

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION EN CPCT

Precisieaanval op tumoren dankzij uitgebreide DNA-test

Auteur: Ellen Kleverlaan, journalist gezondheidszorg

Traditioneel bestaat de behandeling van kanker uit het verwijderen van de tumorcellen door een operatie, chemotherapie of bestraling of een combinatie hiervan. Maar zelfs bij een perfecte uitvoering zijn dit ingrijpende en relatief ongerichte middelen waardoor ook gezonde cellen worden geschaad met vaak levenslange complicaties tot gevolg. Hoe mooi is dan het vooruitzicht van een gerichte aanval op tumorcellen door precisie-medicijnen, ofwel personalized medicine. Een database vol uitgebreide DNA-profielen speelt een belangrijke rol in het onderzoek naar de effectiviteit van medicijnen. Daarnaast biedt een uitgebreide DNA-test een bijdrage aan de diagnostiek voor patiënten met een uitgezaaide ziekte. Hans van Snellenberg is directeur van Hartwig Medical Foundation. Medewerkers van deze stichting hebben de uitgebreide DNA-test ontwikkeld en beheren de database.

Wat is nodig voor personalized medicine in de oncologie? Van Snellenberg kiest zijn woorden zorgvuldig. "We hebben voldoende kenmerken, ofwel biomarkers, van de patiënt nodig om te weten wat hem maar ook

Een grote database met genetische en klinische gegevens van meer dan vierduizend patiënten

wat zijn tumor onderscheidend maakt van anderen, voor het bepalen van de behandelkeuze. Iedere tumor is anders, maar we weten dat DNA een cruciale rol speelt. We weten nog lang niet genoeg om van het

genezen van alle tumoren te spreken", benadrukt Van Snellenberg. "Maar onderzoek van de laatste dertig jaar heeft ons veel meer geleerd over hoe kanker ontstaat en wat noodzakelijk is voor de ontwikkeling van precisieoncologie. Waarom gaat een kankercel ongeremd delen en weet het lichaam dit niet te stoppen? Iedere tumor heeft weer eigen zwakke punten. Leren van die zwakke punten betekent het beginpunt van een gerichte aanval op de tumor: de behandelkeuze wordt maatwerk."

Ruim arsenaal medicijnen

Voor personalized medicine is een ruim arsenaal aan medicijnen nodig. Van Snellenberg: "Heb je maar één medicijn, dan kun je geen maatwerkbehandeling kiezen. We verkeren in de oncologische geneeskunde

IN HET KORT

Een uitbehandelde patiënt met kanker vraagt zijn behandelend arts of verpleegkundige altijd of echt alle behandelopties zijn overwogen. Met behulp van de uitgebreide DNA-test heb je als zorgverlener alle in Nederland nog mogelijke opties in beeld. De DNA-test brengt het gehele DNA van een tumor in kaart en is een van de veelbelovende ontwikkelingen in personalized medicine in de oncologie. Omdat er steeds meer doelgerichte medicijnen beschikbaar zijn, is precisiegeneeskunde of 'behandeling op maat' aan een flinke opmars bezig. Met de DNA-test en met de bioinformatische software kunnen we het DNA van een tumor in kaart brengen. De toegevoegde waarde van de DNA-test is er met name voor patiënten voor wie nu geen standaard behandelopties meer zijn. Het patiëntrapport met de uitkomsten van de DNA-test is van belang voor de patiënt van vandaag. De database waarin zowel genetische als klinische data worden opgeslagen, betekent flinke winst voor onderzoek en daarmee voor de patiënt van de toekomst. Een interview met Hans van Snellenberg, directeur van Hartwig Medical Foundation.

op een punt dat er nog nooit zoveel van zulke specifieke medicijnen geweest zijn als nu. Medicijnen dus die aangrijpen op een specifiek kenmerk van de tumor. Ofwel: doelgerichte medicijnen." Uit de Horizonscan Geneesmiddelen, gemaakt door het Zorginstituut in samenwerking met farma, in opdracht van het ministerie van VWS, blijkt een sterk groeiend aantal doelgerichte medicijnen: er zijn er meer dan honderd die momenteel in verschillende stadia van ontwikkeling zijn. Ook combinaties van dergelijke medicijnen worden getest, om zo resistentie uit te stellen.

