

Zo werkt de uitgebreide DNA-test



Wat is DNA?

Het menselijk lichaam bestaat uit heel veel cellen. In de kern van elke cel zit het DNA. Hierin is de code van de mens opgeslagen. Iedereen heeft een unieke code. Onder de microscoop ziet het DNA eruit als lange strengen.

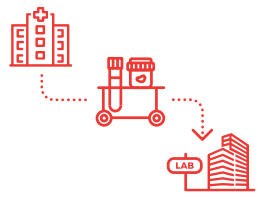
Afname tumorweefsel

Voor een uitgebreide DNA-test haalt de arts een stukje weefsel van de tumor weg. Ook wordt er bloed afgenomen.



Laboratorium

Het afgenomen tumorweefsel en bloed gaan naar het laboratorium voor het DNA-onderzoek.



DNA uit tumor en bloed

In het laboratorium wordt het DNA uit de cellen van het tumorweefsel en bloed gehaald.

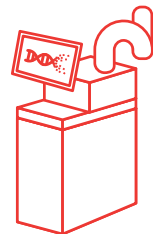


Lezen unieke DNA code

Een machine leest de unieke code van het DNA.

Onderzoek DNA-code

Met een computerprogramma wordt de DNA-code van de tumor en het bloed onderzocht. Zo zien we waar het DNA van de kankercellen anders is dan dat van het bloed.



Patiëntrapport

In het rapport van het DNA-onderzoek staat welke afwijkingen zijn gevonden en welke behandelingen mogelijk zijn. Soms kunt u meedoen aan wetenschappelijk onderzoek voor nieuwe behandelingen.



