

PRIMAIRE TUMOR ONBEKEND

# Genetisch algoritme helpt met diagnose wanneer primaire tumor onbekend is

DR. NINA WUBBEN | WETENSCHAPSJOURNALIST

Een voorspellend algoritme (CUPPA), gebaseerd op data verzameld met *whole genome sequencing*, is goed in staat om het primaire tumortype te voorspellen en mogelijke behandeldoelen te identificeren bij patiënten wiens primaire tumor onbekend is, zo blijkt uit een onderzoek van onder anderen dr. Petur Snaebjornsson en dr. Kim Monkhorst (beiden klinisch patholoog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam). De studie werd in december 2022 gepubliceerd in *ESMO Open*.



Petur Snaebjornsson

(foto: © André Jagt)

Bij 3% tot 5% van de patiënten met gemetastaseerde kanker is onduidelijk waar de primaire tumor is ontstaan. In Nederland gaat het jaarlijks om zo'n 1.300 patiënten. "Deze patiëntengroep had een aantal jaar geleden helemaal geen plek in het zorgsysteem. Er was weinig bewustzijn, er waren geen poli's, nauwelijks onderzoeken of klinische trials, en maar heel weinig specialisten," vertelt Petur Snaebjornsson, gespecialiseerd in de gastro-intestinale pathologie en de diagnostiek van patiënten wiens primaire tumor onbekend (PTO) is. "Deze patiëntengroep viel lang tussen wal en schip."

Zijn collega Kim Monkhorst, met aandachtsgebieden thoraxoncologie en moleculaire diagnostiek, vult aan: "Er waren soms tot wel zeventien pogingen tot diagnosestelling met beeldvorming bij dit type patiënt." Een dergelijk traag traject was soms funest: tegen de tijd dat er een diagnose gesteld kon worden, was het voor sommige patiënten al te laat om een behandeling te ondergaan.

## Algoritme

Een aantal jaar geleden diende zich een onderzoeksmethode aan die zou kunnen helpen: *whole genome sequencing* (WGS), een genetische test waarbij het complete tumor-DNA wordt geanalyseerd. Met de test wordt zo direct duidelijk welke genafwijkingen er in de tumor voorkomen, en die informatie zou kunnen helpen het lijstje aan differentiaaldiagnoses voor PTO-patiënten te doen krimpen. Recentelijk publiceerden de Amsterdamse pathologen een studie in *ESMO Open* waarin ze de klinische waarde van het CUPPA-algoritme, een voor-

spellend systeem van WGS-data voor de diagnose van PTO-patiënten, beschrijven.<sup>2</sup>

Het CUPPA-algoritme werd door Hartwig Medical Foundation ontwikkeld in samenwerking met de pathologen, op een WGS-database met meer dan 4.000 monsters van patiënten met gemetastaseerde kanker. In een intern en extern validatiecohort van 451 en 254 patiënten bleek het algoritme de primaire tumor in 84% en 78% van de samples goed te kunnen voorspellen. Het algoritme werd verder gevalideerd in een groep van 72 PTO-patiënten; in combinatie met klinisch-pathologische informatie kon zo bij 68% van de patiënten een primair tumortype vastgesteld worden. Bij 47% van deze PTO-patiënten werden met WGS ook therapiedoelen aangetoond voor doelgerichte behandelingen. De resultaten van WGS waren na minder dan twee weken beschikbaar, en de test zou de tijd die het kost om een PTO-patiënt te diagnosticeren aanzienlijk kunnen verkorten.

## Duur

WGS was al langer interessant voor de pathologen. Monkhorst: "We kregen er de laatste vijftien jaar continu nieuwe diagnostische tests bij, en waren veel tijd en mankracht kwijt met het vernieuwen van onze moleculaire onderzoeken. Er ontstond heterogeniteit in het zorgveld. We wilden eigenlijk één platform, voor een test die niet meer verandert. WGS is erg aantrekkelijk: je kunt nooit méér in kaart brengen dan het hele genoom. De test zelf zal daardoor altijd hetzelfde blijven. Het enige wat aangepast zal worden, is hoe we de resultaten interpreteren."