Bij Hartwig Medical Foundation is inmiddels een grote database aangelegd met genetische en klinische gegevens van meer dan vierduizend patiënten. De genetische data afgeleid van het DNA zijn gecombineerd met klinische data van de patiënten. De klinische data bestaan uit algemene gegevens van de patiënt: leeftijd en geslacht, behandelgegevens van de patiënt, medicijn en werking en metingen van progressie (of niet) van de ziekte. Hartwig Medical Foundation is vijf jaar geleden, in 2015, begonnen met het analyseren van het DNA van patiënten met kanker en deze gaan opslaan in deze database. Sinds 2017 lopen er wereldwijd meer dan honderd onderzoeken waar vele honderden onderzoekers gebruik maken van de verzamelde data. Naast de opbouw van de database heeft Hartwig Medical Foundation een uitgebreide DNA-test ontwikkeld. Deze maakt gebruik van een technologie genaamd Whole Genome Sequencing (WGS). Van Snellenberg: "Op dit moment voeren ziekenhuizen verschillende diagnostische DNA-testen uit die zich op een selectief aantal DNA-

kenmerken van de tumor richten, voor een beperkt aantal typen kanker. Groot voordeel ten opzichte van de huidige tests is dat bij de uitgebreide DNA-test het gehele DNA van de tumor in kaart wordt gebracht."



Hans van Snellenberg, directeur Hartwig Medical Foundation

Een voorbeeld

Neem patiënten met een NTRK-genfusie die eerder een standaardbehandeling hebben gekregen, waarbij succes uitbleef. Tumoren met een NTRK-genfusie produceren een afwijkend eiwit (TRK-fusie-eiwit) die de tumorcellen aanzetten tot groei, die ontstaan na een fusie van genen die coderen voor de neurotrofe tyrosinekinasereceptor. Resultaat is een ongecontroleerde groei van kankercellen. Het is een mutatie die frequent voorkomt bij tumoren in verschillende delen van het lichaam. Bij kinderen, waar we deze zeldzame DNA-mutatie zien in het bindweefsel, spreken we dan van infantiele fibrosarcoma. Een medicijn met de werkzame stof larotrectinib blokkeert de werking van dat eiwit, waardoor overmatige groei van kankercellen stopt en daardoor de verdere ontwikkeling van kankercellen vertraagt. Het medicijn heeft een hoge effectiviteit.

De Horizonscan Medicijnen (derde versie van 12 juni 2019) geeft aan:

De prevalentie van NTRK-genfusie is 0,3%. Van de 46.000 nieuw gediagnosticeerde patiënten met stadium III-IV-kanker hebben dus ca. 138 patiënten een NTRK-genfusie. Patiënten komen in aanmerking voor larotrectinib na eerdere systemische therapie behandeling te hebben ontvangen (indien beschikbaar). Volgens de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) heeft 55% van de stadium III-IV-patiënten minimaal 1 lijn therapie ontvangen. Dit komt neer op 76 patiënten. Slechts patiënten met een aangetoonde NTRK-genfusie komen in aanmerking voor therapiebehandeling. Twee tot drie jaar na

introductie van de eerste EGFR, ROS of ALK inhibitoren werd ca. 40% van de patiënten die in aanmerking komen voor DNA-testen getest op deze mutaties. Dit betekent een mogelijk realistisch patiëntvolume van dertig patiënten. De werkgroep geeft aan dat de inschatting van dertig patiënten erg onzeker is, de daadwerkelijke aantallen zullen nog onderzocht moeten worden in de praktijk.

