

Kunstmatige intelligentie kan de kosteneffectiviteit van (longkanker)-screening sterk verbeteren

Interview met Bram van Ginneken



zie pagina 3



COSMO-studie breekt met conventionele benadering oligoprogresie

Interview Annemarie Almekinders en Tessa Steenbruggen

zie pagina 10

Jodiumongevoelige schildkliertumoren resetten

Interview met Ellen Kapiteijn en Dennis Vriens

zie pagina 24



Anti-angiogenesetherapie versterkt werkzaamheid immunotherapie

Interview met Arjan Griffioen

zie pagina 31

## TASKFORCE ONCOLOGIE

# Taskforce Oncologie voor verbetering van de oncologische zorg voor iedere patiënt

DR. MARIJKE VAN OOSTEN | WETENSCHAPSJOURNALIST

De Taskforce Oncologie speelt een belangrijke rol bij de verbetering van zorg voor iedere oncologische patiënt. Maar wat is en doet de Taskforce Oncologie precies? En wat is er (mede) dankzij dit gremium bereikt binnen het oncologisch zorglandschap? Taskforce-voorzitter drs. Karin Mondriaan, tevens bestuurslid van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), en haar voorganger prof. dr. Ate van der Zee, bestuurslid van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), gaan in op deze vragen en vertellen welke stappen nodig zijn om de oncologische zorg verder te brengen.

“De Taskforce Oncologie is een landelijk bestuurlijk overleg waarin alle partijen die zich op welke manier dan ook met oncologische zorg bezighouden, participeren”, begint Karin Mondriaan, die tevens bestuurder is van het zelfstandige bestralingsinstituut Radiotherapiegroep. De partijen waar Mondriaan aan refereert zijn koepelorganisaties van zorginstellingen (zie *Kader*, pagina 2). Het Citrienprogramma *Naar regionale oncologienetwerken* maakt ook deel uit van de Taskforce. Dit is geen koepelorganisatie, maar een tijdelijke organisatie. Het voorzitterschap van de Task-

force ligt alternerend bij een bestuurslid van de NVZ en van de NFU.

### Eén doel

De Taskforce is in 2014 in het leven geroepen om te zorgen dat iedere patiënt met kanker optimale zorg krijgt. De Taskforce ziet netwerkvorming daarbij als belangrijk middel. Voor netwerkvorming is echter een goede afstemming essentieel. Ate van der Zee, tevens gynaecologisch oncoloog en bestuurder van het UMC Groningen: “De kracht van de Taskforce is dat én de koepelorganisaties van de patiënten



Karin Mondriaan

(foto: © Stefani Buijsman Fotografie)

én van de zorgaanbieders én van de professionals die de zorg bieden allemaal bij elkaar aan tafel zitten. Daardoor heb je een forum waar je zaken met elkaar kunt afstemmen, maar waar je ook punten kunt agenderen voor de oncologische zorg. De Taskforce is ook een partij die aanspreekbaar is voor andere partijen in de zorg.” Mondriaan vult aan: “Als aparte stakeholders heb je niet altijd dezelfde belangen, maar binnen de Taskforce houden we één doel voor ogen en dat is optimale zorg voor alle patiënten met kanker. De Taskforce Oncologie adviseert ook het ministerie van VWS ten aanzien van oncologie en oncologische netwerkvorming.” Binnen de Taskforce bespreken de deelnemers knelpunten die verbetering van zorg voor de oncologische patiënt in de weg staan. “Dat gebeurt door ideeën, initiatieven en rapporten vanuit de deelnemende partijen met elkaar te bespreken, waaronder de rapporten van IKNL,” legt Mondriaan uit.

### Oncologische zorg = netwerkgorg

Een van de belangrijkste doelstellingen van de Taskforce is het stimuleren en verder brengen van oncologienetwerken, met als gedachte

daarachter dat oncologische zorg per definitie netwerkgorg is. Samenwerking in regionale netwerken tussen zorgorganisaties en professionals van verschillende disciplines is essentieel, wil de oncologische zorg in Nederland toekomstbestendig worden en verder verbeteren. Vandaar dat de Taskforce nauwe banden heeft met het Citrienprogramma *Naar Regionale oncologienetwerken*.

Hoe ziet wat betreft de Taskforce zo'n oncologienetwerk eruit? “Dat is een samenwerkingsverband tussen eerste-, tweede- en derdelijnszorginstellingen, die samenwerken om de oncologische zorg te verbeteren. Een van die instellingen is een universitair medisch centrum”, vertelt Mondriaan.