De ontwikkelingen op het gebied van WGS zijn al een tijdje in een stroomversnelling. Monkhorst: "WGS had altijd twee problemen: er was vriesmateriaal nodig, en het was veel te duur. Vijf jaar geleden kostte het nog € 5.000, nu is de prijs gezakt naar € 2.400. Ik verwacht dat de prijsdaling door blijft zetten." Volgens Monkhorst kost de meest uitgebreide set aan standaard moleculaire pathologische tests nu ongeveer € 2.000. "De kosten zijn dus bijna gelijk."

Omdat de pathologen voor hun normale diagnostiek gebruikmaken van coupes, was de noodzaak van vriesmateriaal voor WGS ook lange tijd een barrière. Monkhorst en zijn collega's voerden met de WIDE-studie een haalbaarheidsonderzoek uit naar de integratie van WGS in de klinische praktijk. "Uit die resultaten bleek dat het in de meeste gevallen goed haalbaar is om zowel de normale diagnostiek als WGS te doen." De studie werd afgelopen zomer gepubliceerd in *The Journal of Pathology*.<sup>3</sup> Volgens Monkhorst zijn die resultaten sinds de afronding van de studie, nu twee jaar geleden, nog verder verbeterd. "De test kan nu met nog lagere tumorcelpercentages overweg en heeft nu een succespercentage van 90%." Daarnaast kan de test nu ook worden gebruikt om te zien of een patiënt een erfelijke aanleg heeft voor bepaalde tumortypen.

## Succes

De uitkomsten van de studie hebben eraan bijgedragen dat WGS sinds 2021 wordt vergoed voor PTO-patiënten. De patiëntenorganisatie Missie Tumor Onbekend speelde hierbij een belangrijke rol. Vervolgens ontwikkelden de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie een zorgpad voor PTO-patiënten, dat in januari 2022 is gestart. In verschillende Nederlandse academische centra en het Antoni van Leeuwenhoek zijn er nu zogeheten PTO-poli's.

Met de nieuwe studie hebben pathologen weer meer mogelijkheden tot hun beschikking om PTO-patiënten te diagnosticeren. Snaebjornsson: "Het CUPPA-algoritme zit nu

standaard in de WGS-testuitslag." De pathologen omschrijven de huidige versie van CUPPA als een eerste versie. Snaebjornsson: "Er komen zeker nog updates aan. Hoe groter de database met WGS-data, hoe beter het algoritme zal gaan werken."

## Toekomst

"We horen vaak van behandelaars uit de kliniek dat het een prettig idee is dat je alles hebt gedaan wat mogelijk is. Met WGS krijg je alle informatie. Als we het daarna nog niet weten, zit het er ook niet in," zegt Monkhorst.

Snaebjornsson vult aan: "Het is een extra hulpmiddel in de gereedschapskist van de patholoog. De resultaten moeten altijd nog geïntegreerd en geïnterpreteerd worden. WGS komt aan het eind van het normale diagnostische traject van PTO-patiënten, en volgt dus pas wanneer de klinische anamnese, beeldvorming, laboratoriumonderzoek en immunohistochemie geen uitsluitsel kunnen geven."

Monkhorst: "Er wordt vaak gezegd: mijn patholoog kan die diagnose wel oplossen. En dat is waarschijnlijk soms ook zo, maar het probleem is dat die patholoog maar een beperkt aantal uren beschikbaar heeft." CUPPA is op de website *GitHub* gezet. Het algoritme is daarmee toegankelijk voor iedereen die WGS-data heeft. "Het is schaalbaar - een supergespecialiseerde patholoog is dat niet."

Monkhorst is positief over de toekomst: "In het Antoni van Leeuwenhoek krijgen nu elk jaar ongeveer 100 PTO-patiënten en 350 niet-PTO-patiënten een WGS-test. Ik verwacht dat over vijf tot tien jaar vrijwel alle patiënten met gemetastaseerde kanker in Nederland bij de stadiëring WGS krijgen. Met de WIDE-studie hebben we al laten zien dat WGS goed te combineren is met routinediagnostiek. Voor oncologische centra is het gebruik ervan goed haalbaar. Ik denk dat het gaat vliegen." ■

## REFERENTIES

1. Meijer L, et al. *Clin Exp Metastasis* 2021;38:231-8.
2. Schipper LJ, et al. *ESMO Open* 2022;7:100611.
3. Samsom KG, et al. *J Pathol* 2022;258:179-88.



Kim Monkhorst

(foto: © André Jagt)