Anders gezegd: de incidentie is relatief laag (0,3 procent bij volwassenen, bij kinderen 1 tot 2 procent). Maar de effectiviteit blijkt rond de 70% voor volwassenen. Nemen we de groep kinderen als voorbeeld, dan is de effectiviteit nog groter, blijkt uit internationaal onderzoek (Abstract voor ASCO congres: Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancerpatients, Van Tilburg e.a., 2019). Bij 34 kinderen met dit defect is het medicijn getest. Bij twaalf van hen verdween de tumor helemaal. Bij twintig kinderen verdween de tumor gedeeltelijk en bij twee kinderen kwam de tumorgroei tot stilstand. Vergevoerde tumoren van dat type, die zich naar andere delen van het lichaam verspreiden of niet in aanmerking komen voor chirurgie en waarvoor geen ander afdoende medicijn bestaat, worden veelbelovend bestreden met larotrectinib. Van Snellenberg: "De uitdaging hiervoor is voldoende patiënten vinden, want we weten dat de effectiviteit groot is. Met onze uitgebreide DNA-test vinden we deze patiënten. Hartwig Medical Foundation heeft hetzelfde defect bij twaalf volwassen patiënten gevonden. De data van deze fusie bevinden zich in hun database."

Behandeling op maat

Het resultaat van deze DNA-test is een volledig beeld van alle behandelmogelijkheden voor de patiënt, legt Van Snellenberg uit: "Zo worden zowel de standaardbehandelingen in kaart gebracht, als de mogelijkheden voor off-label, als de mogelijkheden voor inclusie in Nederland lopende klinische studies." Patiënten die de uitgebreide DNA-test ondergaan, komen dus in aanmerking voor verschillende klinische studies en daardoor voor behandeling met een medicijn waarvoor hun DNA-profiel geschikt lijkt, maar dat nog niet

'Groot voordeel is dat het gehele DNA van de tumor in kaart wordt gebracht'

wordt vergoed in de reguliere zorg. "Patiënten die geen behandelopties meer hebben én patiënten met een zeldzame vorm van kanker waarvoor geen behandelopties met bestaande geregistreerde medicijnen zijn, hebben het meeste baat bij de uitgebreide DNA-test. Behandeling op maat heeft met deze DNA-test

Patiënten die geen behandelopties meer hebben én patiënten met een zeldzame vorm van kanker hebben het meeste baat bij de uitgebreide DNA-test

dus ook al binnen de reguliere ziekenhuiszorg zijn intrede gedaan. Van Snellenberg: "In verschillende studies is al aangetoond dat het meerwaarde heeft om de diagnostiek te verrijken met de uitgebreide DNA-test. Nu moet de DNA-test ook praktisch gevalideerd worden. Daarom vragen we patiënten om mee te doen met het WIDE-onderzoek." WIDE (WSG Implementatie in de standaard Diagnostiek voor Elke kankerpatiënt) zal de haalbaarheid van de DNA-test in de standard of care in kaart brengen. Gedurende twee jaar gaat de uitgebreide DNA-test vergeleken worden met de zogeheten standard of care-diagnostiek. Onderzoekers van het Antoni van Leeuwenhoek, UMC Utrecht en Hartwig Medical Foundation hebben hiervoor 1,5 miljoen subsidie van ZonMw gekregen.

Meer klinisch onderzoek

Er zijn ook andere klinische onderzoeken waarbinnen de uitgebreide DNA-test voor patiënten beschikbaar is. Deze onderzoeken worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT). Eén van die studies is de CPCT-02-studie, die voor verschillende cohorten van patiënten is ingericht. Zo start een onderzoek voor patiënten met alveeslierkanker begin 2020. De Drug Rediscovery Protocol (DRUP)-studie maakt ook gebruik van de uitgebreide DNA-test. Onderzoekers van DRUP zoeken naar de effectiviteit van gerichte anti-kankermedicijnen gebaseerd op tumorkenmerken. Van Snellenberg: "Bij doelgerichte medicijnen gaan we uit van tumorprofielen en niet van het orgaan waar de tumor zit. Het orgaan speelt wel mee, maar bepaalt niet primair de behandeling. Theoretisch kunnen tumorprofielen in verschillende organen dan ook dezelfde behandeling gaan krijgen." Met DRUP bieden de onderzoekers de mogelijkheid om patiënten op basis van de kenmerken van hun tumorcel gecontroleerd toegang te geven tot middelen waarvan we inmiddels weten dat ze bij bepaalde tumoren ook werken, maar nog niet voor mogen worden voorgeschreven. Off-label dus. Overigens gaat het om in

