
Molekylär profilering för individanpassad onkologi

JUHA KONONEN

Cancersjukdomarnas molekulära egenskaper används alltmer för att styra terapibeslut för cancerpatienter. De flesta projekt för att utveckla nya cancerläkemedel drivs parallellt med försök att upptäcka prediktiva biomarkörer. Ledsagande molekulära diagnostiska tester används i ökande grad för att välja ut patienter som mest sannolikt svarar på behandlingen. Eftersom det upptäckts allt fler molekulära förändringar som kan utgöra behandlingsmål och av vilka en del är sällsynta men förekommer i ett stort antal olika solida tumörer, kan molekulär profilering inte längre reserveras enbart för specifika cancertyper utan bör ses som en rutinartad del av cancerdiagnostiken. Utbildning i molekulärpatologi och möten med expertpaneler för molekulär tumörmedicin behövs för att hjälpa klinikerna att tyda genetiska testresultat och sätta in individanpassade behandlingsstrategier.

Principerna för och bakgrunden till precisionsonkologi

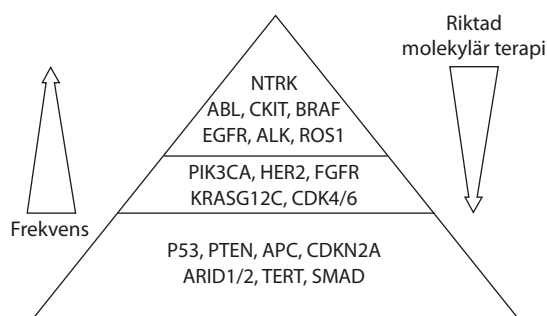
Begreppet individanpassad cancerbehandling kan definieras som att behandla rätt patient med rätt läkemedel vid rätt tidpunkt. Olika diagnostiska tekniker, system för cancerklassificering och verktyg för att förutsäga behandlingssvaret har utvecklats för att styra behandlingsbesluten. För att upptäcka biomarkörer som förutsäger behandlingsresultatet screenar man alltmer till exempel cancercellernas molekulära egenskaper, immunsystemets effektorer samt enzymer som påverkar läkemedelsmetabolismen (1, 2). Färska framsteg, särskilt inom sekvenseringsteknikerna, har gjort det möjligt att tillräckligt snabbt för den kliniska verksamheten analysera fullständiga genom (3), vilket har lett till begreppet precision medicin med hög kapacitet. Trots att denna utveckling har lett till betydande framsteg i förståelsen av tumörbiologin, är det inte lika klart hur och när omfattande molekulär profilering kan tas upp i klinisk praxis för att omvandla forskningsrön till förbättrad överlevnad och bättre livskvalitet för cancerpatienter. Tidiga försök till kliniska prövningar

styrda av individanpassad molekulär profilering har lett till både besvikelser och bevis för att principen fungerar. Kritiska frågor vid molekulärbiologiska prövningar är att hitta rätt mål som kan påverkas med läkemedel och att ta fram effektiva läkemedel för att blockera den valda biologiska reaktionsvägen. Det kan vara en utmaning att identifiera båda dessa. Ett exempel är prövningen ProfiLER, som omfattade 2 579 patienter från fyra kliniska centra. Endast 6 procent av patienterna fick rekommenderad molekulärbaserad terapi, och 13 procent av de behandlade patienterna uppvisade partiella behandlingssvar (4). En del av misslyckandena beror sannolikt på att väsentliga cancerdrivande förändringar som ska blockeras inte har identifierats tillräckligt noggrant, eller på avsaknad av effektiva läkemedel för att blockera målet. Efter årtionden av intensiv cancerforskning har forskarna identifierat cellulära nätverk som kontrollerar cancers utveckling och tillväxt. Trots att cancergenomen är komplexa verkar forskningen rikta in sig på ett hanterbart antal väsentliga drivande förändringar. Till exempel upptäcktes i en färsk analys 299 potentiella cancerdrivande mål när atlas över cancergenom omfattande fler än 9 423 tumörexom analyserades (5). En del av dessa cancerdrivande genetiska förändringar är sällsynta men lätt åtkomliga för läkemedelsbehandling, medan det har varit svårt att utveckla läkemedel mot ett flertal mål som ofta uppvisar förändringar (6) (figur 1). Följaktligen är det kanske inte

