

Associatie tussen genetische varianten en oesofagitis bij NSCLC-patiënten behandeld met platinahoudend chemotherapie en radiotherapie: een prospectieve observationele studie

Leanne Ambrosio^a, Carlien Kamerling^{a†}, Corine (D.C.) de Jong^b, Judith (G.J.M.) Herder^c, Toine (A.C.G.) Egberts^{ad} en Vera (V.H.M.) Deneer^{ad*}

^a Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Afdeling Klinische Farmacie, Isala, Zwolle.

^c Afdeling Longziekten, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^d Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen (UIPS), Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: V.H.M.Deneer@umcutrecht.nl.

† Carlien Kamerling heeft als onderdeel van haar master Farmacie bijgedragen aan dit onderzoek. Zij is thans werkzaam als apotheker in het Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Ambrosio L, Kamerling C, de Jong DC, Herder GJM, Egberts ACG, Deneer VHM. Associatie tussen genetische varianten en oesofagitis bij NSCLC-patiënten behandeld met platinahoudend chemotherapie en radiotherapie: een prospectieve observationele studie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2025;10:a1800.

KERNPUNTEN

- Ongeveer een kwart van de niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)-patiënten waarbij radiotherapie deel uit maakt van de behandeling ontwikkelt ernstige oesofagitis, terwijl dit bij patiënten zonder radiotherapie minder dan 1% is.
- Ernstige oesofagitis (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-graad ≥ 2) komt 2,5 keer zo vaak voor bij patiënten die chemotherapie en radiotherapie concurrent krijgen, dan bij patiënten die dit sequentieel krijgen.
- *Single nucleotide polymorphisms* (SNP's) in *OGG1*, *RPS6K2* en *ERCC2* zijn geassocieerd met het ontwikkelen van ernstige oesofagitis: patiënten met het risicogetype hebben een 2,5 tot 7,6 keer hogere kans op deze bijwerking.

INLEIDING

Met jaarlijks ruim 14.000 nieuwe diagnoses in Nederland is longkanker één van de meest voorkomende kankersoorten. In ongeveer 70% van de gevallen betreft het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) [1]. Behandelop-

ties voor NSCLC zijn chirurgie en combinaties van chemo-, radio- en/of immuuntherapie. Deze behandelingen vertonen echter aanzienlijke variabiliteit in effectiviteit en toxiciteit [2-4].

Tot 25% van de patiënten met lokaal gevorderd NSCLC ontwikkelt oesofagitis tijdens behandeling met chemoradiotherapie [5]. Bestraling in het thoracale gebied leidt tot DNA-breuken in zowel maligne als benigne cellen, wat kan leiden tot oesofagitis [6]. Chemo- en immuuntherapie kunnen ontstekingen in het gastro-intestinale systeem veroorzaken: chemo-geïnduceerde toxiciteit hangt samen met upregulatie van pro-inflammatoire cascades, terwijl de toxiciteit van immuuntherapie meer auto-immuun gerelateerd lijkt [7-11].

Oesofagitis kan invaliderend zijn door slikproblemen en pijn, en complicaties als infecties of ondervoeding komen voor. Ernstige gevallen vereisen interventie om de genezing van de slokdarm te bevorderen. De te nemen interventies kunnen de behandeling negatief beïnvloeden. Preventie van oesofagitis is dan ook van groot belang [6, 11-13].

Eerdere studies hebben laten zien dat genetische varianten het optreden van straling-geïnduceerde oesofagitis kunnen beïnvloeden [14]. Over de invloed van genetische varianten op het ontwikkelen van oesofagitis bij chemotherapie, eventueel in combinatie met immuuntherapie, is veel minder bekend [14]. Dit onderzoek heeft als primair doel het valideren van genetische risicofactoren voor oesofagitis bij patiënten met NSCLC die eerstelijns platinahoudende chemo- en radiotherapie ondergaan. Secundaire doelen zijn het vaststellen van de incidentie en ernst van oesofagitis, en de invloed van patiënt- en behandelingskenmerken op het risico op oesofagitis.