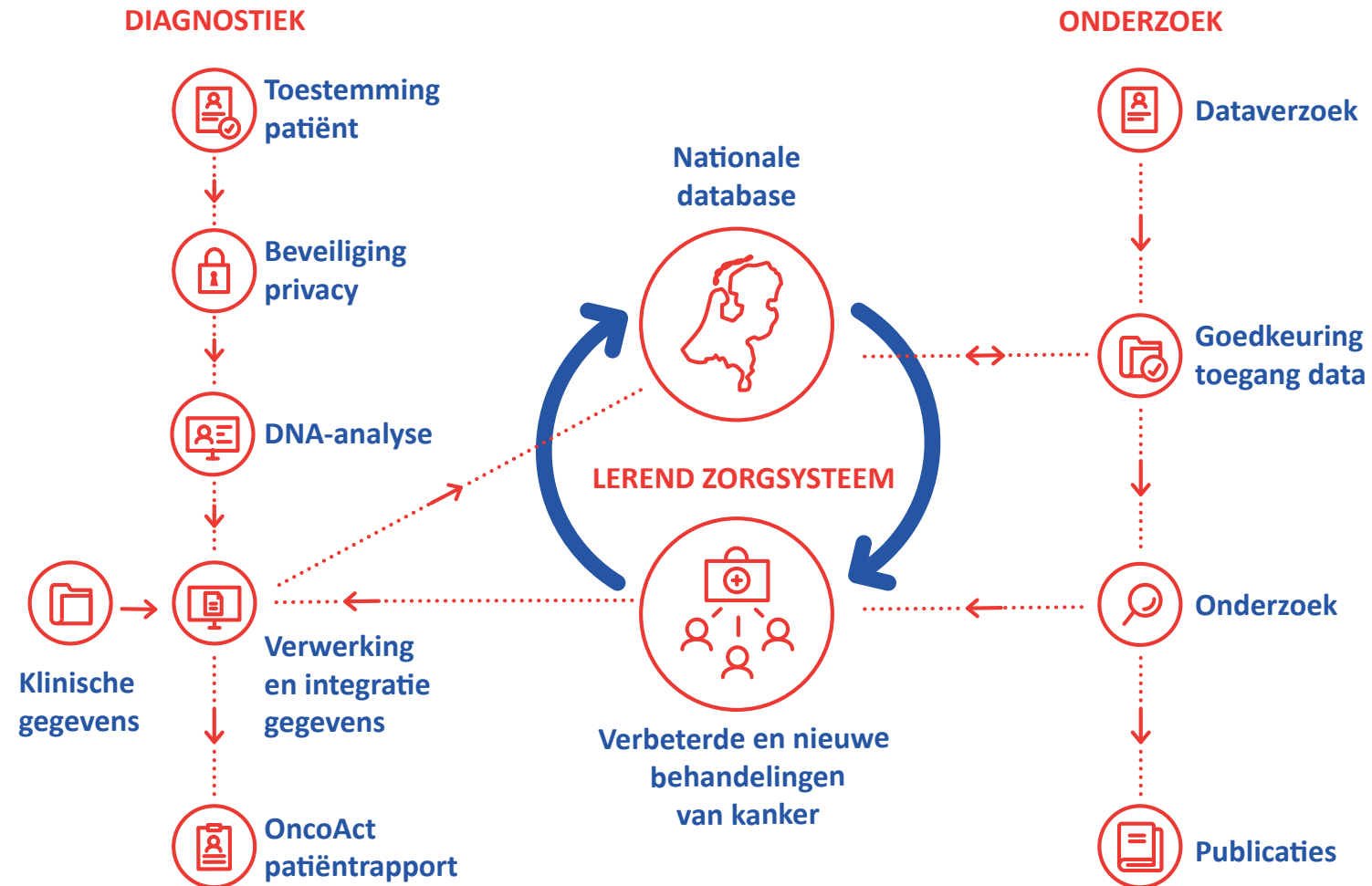
Uitslag van het DNA-onderzoek

Uw behandelend arts bespreekt het rapport met u. U beslist samen over de volgende stappen.



Whole genome sequencing

Het perspectief van de data in het lerend zorgsysteem



Uitgebreide DNA-test bij kanker

Voordelen voor

- Patiënt
- Behandelend arts
- Patholoog
- Zorgsysteem - Overheid en Zorgverzekeraars
- Farmaceutische sector
- Onderzoeker

Hartwig Medical OncoAct

Deze uitgebreide DNA-test:

- onderzoekt het complete DNA van de tumor;
- vereist vers ingevroren tumor materiaal (dus niet geschikt voor routine FFPE);
- wordt uitgevoerd onder ISO 17025:2017 TESTEN L633;
- heeft een doorlooptijd van ~2 weken;
- is beschikbaar voor patiënten in overleg met de behandelend arts.

www.oncoact.nl

- oncoact.nl
- hartwigmedicalfoundation.nl

01. Bij 62% van alle patiënten wordt een aanknopingspunt voor een doelgerichte behandeling gevonden. In 18% van de gevallen betreft dit een geregistreerde standaardbehandeling (*on-label*), in 13% een behandeling met een geneesmiddel dat voor een ander tumortype is geregistreerd (*off-label*) en in 32% een experimenteel geneesmiddel (Nature (2019) 575: 210-216).

02. Uitbehandelde patiënten kunnen op basis van de uitgebreide DNA-test *off-label* medicatie krijgen (>25 geneesmiddelen beschikbaar) in het kader van de DRUP-studie. Bij 34% van de patiënten resulteert dit in een klinische respons (Nature (2019) 574:127-131).

03. In ~7.5% van alle gevallen is er sprake van een erfelijke predispositie van kanker met mogelijke gevolgen voor familieleden (Nature (2019) 575: 210-216). Deze patiënten en hun familieleden kunnen worden doorverwezen naar Klinische Genetica voor vervolg- en cascade-onderzoek, waardoor preventieve maatregelen genomen kunnen worden en toekomstige kankergevallen kunnen worden voorkomen. Uit de WIDE-studie blijkt dat >90% van alle patiënten op de hoogte wil worden gesteld van erfelijke belasting.