Van der Zee: “In het Citrienprogramma wordt heel concreet gewerkt aan die netwerkvorming. Aanvankelijk was het Citrienprogramma een programma van de NFU. Het is belangrijk dat het onderdeel is geworden van de Taskforce en dat alle deelnemende partijen het programma omarmd hebben. Door met elkaar punten van



Ate van der Zee

(foto: © Henk Veenstra)

LEES VERDER OP PAGINA 2

## Colofon

**Oncologie Up-to-date** verschijnt zesmaal per jaar en wordt via controlled circulation kosteloos aangeboden aan medisch en verpleegkundig specialisten en arts-assistenten die bij de behandeling van kanker betrokken zijn, zoals anesthesisten, chirurgen, dermatologen, gastro-enterologen, gynaecologen, hematologen, internisten, kinderartsen, KNO-artsen, longartsen, pathologen, radiotherapeuten, urologen en ziekenhuisapothekers.

**Oncologie Up-to-date** is een medisch wetenschappelijk nieuwsblad. Het doel van het nieuwsblad is medisch en verpleegkundig specialisten, en geïnteresseerden op de hoogte te brengen van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van onderzoek naar kanker.

**Oncologie Up-to-date** is gedrukt op het natuurpapier BalancePure® Offset en is FSC-gecertificeerd, draagt het EU eco-label en is verouderingsbestendig volgens ISO 9706.

### Redactieraad

**Prof. dr. M. Verheij**, radiotherapeut-oncoloog, Nijmegen, voorzitter redactieraad  
**Dr. I. Desar**, internist-oncoloog, Nijmegen  
**Dr. P.H.M. Elkhuisen**, radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam  
**Prof. dr. J. Fütterer**, interventieradioloog, Nijmegen  
**Prof. dr. L.F. de Geus-Oei**, nucleair geneeskundige, Leiden  
**Prof. dr. K. Grünberg**, patholoog, Nijmegen  
**Prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven**, internist-oncoloog  
**Dr. A. Jager**, internist-oncoloog, Rotterdam  
**R. Kalisvaart**, physician assistant, Amsterdam  
**Dr. M.C.J.C. Legdeur**, internist-hematoloog/oncoloog, Enschede  
**Prof. dr. V.E.P.P. Lemmens**, epidemioloog, Eindhoven  
**Prof. dr. A.A. van de Loosdrecht**, internist-hematoloog, Amsterdam  
**H.A.M. van Muilekom**, MANP, verpleegkundig specialist, Amsterdam  
**Prof. dr. M. van Noesel**, kinderoncoloog, Utrecht  
**Prof. dr. T.M. de Reijke**, uroloog, Amsterdam  
**Prof. dr. E.F. Smit**, longarts, Leiden  
**Prof. dr. V.M.C.W. Spaander**, MDL-arts, Rotterdam  
**Drs. T. Steenbruggen**, aios interne geneeskunde, Nieuwegein  
**Prof. dr. C.J.H. van de Velde**, oncologisch chirurg, Leiden  
**S. Verhage**, MANP, verpleegkundig specialist, Den Bosch  
**Prof. dr. R.P. Zweemer**, gynaecoloog-oncoloog, Utrecht

### Aan dit nummer werkten mee:

I. Bos, S. Buijsman, M. Dooper, C. Foeken, R. Heemskerck, A. Jagt, J. van Kooten, G. Kracht, M. Lobbbezo, NFP Photography, M. van Oosten, C. Paus, M. Pulles, E. Scholten, D.J. van Spronsen, V. Schutjser, A. Taal, H. Veenstra, D. de Veld, R. van der Voort, F. van Wijck, J. van der Worp

### Uitgever en redactie

Uitgeverij Jaap  
 Postbus 60334, 1320 AJ Almere  
 Website: [www.oncologie.nu](http://www.oncologie.nu)  
 E-mail: [liasmit@uitgeverij-jaap.nl](mailto:liasmit@uitgeverij-jaap.nl)  
 LinkedIn: [Oncologie.nu](https://www.linkedin.com/company/oncologie-nu)  
 Tel.: 06 - 14 63 76 09

### Advertenties

Uitgeverij Jaap  
 E-mail: [tomsmit@uitgeverij-jaap.nl](mailto:tomsmit@uitgeverij-jaap.nl)  
 Tel.: 06 - 43 15 68 31

### Abonnementen

Abonnementen voor Nederland en België:  
 € 59,50 per jaar, exclusief 6% btw (van toepassing op bedrijven en medisch specialisten die niet in aanmerking komen voor kosteloze toezending). Kosten losse nummers op aanvraag.

### Copyright

© Uitgeverij Jaap, Almere.  
 Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt of overgenomen worden door middel van druk, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

### Aansprakelijkheid

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties.