METHODEN

STUDIE-OPZET EN POPULATIE

Deze studie is onderdeel van het prospectieve observationele PGxLUNG-onderzoek, waarvan de opzet elders is

ABSTRACT

Association between genetic variants and esophagitis in patients with NSCLC treated with first-line platinum based (radio)therapy: a prospective observational study

Background

Lung cancer is prevalent in the Netherlands, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for 70% of all patients. Treatment typically involves chemo-, radio-, and/or immunotherapy. Toxicity, such as acute esophagitis, is common and often requires adjustments in the treatment regimen.

Objective

The primary objective was to explore genetic risk factors for esophagitis in NSCLC patients undergoing platinum-based (radio)therapy. Secondary objectives included determining the incidence and severity of esophagitis and assessing whether patient characteristics and treatment regimens influence the risk of developing esophagitis.

Design and methods

PGxLUNG is a multicenter prospective study and included 320 NSCLC patients (stage II-IV) treated with first-line platinum-based chemotherapy. Esophagitis was assessed regularly during follow-up using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. The association between 28 single nucleotide polymorphisms (SNPs), selected based on literature, and esophagitis was analysed by multivariate logistic regression.

Results

The incidence of severe esophagitis is higher in patients undergoing chemoradiotherapy (24.5%) compared to those who did not receive radiotherapy (0.6%). Additionally, severe esophagitis occurred 2.5 times more frequent in patients undergoing concurrent chemoradiotherapy compared to those receiving sequential chemoradiotherapy. Significant associations with severe esophagitis were found for *OGG1* (rs1052133), *RPS6KB2* (rs10274), and *ERCC2* (rs13181). Patients with the GG genotype for *OGG1* showed a 7.6-fold higher risk, the AA genotype for *RPS6KB2* a 3.2-fold increase, and the TT genotype for *ERCC2* a 2.5-fold higher risk. The numbers needed to genotype (NNG) were 45, 20, and 17, respectively.

Conclusion

Genetic variants in *OGG1*, *RPS6KB2*, and *ERCC2* are associated with the risk of radiotherapy-induced esophagitis in NSCLC patients. Genotype-guided selection of a less burdensome radiotherapy regimen may be beneficial for patients with risk-associated genotypes.

beschreven [15]. De studie includeerde 350 patiënten met NSCLC ouder dan 18 jaar, die een eerstelijnsbehandeling met platinahoudende chemotherapie ontvingen, al dan niet gecombineerd met radiotherapie. Patiënten werden geworven in zes Nederlandse ziekenhuizen tussen februari 2016 en augustus 2019, met een follow-up van een jaar.

Voor deze studie zijn alle patiënten van de PGxLUNG-studie geïnccludeerd, met uitzondering van de niet-gegetypeerde patiënten (n = 11), patiënten van niet-Europese afkomst (n = 17) en patiënten die vóór aanvang van de therapie waren overleden (n = 2). De uiteindelijke onderzoekspopulatie bestond uit 320 patiënten.

OESOFAGITIS

De ernst van oesofagitis werd door de behandelend arts beoordeeld op basis van klachten en geclassificeerd volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, versie 4.03 [16], tabel 1) vóór start van de behandeling (week 0), en op 3, 6, 9 weken en 3, 6, 12 maanden na de start van de behandeling. Een CTCAE-score van 2 of hoger werd geclassificeerd als ernstig: deze score vereist interventie in het behandelregime om de genezing van de slokdarm te bevorderen [6,11].

SELECTIE VAN GENETISCHE VARIANTEN EN GENOTYPERING

Genetische varianten werden geselecteerd op basis van literatuuronderzoek in PubMed en Embase. Voor 52 *single nucleotide polymorphisms* (SNP's) werd een statistisch significante associatie ($P < 0,05$) en het ontstaan van oesofagitis gevonden.

DNA werd geïsoleerd uit ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)-bloed met behulp van de EZ1 DNA Blood 200 µl kit (Qiagen, Hilden, Duitsland) en geanalyseerd met de Infinium Global Screening Array-24 Kit (Illumina, San Diego, CA). De varianten zoals gevonden in de literatuur én met een test op de array, werden geselecteerd voor analyse. Uitzondering hierop waren de varianten in oncogenen (n = 3). In totaal werden 28 SNP's geanalyseerd.