04. Behandelend artsen hoeven geen keuzes meer te maken welke DNA-testen tegelijkertijd of sequentieel aangevraagd moeten worden. Iedere patiënt krijgt dezelfde DNA-test en de meest up-to-date rapportage met alle mogelijk relevante biomarkers en doelgerichte behandelopties (zie Oncoact.nl).

05. Het is voor behandelend artsen vaak lastig om te achterhalen of een uitbehandelde patiënt nog in aanmerking komt voor inclusie in een lopende studie. Dankzij samenwerking met iClusion worden mogelijk passende studies die beschikbaar zijn in Nederland automatisch gerapporteerd en kunnen de behandelend artsen in het rapport doorklikken naar details over de betreffende studie.

06. In de praktijk blijkt er regelmatig te weinig weefselmateriaal beschikbaar te zijn om meerdere DNA-testen uit te voeren die nodig zijn om naar alle gewenste biomarkers te kijken. Met name bij longkanker, waar het aantal biomarkers sterk toeneemt, is dit een groeiend probleem, waardoor onderdiagnostiek ontstaat. Met *whole genome sequencing* worden alle relevante typen mutaties (SNV-, Indel-, CNA- en structurele varianten) genooombreed accuraat en sensitief gemeten in één DNA-test, waarvoor maar een zeer beperkte hoeveelheid inputmateriaal nodig is. Dit moet echter wel vers ingevroren weefsel zijn.

07. Het aantal biomarker-gebaseerde kankerbehandelingen neemt gestaag toe, waarbij het aantal geneesmiddelen dat kankerlocatie-onafhankelijk wordt geregistreerd toeneemt en er dus meer biomarkers bij meer patiënten getest moeten gaan worden. De Horizonscan van het Zorginstituut laat zien dat de komende jaren meer dan 80 kankergeneesmiddelen naar de markt gaan, waarvan het grootste deel gebaseerd is op biomarkers.

08. Biomarkers worden steeds geavanceerder en complexer. Panel-gebaseerde metingen zijn vaak afhankelijk van extrapolatie en daardoor minder betrouwbaar, hetgeen kan resulteren in misclassificatie en over- en onderbehandeling (BR J Cancer (2020) 122:953-956).

09. In de huidige diagnostiek wordt er geen kiembaanmeting ter controle toegepast. Hierdoor is het lastiger om vast te stellen welke mutaties specifiek zijn voor de tumor en zit er meer ruis in de metingen, waardoor interpretatie meer tijd en moeite kost. Met de uitgebreide DNA-test is dit niet het geval en kan bovendien accuraat worden vastgesteld of een gen compleet (bi-allelisch) is uitgeschakeld. Ook wordt de steeds verder groeiende database met meetgegevens gebruikt om *cancer driver*- mutaties (waarop men een behandeling wil baseren) te onderscheiden van *passengers* (die toevallig als bijkomende DNA-schade aanwezig zijn).

10. Big Data-analyses van de databases van TCGA en Hartwig Medical Foundation laten zien dat genooimbrede mutatieprofielen in meer dan 80% van de gevallen kunnen worden gebruikt om te voorspellen in welk weefsel de tumor is ontstaan (Nature Comm. (2020) 11:728). Deze data kunnen classificatie van het tumortype ondersteunen.

Patiënt

01. Alle mogelijke doelgerichte kankerbehandelingen worden in één DNA-test in beeld gebracht door de meest complete DNA-gebaseerde moleculaire diagnostiek, waardoor patiënt en arts samen goed geïnformeerd een behandelbeslissing kunnen nemen.

02. Extra behandelopties voor uitbehandelde patiënten.

03. Dragerschap van erfelijke vormen van kanker kan worden gerapporteerd (afhankelijk van keuze patiënt).

Behandelend arts

04. Aanvraag van één enkele DNA-test voor alle kankerpatiënten waarbij deze nieuwe relevante gegevens en één overzichtelijk en gedetailleerd rapport met behandelopties ter ondersteuning van de therapiekeuze oplevert.

05. Automatische inventarisatie van de mogelijkheden voor deelname aan klinische studies met doelgerichte medicijnen die beschikbaar zijn in Nederland.