### Toezending en adreswijzigingen

Uw gegevens zijn afkomstig van IQVIA. Voor meer informatie of indien u er geen prijs op stelt in de toekomst mailingen van Uitgeverij Jaap te ontvangen, kunt u contact opnemen met IQVIA, Postbus 23595, 1100 EB Amsterdam Zuidoost, afdeling Data Maintenance, via [nl.onekey@iqvia.com](mailto:nl.onekey@iqvia.com) of via telefoonnummer 035 69 55 355. Het IQVIA's privacybeleid is te raadplegen via [www.iqvia.com/about-us/privacy](http://www.iqvia.com/about-us/privacy)

**Oplage:** 5.000 ex.  
**ISSN-nummer:** 1879-8829  
**Vormgeving:** Artee Grafische Vormgeving  
**Drukwerk:** Wilco Boeken en Tijdschriften, Amersfoort

 Volg ons via LinkedIn [Oncologie.nu](https://www.linkedin.com/company/oncologie-nu)

# Voorwoord

Voor u ligt de nieuwe uitgave van *Oncologie Up-to-date*, met een mooi fris uiterlijk, maar als altijd boordevol interessante artikelen. Over de Taskforce Oncologie, oncologienetwerken, het project LANCELOT, OnCOVID!, Oncode-PACT, Dutch Oncology Research Platform, Commissie Offlabel-Indicatiestelling Oncologische Middelen, *drug access protocol*, DARWIN EU®, doelmatige oncologische chirurgische zorg, het Center for Personalized Cancer Treatment, de niet-invasieve prenatale test (NIPT), apps en *wearables*, kunstmatige intelligentie, pijnbehandeling en pijneducatie bij kanker, anti-angiogenesetherapie en immunotherapie, moleculaire diagnostiek en *whole-body* PET/CT. Artikelen die stuk voor stuk interessant zijn en doen beseffen dat wij ons gelukkig mogen prijzen dat wij in een land leven waar discipline overstijgend, met verschillende stakeholders, met vereende krachten gewerkt wordt aan één gemeenschappelijk doel: optimale zorg voor de patiënt met kanker, nu en in de toekomst!

Dit nummer belicht ook specifieke onderwerpen gericht op zeldzame tumoren. Gelukkig is er voor-

uitgang te boeken door nationale en internationale samenwerking (DRCP, EURACAN), en kunnen deze tumortypes op een andere manier onderzocht worden dan in gerandomiseerde klinische trials. Het begint bij vroegdiagnostiek en herkenning, en vervolgens behandeling in expertisecentra. Naast specifieke expertise kan daar de mogelijkheid geboden worden om deel te nemen aan studies, zoals de RESET-studie, die jodiumresistente schildkliertumoren poogt te resetten, zodat die weer jodiumgevoelig worden.

Ook is er in dit nummer volop aandacht voor *female cancers*: u kunt lezen over zwangerschap en borstkanker, en over *Tumor-First*, een project dat zich landelijke implementatie van genetisch onderzoek bij alle patiënten met ovariumcarcinoom ten doel stelt. Bij gemetastaseerde borstkanker wordt in de COSMO-studie onderzocht of in geval van oligoprogressie, lokale ablatieve therapie ervoor kan zorgen dat switchen naar een volgende behandelingslijn niet altijd direct nodig is.

## TASKFORCE ONCOLOGIE

### VERVOLG PAGINA 1

uit het programma te bespreken, hebben we dingen bereikt die anders niet mogelijk waren.”

### Stand van zaken

Wat betreft de netwerkvorming is er al heel wat gebeurd. “Binnen het Citrienprogramma *Naar regionale oncologienetwerken* is in de eerste fase gewerkt aan allerlei thema's en is gekeken naar wat wel en niet werkt. In de tweede fase is wat er in een bepaalde regio goed werkt ook uitgerold in andere regio's”, vertelt Van der Zee. “Er zijn dus al flink wat stappen gezet. Wel zijn er nog regionale verschillen; in de ene regio is het oncologienetwerk verder ontwikkeld dan in een andere regio.”

Mondriaan beaamt dat al veel werk is verzet. “Zeker als je kijkt waar we nu staan vergeleken met de periode 2014-2015. Daarnaast heeft de Taskforce het *Koersboek oncologie* opgeleverd en de *Agenda Oncologische Netwerkzorg 2019-2022*.” Op 22 april jl. tijdens het themasymposium van SONCOS overhandigde Mondriaan een rapport aan minister van VWS Ernst Kuipers. “Daarin zijn de bevindingen gebundeld uit deelrapporten die zijn opgesteld door IKNL,

NFK, SONCOS-FMS en het programma *Naar regionale oncologienetwerken* in opdracht van de Taskforce.” *Zie voor een uitgebreid verslag pagina 20 van deze uitgave.*

### Uitdagingen

Ondanks de behaalde successen blijven er nog wel enige uitdagingen. “Aan bepaalde onderwerpen is veel aandacht besteed, maar toch zijn dat nog steeds knelpunten”, vertelt Van der Zee. “Bijvoorbeeld de financiering van netwerkzorg en digitale uitwisseling van zorginformatie. Daar moeten zaken nog veranderen. Beide heb je nodig als je goed met elkaar wilt samenwerken, zowel in een regio als landelijk.”