DATA-ANALYSE

De associatie tussen genetische varianten en oesofagitis werd geanalyseerd met uni- en multivariate logistische regressieanalyses en uitgedrukt als *odds ratio* (OR) met

TABEL 1 CTCAE-CRITERIA VOOR HET INSCHALEN VAN DE ERNST VAN OESOFAGITIS [16]

ernst van oesofagitis (graad)				
1	2	3	4	5
asymptotisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet nodig	symptomatisch; veranderd eet- of slikgedrag; indicatie voor orale suppletie	ernstig veranderd eet- of slikgedrag; sondevoeding, TPV of ziekenhuisopname noodzakelijk	levensbedreigend; indicatie voor operatieve interventie	overlijden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, TPV: totaal parenterale voeding.

bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI). De associaties zijn getest in zowel een dominant als recessief model. In het dominante model bestond het referentiegenotype uit het homozygoot genotype van het referentieallel volgens de ALFA-database, referentiegenoom 37 [17]. In het recessieve model bestond de referentiegroep uit alle dragers van het referentieallel.

Co-varianten en/of effectmodificatoren in de multivariate analyse zijn geselecteerd op basis van statistische significantie ($P < 0,10$) in de univariate analyse. Gekeken is naar het effect van geslacht, leeftijd, NSCLC-stadiëring, histologie, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score, roken, aantal cycli chemotherapie en het oesofageale stralingsvolume.

Voor correctie bij meervoudige tests werd de fout-positieve ontdekkingsratio (FDR) op 5% ingesteld volgens de Benjamini-Hochberg procedure. Het *number needed to genotype* (NNG) werd berekend om de genotyperings-efficiëntie voor oesofagitis te bepalen [18].

RESULTATEN

De meerderheid van de patiënten was gediagnosticeerd met stadium III (43,8%) of IV (44,4%) NSCLC (tabel 2). Van de 320 patiënten werd 55% ($n = 177$) behandeld met chemotherapie (soms gecombineerd met immuuntherapie) en 45% ($n = 143$) met chemoradiotherapie.

De incidentie van oesofagitis tijdens de behandeling van NSCLC varieerde per behandelstrategie: wanneer radiotherapie deel uitmaakte van de behandeling, ontwikkelde de 24,5% van de patiënten oesofagitis graad 2 of hoger.

Bij patiënten zonder radiotherapie was dit 0,6%, zie figuur 1. Ernstige oesofagitis komt 2,5 keer vaker voor bij patiënten met concurrent chemoradiotherapie dan bij sequentiële chemoradiotherapie (37,9% versus 15,3%).

Voor de associatieanalyse zijn alleen de patiënten geselecteerd waarbij radiotherapie onderdeel was van de behandeling ($n = 143$). Er is gecorrigeerd voor de *Charlson Comorbidity Index*-score (CCI-score) en het type radiotherapie (sequentieel of concurrent). Er zijn drie SNP's gevonden die significant geassocieerd zijn met het ontstaan van oesofagitis graad 2 of hoger (zie tabel 3). Patiënten met het GG-genotype (homozygoot alternatief allele) van *OGG1* hadden een 7,6 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige oesofagitis (95%-BI: 1,2-50,9). Het AA-genotype (homozygoot alternatief allele) van *RPS6KB2* gaf een 3,2 keer verhoogd risico (95%-BI: 1,1-9,4) en het TT-genotype (homozygoot referentie allele) van *ERCC2* een 2,5 keer verhoogd risico (95%-BI: 1,1-5,0) op het ontstaan van ernstige oesofagitis. Na correctie voor meervoudige tests waren de associaties niet meer statistisch significant. Voor *OGG1*, *RPS6KB2* en *ERCC2* zijn respectievelijk de volgende NNG gevonden: 45, 20 en 17.

BESCHOUWING

Ernstige oesofagitis komt vaak voor bij patiënten die behandeld worden met chemoradiotherapie. De incidentie is hoger bij patiënten die concurrent worden behandeld met chemo- en radiotherapie dan bij patiënten die een sequentiële behandeling krijgen.

