eenvoudig in kaart gebracht kan worden en er meer middelen beschikbaar komen die alleen effectief zijn bij bepaalde subgroepen, is het zaak om klinische studies hierop aan te passen. Vanuit het CPCT worden in Nederland studies opgezet en uitgevoerd om de voorspellende informatie uit genetische afwijkingen te verkrijgen en daarop nieuwe, gerichte behandelingen te onderzoeken. Er dient internationaal nog veel onderzoek plaats te vinden om goed begrip te krijgen van het DNA in tumoren en de implicaties voor

- **Tumoren kunnen verder worden onderverdeeld in genetisch bepaalde subgroepen.**
- **De huidige opzet van klinisch oncologisch onderzoek is niet toereikend om nieuwe behandelingen binnen deze subgroepen te onderzoeken.**
- **In een vroeg stadium van onderzoek zal selectie op basis van het tumorgenoom moeten plaatsvinden.**
- **Het is de verwachting dat het genetisch profiel van de tumor in de toekomst een grote rol gaat spelen bij de keuze voor een behandeling van patiënten met kanker.**

behandelingen. Uiteindelijk is het onze verwachting dat deze ontwikkeling zal leiden tot een systemische behandeling van kanker, gebaseerd op specifieke genetische afwijkingen in de tumor van individuele patiënten.

Alle auteurs zijn verbonden aan het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) Nederland.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn beschikbaar bij dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A6801; klik op 'Belangenverstremgeling').

Aanvaard op 17 november 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A6801

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK](http://WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK)**

## LITERATUUR

- 1 Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:711-5.
- 2 DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:272-7.
- 3 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
- 4 Sleijfer S, Bogaerts J, Siu LL. Designing Transformative Clinical Trials in the Cancer Genome Era. *J Clin Oncol.* 2013;31:1834-41.
- 5 Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature.* 2012;483:603-7.
- 6 Yang W, Soares J, Greninger P, et al. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC): a resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:D955-61.
- 7 Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:636-44.
- 8 Sleijfer S, Ballman K, Verweij J. The Future of Drug Development? Seeking Evidence of Activity of Novel Drugs in Small Groups of Patients. *J Clin Oncol.* 2013;31:2246-8.
- 9 Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol.* 2009;10:233-9.
- 10 Strijbos MH, Gratama JW, Schmitz PI, et al. Circulating endothelial cells, circulating tumour cells, tissue factor, endothelin-1 and overall survival in prostate cancer patients treated with docetaxel. *Eur J Cancer.* 2010;46:2027-35.
- 11 Wilson WH, Schenkein DP, Jernigan CL, Woodcock J, Schilsky RL. Reevaluating the accelerated approval process for oncology drugs. *Clinical Cancer Research.* 2013;19:2804-9.

- 12 Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012;483:100-3.
- 13 Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Res*. 2012;72:779-89.
- 14 Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:883-92.