Mondriaan vult aan: “Daarnaast proberen we de participatie van huisartsen, patiënten en de verpleeg- en verzorgingshuizen en thuiszorg te versterken. Daar zijn zeker nog stappen te zetten. Contacten met verschillende partijen zijn er al: de NFK, NHG en V&VN participeren al in de Taskforce. Verder is het belangrijk dat de *governance* binnen een netwerk goed wordt geregeld. Hoe wordt een netwerk bestuurd? En hoe regel je de (mede)zeggenschap binnen een regionaal oncologienetwerk?”

### Den Haag

Voor een aantal zaken kijkt de Taskforce naar Den Haag. Bijvoorbeeld de digitale gegevensuitwisseling in de zorg. Mondriaan: “De leveranciers van EPD's hebben min of meer een monopoliepositie en dit werkt niet altijd mee om een goede gegevens- en beelduitwisseling binnen het oncologische netwerk te realiseren. Daar zou het ministerie van VWS een rol kunnen spelen.” Van der Zee: “Het landschap van EPD's blijft versplinterd. Om dat op te lossen, heb je dwingende regelgeving nodig. Alleen dan wordt het op afzienbare termijn mogelijk om informatie tussen de verschillende EPD's uit te wisselen zonder elke keer een enorme rekening te moeten betalen. Ziekenhuizen zullen ook meer gemeenschappelijk moeten



Tot slot nog een praktische tip: luister ook eens naar interessante podcasts op het podcastkanaal van *oncologie.nu* ([www.oncologie.nu/podcasts/](http://www.oncologie.nu/podcasts/)) of download de app. Nu we weer in de file staan en weer mogen sporten op sportscholen, of bij dagelijks terugkerende huishoudelijke taken, zoals koken en was ophangen, is dit een laagdrempelige en efficiënte manier om bijgepraat te worden. Ikzelf beleef daar veel genoegen aan. Ik wens u veel lees- en luisterplezier!

**Lioe-Fee de Geus-Oei**,  
 nucleair geneeskundige

formuleren wat ze precies van leveranciers verwachten en op welke termijn.”

### Follow-up

Het Citrienprogramma *Naar regionale oncologienetwerken*, de ‘motor’ achter de vorming van regionale oncologienetwerken, loopt nog tot volgend jaar. Wat gaat er daarna gebeuren? Van der Zee: “Mede door dat programma zijn partijen het met elkaar eens geworden en werkt men in de regio veel samen. Het is wenselijk dat de landelijke afstemming over een programma met experimenten, proeftuinen en implementaties een vervolg krijgt, in welke vorm dan ook. Tegelijkertijd is het nodig dat de netwerken in de regio's structurele ondersteuning krijgen. Dat laatste hoeft niet in de vorm van een Citrienprogramma. Je zou die structurele ondersteuning kunnen inrichten naar voorbeeld van de acute-zorgnetwerken, met een landelijk bureau dat de netwerken ondersteunt. Natuurlijk moet dat concept wel aangepast worden aan de oncologie, want oncologische zorg is echt heel anders dan acute zorg.”

Welke vorm het ook wordt, volgens Van der Zee ligt daar een taak voor de verschillende instellingen. “Dat kun je niet alleen bij de professionals neerleggen. Veel binnen netwerkvorming komt tot stand vanuit zorgprofessionals die vanuit een intrinsieke motivatie de zorg voor hun patiënt zo goed mogelijk willen maken. Maar het is aan de instellingen en koepelorganisaties om dat voor die zorgprofessional mogelijk te maken. VWS kan ook hier een ondersteunende rol bij spelen.”