TABEL 2 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN BEHANDELSTRATEGIEËN

patiëntkarakteristieken	totaal n = 320	chemotherapie n = 177	chemoradiotherapie (n = 143)	
			concurrent n = 58	sequentieel n = 85
vrouwelijk, % (n)	44,1 (141)	46,3 (82)	43,1 (25)	40 (34)
leeftijd start behandeling in jaar, gemiddelde (SD)	65,1 (9,3)	64,9 (8,8)	61,7 (9,8)	67,6 (9,2)
NSCLC stadiëring, % (n)				
stadium II	11,9 (38)	15,3 (27)	8,6 (5)	7,1 (6)
stadium III	43,8 (140)	18,6 (33)	77,6 (45)	72,9 (62)
stadium IV	44,4 (142)	66,1 (117)	13,8 (8)	20 (17)
histologie, % (n)				
adenocarcinoom	62,8 (201)	73,4 (130)	48,3 (28)	50,6 (43)
plaveiselcarcinoom	24,7 (79)	16,9 (30)	34,5 (20)	34,1 (29)
overige NSCLC typen	6,9 (22)	5,6 (10)	8,6 (5)	8,2 (7)
onbekend	5,6 (18)	4,0 (7)	8,6 (5)	7,1 (6)
CCI*, % (n)				
2-3	34,1 (109)	25,4 (45)	63,8 (37)	31,8 (27)
4-5	32,5 (104)	27,1 (48)	24,1 (14)	49,4 (42)
≥ 6	33,4 (107)	47,5 (84)	12,1 (7)	18,8 (16)
ECOG† score bij start behandeling, % (n)				
0	39,4 (126)	34,5 (61)	41,4 (24)	48,2 (41)
≥ 1	45 (144)	51,4 (91)	37,9 (22)	36,5 (31)
onbekend	15,6 (50)	14,1 (25)	20,7 (12)	15,3 (13)
roken, % (n)				
roker	23,8 (76)	19,8 (35)	36,2 (21)	23,5 (20)
voormalig roker	67,2 (215)	70,6 (125)	53,4 (31)	69,4 (59)
niet-roker	4,7 (15)	4,5 (8)	6,9 (4)	3,5 (3)
onbekend	4,4 (14)	5,1 (9)	3,4 (2)	3,5 (3)
aantal cycli chemotherapie % (n)				
1	100 (320)	100 (177)	100 (58)	100 (85)
2	96,6 (309)	94,4 (167)	100 (58)	98,8 (84)
3	85,9 (275)	80,8 (143)	89,7 (52)	94,1 (80)
4	47,5 (152)	62,7 (111)	32,8 (19)	25,9 (22)
chemotherapie gecombineerd met platinaverbinding (bij start), % (n)				
gemcitabine + vinorelbine	27,2 (87)	19,8 (35)	32,8 (19)	38,8 (33)
pemetrexed	61,6 (197)	67,8 (120)	51,7 (30)	55,3 (47)
paclitaxel	7,2 (23)	10,7 (19)	1,7 (1)	3,5 (3)
etoposide + cyclofosfamide	2,8 (9)	1,7 (3)	8,6 (5)	1,2 (1)
anders/onbekend	1,3 (4)	-	5,2 (3)	1,2 (1)
oesofageale stralingsvolume‡, % (n)				
≤ 60 Gy			26,3 (15)	21,4 (18)
> 60 Gy			73,7 (42)	78,6 (66)

* CCI-score kwantificeert de prognose van patiënten met meerdere comorbiditeiten door elke aandoening een score toe te kennen op basis van ernst en mortaliteit. Een hogere CCI-score duidt op meer comorbiditeiten en een slechtere prognose.

† ECOG-score beoordeelt de functionele status van kankerpatiënten en hun vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren op schaal van 0 tot 5. Hogere scores wijzen op slechtere functionele status en grotere beperkingen.

‡ Oesofageale stralingsvolume: de hoeveelheid geabsorbeerde radioactieve straling uitgedrukt in Gy. Van twee patiënten is het stralingsvolume waaraan zij zijn blootgesteld onbekend.