Nederland goedgekeurde medicijnen die alleen mogen worden voorgeschreven voor andere typen kanker. Meer dan dertig Nederlandse ziekenhuizen werken aan dit onderzoek mee. Bij DRUP gaat het om patiënten met vergevorderde of uitgezaaide kanker, voor wie geen standaardbehandelingen meer beschikbaar zijn.

De genetische en klinische data uit deze studies worden opgenomen in de database van Hartwig Medical Foundation. Een database als deze is nooit 'af'. Nieuwe cohorten gaan toegevoegd worden. In het Pegasusproject bijvoorbeeld gaan onderzoekers voor patiënten met alveeslierkanker de tumorprofielen nader onderzoeken. En ander onderzoek, dat in voorbereiding is, richt zich op de zogeheten zeldzame tumoren, waarmee 20.000 patiënten in Nederland zijn gediagnosticeerd.

Bij het Erasmus MC is de uitgebreide DNA-test standaard voor patiënten waarvoor geen reguliere behandelingen meer zijn. De uitkomsten van de DNA-test worden gebuikt om te beoordelen of een patiënt in aanmerking komt voor in Nederland lopende studies voor experimentele medicijnen. In maart van dit jaar ontsluit een speciale website 'OncoAct.nl' die behandelend artsen de mogelijkheid biedt om de DNA-test bij Hartwig Medical Foundation aan te vragen.



Paul Roepman, klinisch moleculair bioloog in de pathologie



Immy Riethorst, projectmanager/lab analyst

Rol verpleegkundigen

Bij het aanvragen van de DNA-test is altijd de behandelend arts van de patiënt betrokken, net als de verpleegkundigen. Van Snellenberg: “De arts vraagt de uitgebreide DNA-test aan, maar het initiatief ligt vaak bij de verpleegkundigen.” Van Snellenberg prijst de medewerking van al die ziekenhuizen in Nederland: “Hartwig Medical Foundation beheert de database, maar aan het aanleggen ervan, via de CPCT-02- en DRUP-studie, hebben 44 ziekenhuizen meegewerkt. In al die ziekenhuizen zijn we bekend, omdat we hen op het onderzoek hebben moeten toerusten, onder andere door voorlichting te geven. Het is een breed gedragen nationaal initiatief waaruit inmiddels een aantal publicaties in het wetenschappelijk tijdschrift Nature zijn voortgekomen. Eén artikel, Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours (Priestley e.a., 2019), is bovendien opgenomen in een overzichtsboek van 150 jaar Nature. De database is wereldwijd bekend. We hadden dit nooit kunnen doen zonder al het werk dat vooral door de verpleegkundigen is gedaan.”

Het patiëntrapport is de uitkomst van de uitgebreide DNA-test en bevat onder meer annotaties van alle door de Centrale Commissie Mensgericht Onderzoek (CCMO) goedgekeurde klinische studies op het gebied van oncologie. De rol van de arts blijft essentieel, be-

nadrukt Van Snellenberg. “Het patiëntrapport draagt bij aan geïnformeerde besluitvorming. Een behandelend arts kan nooit op de hoogte zijn van alle driehonderd onderzoeken die op een bepaald moment in de tijd lopen of tot resultaten leiden. Laat staan van de miljoenen DNA-profielen in relatie tot genoten behandelingen. Daarvoor hebben we data, computerkracht en machine learning nodig.