### Ten dienste van de patiënt

Mondriaan besluit met: “Uiteindelijk gaat het bij oncologische netwerkvorming om één ding: verbetering van zorg voor de oncologische patiënt. Allerlei onderwerpen waaraan gewerkt wordt, zoals netwerkbekostiging en digitale gegevensuitwisseling, zijn ondergeschikt aan dit doel. Dat zijn de randvoorwaarden om die zorg te kunnen optimaliseren.” ■

# Kunstmatige intelligentie kan de kosten-effectiviteit van (longkanker)screening sterk verbeteren

DR. MARTEN DOOPER | WETENSCHAPSJOURNALIST

**De Nederlands-Belgische NELSON-studie heeft uitgewezen dat herhaalde screening met een thorax-CT-scan bij rokers de longkankergerelateerde sterfte met ongeveer een kwart kan verminderen. Inmiddels zijn (sommige) computeralgoritmen net zo goed of zelfs beter in staat dan radiologen om afwijkende structuren te ontdekken in thorax-CT-scans. Bevolkingsonderzoek naar longkanker zou daarom gebruik moeten maken van dergelijke algoritmen, stelt prof. dr. Bram van Ginneken, hoogleraar Functionele beeldanalyse aan het Radboudumc, Nijmegen. “Dat maakt de screening vele malen kosteneffectiever.”**

Longkanker is in principe een heel goede kandidaat voor een bevolkingsonderzoek. Het is een vorm van kanker die veel voorkomt (incidentie in Nederland circa 15.000 per jaar), een hoge kans op sterfte heeft (mortaliteit in Nederland circa 10.000 per jaar) en die in een vroeg, en nog behandelbaar, stadium is op te sporen (op basis van een thorax-CT-scan). Inmiddels hebben twee grote studies, respectievelijk de Amerikaanse National Lung Screening Trial en de Nederlands-Belgische NELSON-studie, aangetoond dat met screening op basis van (opeenvolgende) thorax-CT-scans bij rokers en ex-rokers de mortaliteit als gevolg van longkanker met 20% tot 25% is te verminderen.<sup>1,2</sup>

In een implementatiestudie, 4-IN-THE-LUNG-RUN geheten, gaat het Erasmus MC te Rotterdam nu met partners uit vier andere Europese landen uitzoeken hoe een bevolkingsonderzoek naar longkanker optimaal vormgegeven zou moeten worden.<sup>3</sup> Wie komen er in aanmerking voor screening? Wat is het ideale screeningsinterval? Hoe vaak moet je screenen? Enzovoort. Dit alles om te komen tot een zo kosteneffectief mogelijk bevolkingsonderzoek naar longkanker.

## Variatie

Wat echter in de implementatiestudie niet aan de orde komt, is de manier waarop de CT-scans beoordeeld worden. Terwijl dat nu een uitgelezen kans is om de kosteneffectiviteit flink te verbeteren, stelt Bram van Ginneken. “Tot nu toe is het altijd de radioloog die de CT-scan bekijkt. Daarbij beoordeelt de radioloog de CT-scans op de aanwezigheid van zogeheten pulmonale nodules, weefselknobbeltjes in de longen. Zijn die aanwezig, dan bepalen onder andere het volume, de locatie en - indien de nodule al op een eerdere scan zichtbaar was - de groeisnelheid het risico dat er sprake is van een maligniteit die kan uitgroeien tot longkanker.

Je kunt je indenken dat bij een bevolkingsonderzoek het nauwkeurig bekijken van al die CT-scans veel menskracht en dus veel tijd en geld kost. Daarbij is in diverse studies aangetoond dat er bij het beoordelen van de scans, met name het inschatten van de kans dat er sprake is van een maligniteit, een forse inter- en intraobservervariatie bestaat. Dus, er is een verschil in het oordeel van twee radiologen over eenzelfde scan en er is een verschil tussen het

oordeel van dezelfde radioloog als die met een tussenpoos tweemaal dezelfde scan voorgelegd krijgt.”

## Trainen op basis van pathologie

Dat kan een stuk beter en niet te vergeten sneller en goedkoper, vindt Van Ginneken. “Schakel voor het beoordelen van de CT-scans *artificial intelligence* in. Het afgelopen decennium zijn de prestaties van software om beelden te analyseren sterk verbeterd. Zelflerende algoritmen zijn na training en validatie met duizenden voorbeelden nu in staat met een zeer laag foutpercentage aangeleerde structuren te herkennen in een digitaal beeld. Zoals pul-



Bram van Ginneken

(foto: © Radboudumc/Eric Scholten)

monale noduli op een thorax-CT-scan, maar ook andere afwijkingen die zichtbaar zijn op de CT-scan, zoals osteoporose, calcificaties in de bloedvaten en cystes in de lever en nieren. Studies hebben inmiddels aangetoond dat goed ontworpen algoritmen net zo goed of zelfs beter zijn dan radiologen in het beoordelen of er op de CT-scan pulmonale noduli zichtbaar zijn en in het op grond daarvan inschatten wat het risico op het krijgen van longkanker is.<sup>4</sup> Het mooie van een algoritme is namelijk dat je het kunt trainen op basis van CT-scans van mensen van wie op een later moment met een biopsie is aangetoond dat er daadwerkelijk sprake was van longkanker. Je

traint het algoritme dus niet op basis van het ietwat subjectieve oordeel van de radioloog, maar op basis van de pathologie.