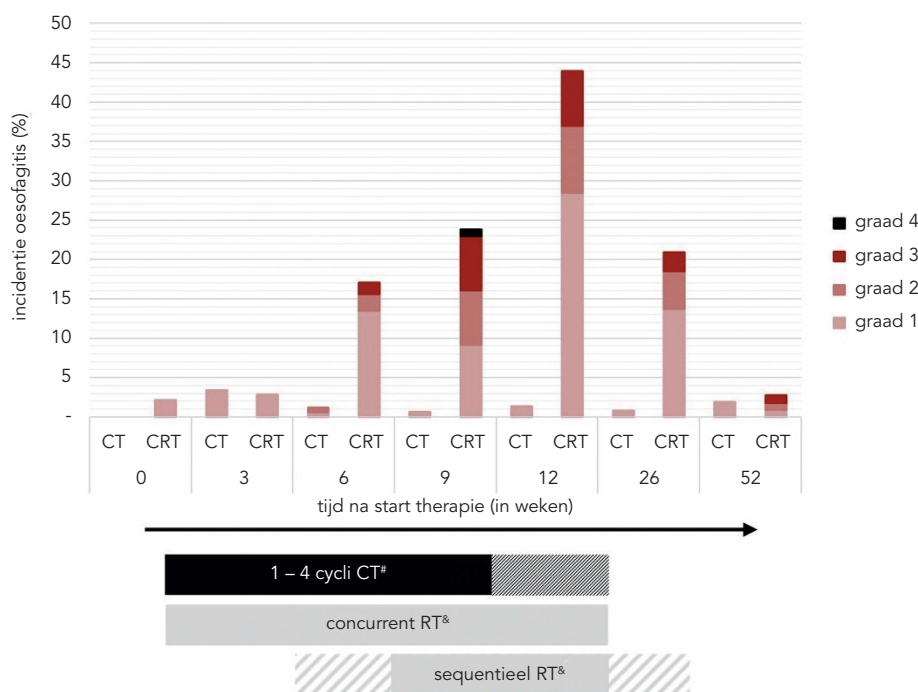
SD: standaarddeviatie, NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom, CCI: Charlson Comorbidity Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Gy: gray.

SNP's in *OGG1* (rs1052133), *RPS6KB2* (rs10274) en *ERCC2* (rs13181) zijn geassocieerd met het ontstaan van ernstige oesofagitis. *OGG1* codeert voor het enzym 8-oxoguanine DNA glycosylase en speelt een rol in het herstel van oxidatieve DNA-schade door geoxideerd guanine te herkennen en te verwijderen [19,20]. Expressie van het GG-genotype geeft een bijna achtvoudig verhoogd risico op het ontstaan van ernstige oesofagitis. Dit is een bevestiging van de eerder gepubliceerde bevindingen van Li et al. (OR = 2,3) [5]. SNP's in *OGG1* zijn gekoppeld aan verschillende ziektebeelden [21]. Gezien deze eerdere bevindingen is het duidelijk dat rs1052133 invloed heeft op de enzymactiviteit van 8-oxoguanine DNA glycosylase en daarmee op de blootstelling aan oxidatieve stress, het verstoren van cytokinenbalans en immuunreacties [19-23].

RPS6KB2, of ribosomaal eiwit S6 kinase B2, is betrokken bij de regulatie van celgroei, -proliferatie, en -overleving. Activering van dit enzym leidt tot eiwitsynthese en celproliferatie. Verandering in expressie van dit gen kan leiden tot overmatige eiwitsynthese, abnormale celgroei en vrijgifte van pro-inflammatoire cytokines [5,24,25]. Al deze processen kunnen triggers zijn voor ontstekingsreacties en daarmee oesofagitis. In het PGxLUNG-cohort is het AA-genotype geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige oesofagitis (OR = 3,2). Dit staat in contrast met de bevindingen van de studie van Li et al. [5], waar het AA-genotype juist beschermende effecten had. Effecten van het genotype op de enzymactiviteit zijn tot op heden niet beschreven.

Excision Repair Cross-Complementation Group 2 (*ERCC2*,

FIGUUR 1 INCIDENTIE OESOFAGITIS TEN TIJDE VAN EEN BEHANDELING VOOR NSCLC IN WEKEN NA START VAN DE THERAPIE



Patiënten krijgen 1 tot 4 cycli chemotherapie, afhankelijk van in hoeverre dit wordt verdragen.

& Indien CT wordt gecombineerd met RT kan er worden gekozen voor een concurrent behandeling van CT met RT (concurrent RT) of voor een behandeling van een aantal cycli CT (veelal 1-3 cycli, in enkele gevallen 4, zwart gearceerd gebied) gevolgd door RT (sequentieel RT). In geval van sequentieel RT wordt er 2 tot 7 weken na staken CT gestart met 6 weken RT (grijs gearceerd gebied).

NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom, CT: chemotherapie, CRT: chemoradiotherapie, RT: radiotherapie.