SKRIBENTEN

Juha Kononen, MD, FD, överläkare,
Docrates cancersjukhus

möjligt att ge en viss patient adekvat behandling, trots att molekyllär profilering uppvisar cancerdrivande mutationer som man vet spelar en viktig roll. Detta ska inte ses som ett misslyckande för molekyllär profilering, utan bör respekteras som en pågående utmaning för läkemedelsutvecklingen. Det är också sannolikt att försök till målinriktad behandling med ett enstaka agens vid en cancer med flera potentiellt aktiva onkogen kaskader måste ersättas med en approach inriktad på flera mål. Färiska resultat från I-PREDICT är uppmuntrande, eftersom de visar att skräddarsydda behandlingsprotokoll med flera läkemedel är genomförbara: 49 procent av patienterna fick individanpassad behandling. En viktig slutsats är att målinriktning på ett större antal identifierade molekyllära förändringar, som ger fler matchningar, korrelerade med större andel patienter med signifikant förbättrad sjukdomskontroll samt längre progressionsfri och total överlevnad jämfört med inriktning på färre somatiska förändringar (7).



Figur 1. Hierarki för drivande genetiska förändringar vid cancer. Flera vanliga cancerdrivande förändringar har förblivit otillgängliga för läkemedelsverkan, medan vissa mutationer utgör lätta mål men är sällsynta i vanliga cancer typer.

En gång ett mål, alltid ett mål?

Det är viktigt att inse att det är vävnadsspecifikt hur mutationer inverkar på cellernas beteende. Effektiv målinriktning på en drivande onkogen kan kräva ett tillvägagångssätt som är specifik för den aktuella mikromiljön. Detta illustreras av att blockering av enbart BRAF vid kolorektal cancer inte fungerar, medan metoden är tillräcklig för att ge behandlings-svar vid melanom (8). Vid BRAF-muterad kolorektal cancer har samtidig blockering av EGFR och användning av mycket effektiva hämmare av BRAF och MEK lett till att Food and Drug Administration (FDA) i USA äntligen har godkänt trippelbehandling

för denna cancerform (9). Ett annat exempel på en målförändring som kan kräva olika tillvägagångssätt beroende på cancertyp är amplifikation eller mutation av HER2. Förändringar i HER2 upptäcks ofta vid bröstcancer men förekommer också vid cancer i magsäcken, lungorna, tjock- och ändtarmen och spottkörtlarna. Medan klar och systematisk verkan av HER2-inriktad terapi har observerats vid bröstcancer när man använt flera HER2-inriktade agenser, har magsäckscancer varit mycket mer motståndskraftig mot dessa behandlingar, med flera negativa prövningar med T-DM1, pertuzumab och lapatinib (10). Att identifiera en känd cancerdrivande förändring är därför en ledtråd för behandlingen, men när fyndet överförs till klinisk praxis bör man också beakta evidensen för förändringens vävnadsspecifika roll. Detta återspeglas i nyligen publicerade riktlinjer för tolkning av genetiska testresultat, där man särskiljer mellan evidensnivån för drivande onkogenförändringar och för förändringar i cancersammanhang (11). Exempelen understryker också behovet av expertpaneler för molekyllär tumörmedicin: regelbundna möten med sådana paneler behövs allt mer för att tolka genetiska testresultat på klinikerna (12).

Framgångsberättelser för precisionsonkologi

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är ett uppmuntrande exempel på hur molekyllär profilering kan omdana cancerbehandlingen och ge meningsfull förbättring av livskvalitet och överlevnad. Vi vet nämligen nu att NSCLC inte är en homogen sjukdom. Det finns många olika typer av NSCLC och den mest relevanta klassificeringen är förekomsten av sinsemellan uteslutande drivande cancergener: cancer som drivs av EGFR/ALK/NTrk/ROS1 bör behandlas olika utgående från den drivande genförändringen (13). Innan målinriktad behandling mot fusionsgenen ALK var tillgänglig var prognosen för ALK-driven NSCLC dyster. I dag finns flera generationer av effektiva ALK-hämmare, och patienter med metastatisk sjukdom överlever allt oftare längre än fem år (14).