Het is daarbij wel belangrijk dat je er ook voor zorgt, en dat ontbreekt nu in sommige algoritmen, dat het algoritme ook weet wanneer het de scan niet kan beoordelen. Bijvoorbeeld als de scan technisch van slechte kwaliteit is of als er structuren in voorkomen die het algoritme niet heeft leren herkennen.”

## “De tijd is rijp”

Op grond van de prestaties van sommige huidige algoritmen voor het beoordelen van thorax-CT-scans, vindt Van Ginneken dat inmiddels de tijd rijp is om het beoordelen van de CT-scans in een bevolkingsonderzoek helemaal te automatiseren en het algoritme het meeste werk te laten doen. “Dat levert goede en consistente resultaten op en scheelt bovendien heel veel tijd en mensen. Tijd en mensen die we in de gezondheidszorg momenteel heel goed op andere plaatsen kunnen gebruiken.” Daarbij ziet hij het volgende model voor zich. “Ik schat dat het algoritme bij ruim 90% van de scans met een zeer hoge betrouwbaarheid kan vaststellen dat er niets aan de hand is. Die

scan gemaakt worden, in het tweede geval kan de radioloog kijken wat er aan de hand is.

Als je een bevolkingsonderzoek naar longkanker op die manier opzet, kun je veel tijd en menskracht besparen en nemen de kosten flink af. Mogelijk wel met een factor drie. Dat verhoogt de kosteneffectiviteit van de screening enorm.”

## Veel koudwatervrees

Toch is er nog nergens ter wereld een bevolkingsonderzoek naar longkanker - of enige andere vorm van kanker - waarin beelden autonoom door een algoritme worden beoordeeld. Van Ginneken: “Er is veel koudwatervrees. Ik heb tien jaar geleden op een congres al laten zien dat goede algoritmen op zijn minst non-inferieur, maar soms ook superieur zijn aan mensen in het beoordelen van beelden, maar werd toen ongeveer weggehoond. Intussen zijn de algoritmen alleen maar beter geworden. In de Verenigde Staten, een van de weinige

“ Er is bij het beoordelen van CT-scans sprake van een forse inter- en intraobservervariatie ”

landen ter wereld waar een bevolkingsonderzoek naar longkanker loopt, is het algoritme alleen gecertificeerd als second opinion. Dus als ondersteuning van de radioloog. Dat verhoogt mogelijk de effectiviteit van de screening een klein beetje, maar het verhoogt juist de kosten. Immers, het kost de radioloog iets meer tijd om tot een oordeel te komen.

Daarom pleit ik voor het model dat ik eerder beschreef: laat de computer zoveel mogelijk doen. Je kunt vervolgens de prestaties van het algoritme verder verbeteren door de achteraf ‘fout’ gebleken uitslagen aan de fabrikant van het algoritme aan te bieden, zodat deze het algoritme verder kan trainen. En om een monopoliepositie van een softwarefabrikant te voorkomen, kun je bijvoorbeeld de fabrikant met het best presterende algoritme het grootste marktaandeel geven. Ook hiermee stimuleer je verdere verbetering van het algoritme. Daarbij moet je je realiseren dat geen enkel algoritme ooit helemaal foutloos zal zijn. Maar dat zijn artsen ook niet; dat weten we al lang.” ■

Dit artikel is het derde in een serie artikelen over kunstmatige intelligentie (AI). In het volgende artikel geven prof. dr. Corien Prins en prof. dr. Haroon Sheik de visie weer van de WRR op de kansen en risico's van dataopslag ten behoeve van AI.

## REFERENTIES

1. Aberle DR, et al. N Engl J Med 2011;365:395-409.
2. De Koning HJ, et al. N Engl J Med 2020;382:503-13.
3. 4-IN-THE-LUNG-RUN (4ITLR). Te raadplegen via [www.i-dna.org/4-in-the-lung-run/](http://www.i-dna.org/4-in-the-lung-run/)
4. Schreuder A, et al. Transl Lung Cancer Res 2021;10:2378-88.

## KOPPELING DATA

# LANCELOT analyseert patiëntendata met optimale bescherming privacy

DR. MARTEN DOOPER | WETENSCHAPSJOURNALIST

Patiëntendata zijn onmisbaar voor het verkrijgen van nieuwe medische inzichten. Het vrijelijk delen en aan elkaar koppelen van dergelijke data is echter vaak praktisch onmogelijk en bovendien in strijd met de privacywetgeving. Het project LANCELOT ontwikkelt nu technologieën die het mogelijk maken wel oncologisch onderzoek te doen op basis van verschillende databronnen, maar dan met behoud van privacy.