Patholoog

06. Enkelvoudige DNA-test voor alle mogelijke en op DNA-type gebaseerde biomarkers, waardoor slechts een beperkte hoeveelheid tumormateriaal nodig is en er dus geen afwegingen gemaakt hoeven worden welke DNA-test wel of niet uitgevoerd wordt.

07. Nieuwe biomarkers kunnen gemakkelijk aan het rapport worden toegevoegd zonder noodzaak om een nieuwe labtest op te zetten of te valideren. Hiermee is diagnostiek altijd up-to-date met de nieuwste ontwikkelingen

08. Complexe biomarkers zoals *Tumor Mutational Burden*, *Mutational Load* en *DNA Repair Status* (MSI, HRD), alsmede virale of bacteriële integraties of infecties worden automatisch gemeten en gerapporteerd.

09. Omdat naast tumor-DNA ter controle ook het ‘normale’ DNA voor iedere patiënt wordt gemeten in de door Hartwig Medical Foundation opgebouwde grootschalige database, wordt het filteren van kiembaanvarianten vereenvoudigd en het interpreteren van *Variants of Unknown Significance* vergemakkelijkt. Daardoor kan data-interpretatie sneller en beter worden uitgevoerd.

10. Genoom-brede mutatieprofielen kunnen het bepalen van het tumortype aan de hand van histopathologische informatie ondersteunen, wat relevant is wanneer de primaire tumor onbekend (3-5%) of wanneer tumor-classificatie onduidelijk is.

VOORDELEN

Zorgsysteem - Overheid en Zorgverzekeraars

11. De uitgebreide DNA-test is een toekomstbestendige, uniforme testmethode voor kankerdiagnostiek die landelijk geïmplementeerd en gestandaardiseerd kan worden.

12. De test en databank bieden een infrastructuur om te komen tot *medische beslisondersteuning*, *Goed Gebruik* van geneesmiddelen en *uitkomstgerichte zorg* door het mogelijk maken van een meet-verbeter cyclus (een ‘lerend zorgsysteem’).

13. Kan ingezet worden in de *Sluis* of in versnelde toelatingsprocedures, zoals DRUP, als mechanisme om nieuwe dure geneesmiddelen op verantwoorde wijze tijdig - en voor de juiste patiënten die er het meeste profijt van hebben - beschikbaar te krijgen.

Farmaceutische sector

14. Efficiënte identificatie van patiënten voor trials, ook wanneer het relatief zeldzame biomarkers betreft (bijvoorbeeld NTRK1/2/3, NRG1).

15. Efficiënte mogelijkheid voor *repurposing* van bestaande medicijnen (bijvoorbeeld PARP-inhibitoren bij BRCAness/Homologe Recombinatie Deficiëntie bij prostaatkanker).

16. Gebruik database voor statistische gegevens met betrekking tot prevalentie van specifieke tumorindicaties en biomarkers ten behoeve van klinisch trial design.

Onderzoeker

17. Gebruik van de database van Hartwig Medical Foundation met *whole genome sequencing* en klinische data voor *biomarker discovery*, wat stratificatie van patiënten inclusief big data/artificial intelligence-benaderingen mogelijk maakt.

18. Ontdekking van nieuwe *drivers* van kanker, *drug targets* en resistentiemechanismen ten behoeve van een betere behandeling voor toekomstige kankerpatiënten.

19. Vergroten van fundamentele kennis van tumorgenese.

20. Versterking van een internationaal leidende positie van Nederland in het domein van kankeronderzoek en -zorg.

11. Zie punten 6 en 7. Landelijke uniforme diagnostiek gaat ongelijkheid tussen ziekenhuizen tegen en garandeert kwalitatief hoogwaardige zorg voor alle patiënten in Nederland.