Under 2018 och 2019 visade flera epokgörande studier på nyttan av molekyllär profilering också vid andra tumörtyper. Vid bröstcancer visades att låg eller mellanhög återfallskvot vid onkotypen DX identifierade en undergrupp av patienter, där adjuvant kemoterapi inte behöver fogas till endokrin

behandling (15). Mutationen PIK3CA etablerades som en prediktiv biomarkör, eftersom alpelisib visades väsentligt förbättra den progressionsfria överlevnaden vid PIK3CA-muterad bröstcancer (16). Förändringar i reparationsmekanismen för DNA, såsom mutation av BRCA2, håller på att träda fram som prediktiva biomarkörer för sensitivitet för PARP-hämmare vid flera cancerformer, bland andra cancer i äggstockar, bukspottskörtel, bröst och prostata. (17, 18).

Genomslaget av storskaliga genomanalyser

Kostnaden för högkapacitetssekvensering har minskat och metoderna har förbättrats, vilket har gjort det möjligt att djupsekvensera stora genpaneler från arkiverade prover och att sekvensera kompletta tumörexom och genom till och med från enskilda celler (19). Epokgörande studier av kliniska cancergenom har avslöjat att cancrar uppvisar unika mutationsprofiler som kan liknas vid molekylära fingeravtryck, och den molekylära evolutionshistoriens mångfald under cancers utveckling har påvisats (20). Förståelsen för den kliniska betydelsen av dessa genomfattande fynd ligger fortfarande i sin linda, men vissa associationer med relevans för valet av behandling har dokumenterats. Till exempel verkar den totala tumörmutationsbördan (TMB) vara en signifikant prediktiv faktor för immunterapi med kontrollpunkts-hämmare, åtminstone vid lungcancer och melanom (21). TMB beräknas som antalet icke-synonyma mutationer i cancergenomet och anges ofta som antalet mutationer per miljon sekvenserade DNA-baser. Den anses vara en surrogatmarkör för immunogenicitet, eftersom närvaro av neoantigener är nödvändig för att inducera immunsvaret mot tumören. Nyttan av TMB som prediktiv biomarkör är inte entydig eller allmänt tillämpbar på olika tumörtyper – i synnerhet kan det hända att gränsvärden för hög TMB måste definieras särskilt för varje cancertyp (22). Det har också spekulerats i att mutationstypen har betydelse: fusionsgener och trunkerande mutationer kan resultera i ett mer immunogent tumör-genom än SNP-förändringar (21). I närvaron av en immunogen fusionsgen kan det hända att hög TMB inte behövs för att förutsäga immunsvaret.

Sekvensering av ett stort antal hela tumör-genom har nu genomförts. Det har avslöjat att vissa cancerdrivande förändringar förekommer frekvent i många tumörtyper, men vanli-

gare är att sällsynta drivande gener kan hittas med låg frekvens i en mängd olika cancertyper. Exempelvis förekommer fusionsgenerna NTRK och FGFR med låg frekvens vid många olika cancrar, bland andra kolangiokarcinom, uroteliala tumörer, lungcancer och gliom (23, 24). Specifika hämmare av dessa cancerdrivande gener har redan godkänts för kliniskt bruk. Ett intressant faktum är att NTRK-hämmaren larotrectinib har godkänts för alla solida tumörer med genfusionen NTRK. Det är det första exemplet på ett läkemedel som blivit godkänt inom EU baserat enbart på en genetisk biomarkör oberoende av tumörtyp. Man kan vänta sig att fler läkemedel som godkänns i framtiden kommer att innefatta genetisk testning för biomarkörer. Självfallet kommer denna utveckling att öka behovet av molekylärpatologiska analyser och sekvensering av cancergenom. Det kommer att vara ineffektivt att göra många på varandra följande tester för varje biomarkör, utan i stället kommer hellre noggrant planerade stora genpaneler eller till och med sekvensering av hela exom eller genom att användas.