De kiem van LANCELOT werd een paar jaar geleden mede gelegd door het via de Europese Unie gefinancierde European Health Data Evidence Network (EHDEN), vertelt Ton Peters, *associate director evidence generation* bij de firma Janssen Pharmaceutica. “Dat publiek-private project is er op gericht beschikbare gezondheidsdata optimaal te combineren en te gebruiken voor het vergaren van nieuwe medische kennis. Als firma zijn we daarbij be-

“Patiëntendata zijn tot nu toe voornamelijk afkomstig uit de ziekenhuizen”

DAAN KNOORS

trokken, omdat wij de noodzaak ervan inzien voor onze research & development. Zo is het doen van onderzoek naar geneesmiddelen voor kleine groepen patiënten, bijvoorbeeld mensen met een zeldzame vorm van kanker of met een weinig voorkomende, specifieke mutatie, praktisch onmogelijk als je patiëntengegevens uit verschillende databases niet kunt combineren. Dat combineren is echter lastig, want de uitwisseling van patiëntengegevens is - terecht - gebonden aan strenge privacywetgeving. Via dit EHDEN-project kwamen

we in contact met TNO en IKNL die, elk vanuit hun eigen invalshoek, ook zochten naar manieren om grote hoeveelheden privacygevoelige data te analyseren binnen de wettelijke grenzen.”

## Databronnen aan elkaar koppelen

“Vanuit IKNL verzamelen we al meer dan dertig jaar patiëntendata in de Nederlandse Kankerregistratie ten behoeve van het verder verbeteren van de oncologische zorg”, zegt Daan Knoors MSc., *data scientist* bij IKNL. “Die data zijn tot nu toe voornamelijk afkomstig uit de ziekenhuizen. Veel patiëntendata die ook heel waardevol kunnen zijn voor wetenschappelijk onderzoek bevinden zich echter buiten de ziekenhuizen. Bijvoorbeeld in de eerste lijn, bij zorgverzekeraars, maar ook bij maatschappelijke of zelfs financiële organisaties en instellingen. Het combineren van verschillende bronnen is echter vaak praktisch niet mogelijk en vergroot bovendien de kans op het identificeren van individuen - dat is onwenselijk. Wij zijn daarom op zoek naar methoden die het mogelijk maken die data voor onderzoek te gebruiken zonder dat ze gedeeld hoeven te worden.”

“En dat is een veld waaraan we bij TNO vanuit een bredere optiek werken”, vult Thomas Rooijackers MSc., coördinator van het MPC



Ton Peters

Lab van TNO, aan. “Wij ontwikkelen opensourcesoftware die het mogelijk maakt verschillende databronnen zodanig aan elkaar te koppelen dat nieuwe inzichten kunnen worden verkregen uit al die data, terwijl de privacy en vertrouwelijkheid gewaarborgd blijven. Zulke

“De data worden niet centraal verzameld, alleen de uitkomsten van de analyses worden gedeeld”

TON PETERS

technieken kun je inzetten voor het verkrijgen van nieuwe medische inzichten, zoals bij LANCELOT het doel is, maar ook om medische algoritmen te trainen of om meer inzicht te krijgen in allerlei maatschappelijke of economische vraagstukken, bijvoorbeeld mobiliteit of financiële criminaliteit. Ook daarbij is het vaak nodig privacygevoelige data uit verschillende bronnen aan elkaar te koppelen om nieuwe inzichten te verkrijgen.”

## Niet centraal

En hoe werkt dat dan, data koppelen met behoud van privacy? Peters: “De klassieke manier om een analyse uit te voeren op data uit verschillende bronnen is alle data samenbrengen in één bron en daarop de analyses uit te voeren. Zoals gezegd, dat stuit op praktische bezwaren vanwege de privacy. De kern van alle technieken die nu ontwikkeld worden, is dat de data niet meer centraal verzameld worden. Ze blijven op hun oorspronkelijke plek en alleen de uitkomsten van de analyses worden gedeeld. Dit principe wordt ook omschreven met de

term *federated learning*. De onderzoeksvraag is als het ware een ‘trein’ die langs verschillende stations rijdt. Daarom wordt deze techniek ook wel de *personal health train* genoemd. In werkelijkheid is het een algoritme dat in de ict-systemen van de verschillende databases aan het werk gaat.”