12. Een lerend zorgsysteem wordt gezien als een belangrijk instrument om zorg betaalbaar te houden en tevens nieuwe veelbelovende geneesmiddelen tijdig bij patiënten in Nederland te krijgen, zonder volledige afhankelijkheid van bijvoorbeeld effectiviteits- en biomarkerstudies door derden. De afgelopen jaren liepen de uitgaven aan oncolytics op jaarbasis op tot 1,2 miljard Euro, met een gemiddelde effectiviteit van 30%. Het onderkennen van bijvoorbeeld 10% *non-responders* op basis van betere stratificatie kan derhalve al €120 miljoen per jaar opleveren.

13. Conventionele toelatingsroutes voor nieuwe geneesmiddelen zijn vaak lang vanwege de benodigde effectiviteits- en kosten-batenanalyses waardoor patiënten een veelbelovende behandeling wordt onthouden. Versnelde voorlopige toelating via het *Sluis*-mechanisme en innovatieve studie set-ups zoals DRUP, in combinatie met een meet- en verbetercyclus, vormen een aantrekkelijke combinatie om deze uitdaging te adresseren (Annals of Oncology (2019) 30:663-665). Deze wordt mogelijk gemaakt door een uitgebreide DNA-test door middel van *whole genome sequencing* en gekoppelde databanken (lerend zorgsysteem).

14. Het identificeren van de juiste patiënten voor klinische studies vormt een toenemende uitdaging voor studies met doelgerichte geneesmiddelen, omdat de relevante biomarkers steeds vaker bij kleine groepen patiënten voorkomen. NTRK-fusies komen bijvoorbeeld bij minder dan 0,5% van alle kankerpatiënten voor, terwijl eerste studies met een nieuw geneesmiddel dat aangrijpt op deze NTRK-fusies zeer veelbelovende resultaten laten zien.

15. Zie punt 2. Recente resultaten in het kader van de DRUP-studie laten verder zien dat met behulp van *whole genome sequencing* niet alleen efficiënt patiënten kunnen worden geïdentificeerd voor behandeling met PARP-inhibitoren, maar dat de *whole genome sequencing*-informatie ook gebruikt kan worden om de stratificatie-biomarker verder aan te scherpen, waardoor er minder patiënten overbehandeld worden.

16. Hartwig Medical Foundation heeft inmiddels voor 4 verschillende farmaceutische bedrijven statistische informatie aangeleverd met betrekking tot frequentie van specifieke tumorkenmerken en biomarkers in de Nederlandse populatie. Deze informatie is belangrijk voor dossiers die de bedrijven moeten aanleveren voor het verkrijgen van markttoegang.

17. Onderzoekers hebben met behulp van computer-algoritmen en op basis van genooimbrede mutatiekenmerken uit de database borst- en prostaatkankerpatiënten in verschillende subgroepen kunnen onderverdelen, die op basis van de tumorkarakteristieken profijt kunnen hebben bij verschillende behandelingen (Nature Genetics (2019) 51:1450-1458; Nature Comm. (2019) 10:5251). Met het Erasmus MC Rotterdam worden de mogelijkheden onderzocht om prospectieve studies op te zetten om patiënten met deze methode te stratificeren in vergelijking met de reguliere geprotocolleerde behandelingen.

18. Recent onderzoek in het kader van het TANGO-project laat zien dat *whole genome sequencing*-data gebruikt kunnen worden om de respons op immunotherapie bij longkanker te voorspellen. Hierdoor kan overbehandeling teruggedrongen worden en kunnen kosten bespaard worden.

19. Onderzoek door derden met data uit de database van Hartwig Medical Foundation heeft in 2019-2020 al meer dan 10 publicaties in toonaangevende tijdschriften als Nature opgeleverd, hetgeen het belang van deze data voor het verkrijgen van nieuwe wetenschappelijke inzichten illustreert.

20. De database van Hartwig Medical Foundation is wereldwijd de grootste publiek toegankelijke bron van *whole genome sequencing* data en bijbehorende klinische data van uitgezaaide kankers. Data zijn inmiddels beschikbaar gesteld aan nationale en internationale onderzoekers uit gerenommeerde onderzoeksinstituten voor meer dan 150 onderzoeksvragen.