En praktisk fråga vid molekylär profilering är att besluta vilket prov som ska användas för genetisk testning. Vävnadsprover kan vara flera år gamla, och efter flera behandlingsskeden för metastatisk sjukdom är de eventuellt inte längre representativa för tumörens aktuella genetiska uppbyggnad. Med sensitiva PCR- och NGS-tekniker går det ofta att i perifert blod identifiera drivande genetiska förändringar som representerar de för tillfället dominerande cancerklonerna, det vill säga att man gör en vätskebiopsi (25). Detta är ett område som utvecklas snabbt, och när metoderna utvecklas kommer vätskebiopsier att bli ett viktigt verktyg för onkologerna för att identifiera prediktiva biomarkörer, följa upp behandlingssvaret och utvärdera förekomsten av kvarvarande molekylär sjukdom (26).

Sammanfattningsvis står det klart att molekylär profilering redan nu är en nödvändig del av diagnostiken för att besluta om en lämplig behandlingsstrategi för cancerpatienten. I framtiden behöver vi systembiologiska angreppssätt för att kombinera data från molekylär profilering av cancervävnad med alla övriga longitudinella data som beskriver en individs fysiologiska tillstånd. Det är nödvändigt för att förstå prevention, initiering och progression av samt behandlingssvar för cancersjukdomar (27). En sådan utveckling kommer att behövas för att möjliggöra tidigt upptäckt av övergång till sjukdom, för att

förutsäga terapisvar och kliniskt utfall och för att planera individanpassade behandlingar.

Juha Kononen

juha.kononen@docrates.com

Inga bindningar

Referenser

1. Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL. The evidence framework for precision cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017.
2. Schilsky RL. Implementing personalized cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(7):432–438.
3. Nakagawa H, Fujita M. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Sci*. 2018;109(3):513–522.
4. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProFiLER trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2019 May 1;30(5):757–765. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865223>
5. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018;173(2):371–385.e18.
6. Dang C V, Reddy EP, Shokat KM, Soucek L. Drugging the “undruggable” cancer targets. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(8):502–508.
7. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME et al. HHS Public Access combination therapy : the I-PREDICT study. 2019;25(5):744–750.
8. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, Smolenski C et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2019 Jun 18;11:1758855919856494–1758855919856494. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244912>
9. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019/09/30. 2019 Oct 24;381(17):1632–43. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566309>
10. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies – a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2019; Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-019-0268-3>.
11. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895–902.
12. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1;28(12):3070–5. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045504>.
13. Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 31;377(9):849–861. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854088>.
14. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell T et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018/12/30. 2019 Apr;14(4):691–700. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599201>.
15. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111–121.
16. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40.
17. Yap TA, Plummer R, Azad NS, Helleday T. The DNA Damaging Revolution: PARP Inhibitors and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2019;(39):185–195.
18. Ku S-Y, Gleave ME, Beltran H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2019/10/07. 2019 Nov;16(11):645–54. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591549>.
19. Bian S, Hou Y, Zhou X, Li X, et al. Single-cell multiomics sequencing and analyses of human colorectal cancer. *Science* [Internet]. 2018 Nov 30;362(6418):1060–63. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498128>.
20. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* [Internet]. 2017 Apr 26;545(7655):446–451. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445469>.
21. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44–56.
22. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* [Internet]. 2019/01/14. 2019 Feb;51(2):202–206. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643254>.
23. Cocco E, Scaltriti M, Drión A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 Dec;15(12):731–747. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30333516>.
24. Katoh M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. Vol. 16, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 105–122.
25. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*. 2017.
26. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease – latest advances and implications for cure. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019.
27. Yurkovich JT, Tian Q, Price ND, Hood L. A systems approach to clinical oncology uses deep phenotyping to deliver personalized care. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2019 Oct 16;10.1038/s41571-019-0273–6. Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31619755>.

Summary

Molecular profiling for personalized oncology

Molecular features of cancer are increasingly used to guide therapy decisions for many cancer patients. Most new cancer drug development programs are being run concurrently with predictive biomarker discovery efforts. Molecular companion diagnostic assays are increasingly used to select patients that are most likely to respond to treatment. With growing number of targetable molecular alterations, some of which are rare but present across a wide variety of solid tumors, molecular profiling can no longer be reserved for just specific cancer types but should be considered as routine part of cancer diagnostics. Molecular pathology training and molecular tumor board meetings are needed to help clinicians interpret genetic testing results and implement individualized treatment strategies.