‘We hadden dit nooit kunnen doen zonder al het werk dat vooral door de verpleegkundigen is gedaan’

Wij zien echter maar een beperkt deel van de patiënt en kennen hem of haar niet. De arts heeft het gehele beeld en kent de voorgeschiedenis en de persoonlijke omstandigheden van de patiënt. Ons patiëntrapport kan een bijdrage leveren om de verschillende opties te schetsen. Het is aan de behandelend arts en de patiënt om die af te zetten tegen variabelen als ‘kwaliteit van leven’ en ‘zo lang mogelijk leven’. Dat samen, draagt bij aan de behandeling op maat.”

De literatuurlijst staat vermeld op pagina 50-51.

GRATIS E-LEARNING EN GESPREKSHULP

Hulp bij psychosociale gevolgen van moeilijk eten bij kanker

Ongeveer de helft van de mensen met kanker heeft problemen met eten door de ziekte of behandelingen. Binnen de zorg is vaak weinig aandacht voor de psycho-sociale impact hiervan. Daarom is een e-learning voor zorgverleners en een gesprekshulp voor patiënten en naasten ontwikkeld. Hiermee kunnen verpleegkundigen en diëtisten betere psychosociale ondersteuning geven aan mensen met kanker die moeilijk eten. De e-learning en de gesprekshulp zijn gratis beschikbaar via: www.voedingenkankerinfo.nl

Eten is zoveel meer dan het binnenkrijgen van voldoende voedingsstoffen. Eten betekent ook genieten en is voor veel mensen een moment van samenzijn. Als het eten door de ziekte of de behandelingen niet of nauwelijks meer gaat, dan heeft dit veel impact op mensen met kanker én hun naasten. Patiënten geven aan dat de huidige voedingszorg bij kanker sterk gericht is op de inname en gewichtsverlies, zonder aandacht voor de psychosociale gevolgen. Zorgverleners blijken dit onderwerp soms uit de weg te gaan omdat ze geen adequate oplossing voor handen hebben.

E-learning voor zorgverleners

In de e-learning is aandacht voor:

- Informeren over en bewustwording van de psychosociale problemen rondom het onvermogen tot eten.
- Gesprekstechnieken om het gesprek hierover aan te gaan met de patiënt en naaste.
- Tijdig signaleren van de behoefte aan psychosociale ondersteuning bij problemen met eten.
- Verwijzen naar ondersteunende zorg via onder andere de Verwijsgids Kanker.

De e-learning is kosteloos beschikbaar op de website www.voedingenkankerinfo.nl/professionals. De e-learning is geaccrediteerd in het V&VN kwaliteitsregister. Voor diëtisten is accreditatie toegekend door ADAP het kwaliteitsregister voor paramedici.

Gesprekshulp

In de gesprekshulp worden mensen met kanker en hun naasten gesprekstechnieken en voorbeeldvragen

aangereikt om het gesprek over de gevolgen van het moeilijk eten te starten, met elkaar én met zorgverlener. Ook dient de gesprekshulp om de gevoelens rondom het moeilijk eten te erkennen. Daarnaast worden er ideeën aangereikt; hoe om te gaan met het moeilijk eten aan de hand van de ervaringen van mensen die hetzelfde hebben meegemaakt.

Project

De gesprekshulp en e-learning zijn ontwikkeld op basis van interviews en vragenlijsten, afgenomen in 2018 en 2019 bij mensen met kanker en hun naasten. Met dit project ‘Hij moet toch eten?’ wil Integraal Kanker Centrum Nederland (IKNL) kennis genereren en implementeren over psychosociale gevolgen van het onvermogen om te eten bij kanker. Dit project is met een subsidie van Zorg Instituut Nederland op 1 december 2017 van start gegaan en is afgerond op 30 november 2019. De volgende partners hebben meegewerkt aan het project: de patiëntenorganisaties Hematon, HOOFD-HALS en Longkanker Nederland, de websites/patiëntenplatforms Kanker.nl en Voedingenkankerinfo.nl en de beroepsgroepen Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO), en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN).

Meer informatie



De gesprekshulp is kosteloos beschikbaar via: www.voedingenkankerinfo.nl/gevoelens-door-het-moeilijk-eten