TABEL 3 ASSOCIATIE TUSSEN GENETISCHE VARIANTEN EN HET ONTSTAAN VAN OESOFAGITIS CTCAE GRAAD 2 OF HOGER IN PATIËNTEN DIE CHEMO-RADIOTHERAPIE ONTVANGEN*

gen	route	genotype [†]	SNP	model	oesofagitis graad ≥ 2		univariate analyse OR (95%-BI)	multivariate analyse [§] adjOR [‡] (95%-BI)	FDR adj P-waarde [#]
					nee n (%) n = 108	ja n (%) n = 35			
OGG1	oxidatieve stress	rs1052133 CC + CG (118) GG (6)	C>G	REC	93 (78,8) 2 (33,3)	25 (21,2) 4 (66,7)	ref. 7,4 (1,3-43,0)	ref. 7,6 (1,2-50,9)	0,22
RPS6KB2	celgroei en -proliferatie	rs10274 GG + GA (98) AA (20)	G>A	REC	78 (79,6) 10 (50,0)	20 (20,4) 10 (50,0)	ref. 3,9 (1,2-10,7)	ref. 3,2 (1,1-9,4)	0,22
ERCC2	DNA herstel	rs13181 TT (51) GG + GT (92)	T>G	DOM	33 (64,7) 75 (81,5)	18 (35,3) 17 (18,5)	ref. 0,4 (0,2-0,9)	ref. 0,4 (0,2-0,9)	0,37

* In 35 van de 36 gevallen van oesofagitis graad 2 of hoger werd de patiënt blootgesteld aan chemo- in combinatie met radiotherapie. Derhalve toont tabel 3 enkel de resultaten van de associatieanalyse die is uitgevoerd bij patiënten met deze behandelstrategie.

[†] Het totaal aantal genotypen per rs-nummer verschilt: alle patiënten waarvan het genotype voor ERCC2, OGG1 en/of RPS6KB2 bekend is, zijn meegenomen in de analyse, met een maximum van 143 genotypen (dan is van iedere patiënt die chemoradiotherapie krijgt het genotype voor het betreffende rs-nummer bekend).

[‡] adjOR: gecorrigeerd voor *Charlson Comorbidity Index*-score en radiotherapieregime (gelijktijdig of sequentieel).

[§] Multivariate logistische regressieanalyse, methode: Enter.

[#] FDR adj P-waarde: P-waarde gecorrigeerd voor *multiple testing* volgens de Benjamini-Hochberg procedure.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, SNP: *single nucleotide polymorphism*, REC: recessief, DOM: dominant, OR: *odds ratio*, BI: betrouwbaarheidsinterval, adj: *adjusted*, FDR: *False Discovery Rate*.

ook bekend als XPD) maakt deel uit van het nucleotide-excisieherstel (NER)-mechanisme van het DNA. Ruim 60% van de patiënten bezit ten minste één G-allel, waarbij dragerschap van dit allel geassocieerd is met een beschermend effect tegen ernstige oesofagitis. Rs13181 is de meest bestudeerde SNP in ERCC2. Hoewel de resultaten niet overal consistent zijn, komen onze resultaten overeen met die van Zhang et al. [14] (*hazard ratio* = 0,51). Genexpressie en enzymactiviteit testen laten tot nu toe geen eenduidig antwoord zien, mogelijk vanwege de complexe ERCC2/XPD-route [26,27].

CONCLUSIE

Oesofagitis graad 2 of hoger komt zelden voor bij patiënten die worden behandeld met alleen platinahoudende chemotherapie (al dan niet in combinatie met immuun-

therapie). Wanneer radiotherapie ook onderdeel is van de behandeling, ontwikkelt ongeveer een kwart van de patiënten ernstige oesofagitis. Ernstige oesofagitis komt vaker voor wanneer chemo- en radiotherapie concurrent worden gegeven.

Meer duidelijkheid over de gevolgen van de genetische varianten op genexpressie, enzymfunctie en/of moleculaire mechanisme bij patiënten met NSCLC die radiotherapie ondergaan, is nodig. Wanneer het onderliggende mechanisme voldoende plausibel is bevestigd, kan genotypering worden overwogen als onderdeel van de dagelijkse klinische praktijk. Hiermee kan in de toekomst een minder belastend radiotherapieregime worden overwogen op basis van het genotype van de patiënt. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.