“*Federated learning* is heel geschikt als je bijvoorbeeld een overlevingsanalyse of voorspelmodel wilt ontwikkelen over groepen patiënten die verspreid zijn over verschillende databases”, legt Knoors uit. “We noemen dat ook wel een horizontale partitie van data. Hierbij doet het algoritme in elke database zijn werk en vervolgens gaat alleen de uitkomst van elke lokale berekening naar de onderzoekers. Die kunnen op grond daarvan de uitkomst voor de totale patiëntenpopulatie berekenen, zonder inzage te hebben gehad in de afzonderlijke patiëntendata.”

## Maximaal haalbare privacy

“Een andere techniek, *multi-party computation* of kortweg MPC, maakt gebruik van cryptografische technieken”, vult Rooijackers aan. “Alle data worden eerst versleuteld, waardoor geen van de onderzoekers inzicht heeft in de oorspronkelijke data. MPC is zo ontworpen dat met die versleutelde data toch berekeningen gemaakt kunnen worden. Vervolgens wordt de uitkomst van die berekeningen alleen ontsleuteld voor degene die daarvoor volgens het vooraf afgesproken protocol toestemming heeft gekregen. Hiermee realiseert MPC een maximaal haalbare mate van privacy en vertrouwelijkheid; alleen de uitkomst van de analyse wordt onthuld. Deze techniek is uitermate geschikt om databases ‘verticaal’ te koppelen. Dat betekent dat je voor eenzelfde groep



Daan Knoors

## KOPPELING DATA

mensen uit verschillende bronnen zoveel mogelijk verschillende variabelen bij elkaar zoekt. Dus naast medische variabelen bijvoorbeeld ook ziekteverzuim, inkomen, verzekeringen, en noem maar op. Zo kun je een veel breder beeld krijgen van bijvoorbeeld de gevolgen van een bepaalde behandeling bij

“De uitkomst van die berekeningen worden alleen ontsleuteld voor degene die daarvoor volgens het vooraf afgesproken protocol toestemming heeft gekregen”

THOMAS ROOIJAKKERS

kanker. Zonder dat de onderzoeker daarvoor op het niveau van de individuele mensen die in de analyses betrokken waren inzicht hebben gehad in persoonlijke gegevens.”

Knoors: “Het mooie van deze technieken is ook dat alleen de vooraf afgesproken variabelen van de patiënten beschikbaar komen voor onderzoek. Patiënten hoeven dus niet bang te zijn dat de onderzoekers kunnen grasduinen in allerlei andere persoonlijke gegevens. Dat laatste is wel mogelijk als je op de klassieke manier alle gegevens van de patiënten in een grote database bij elkaar stopt. En als een

patiënt bezwaar heeft tegen bijvoorbeeld opname van bepaalde gegevens in een landelijk register, hoeft deze zich maar tot één instantie te wenden, namelijk de beheerder van de oorspronkelijke data. Geen andere instantie heeft immers de data ontvangen.”

#### Nog in ontwikkeling

“Deze technieken zullen niet alleen de mogelijkheden voor onderzoek verruimen”, verwacht Peters. “Ze zullen er waarschijnlijk ook aan bijdragen dat zowel patiënten als allerlei instanties eerder geneigd zijn gegevens ter beschikking te stellen voor onderzoek. Als je patiënten uitlegt dat hun gegevens worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek zonder dat ze daadwerkelijk met anderen gedeeld worden, is dat waarschijnlijk geruststellend voor de patiënt. En die hoeft ook alleen een *informed consent* te geven aan de beheerder van de data. Ook allerlei instanties zullen eerder bereid zijn data ter beschikking te stellen als ze weten dat die niet gedeeld worden en dat de privacy van de personen die het betreft gewaarborgd is.”

Knoors: “De technieken zijn nog steeds in ontwikkeling. In 2020 hebben we met succes een algoritme gebruikt om de overleving bij mondholtekanker in Nederland en Taiwan te vergelijken zonder patiëntendata uit te wisselen. Het is nu zaak met meer van dergelijke voorbeelden te laten zien dat we met deze technieken onderzoeksvragen kunnen beant-



Thomas Rooijackers

(foto: © Jos van der Worp)

woorden die voorheen niet te beantwoorden waren of alleen na het nemen van tal van privacyhobbels. En dat dit inzichten oplevert die uiteindelijk de patiënt ten goede komen.”

LANCELOT is deels gefinancierd door de PPS-toeslag voor Onderzoek en Innovatie van het ministerie van Economische Zaken en Klimaat.



# 5

jaar  
CDK4/6i  
in Nederland

## VERTROUWEN OP

# KRACHT, KENNIS EN ERVARING

**Effectief met behoud van kwaliteit van leven**  
Bewezen in RCT's uit het PALOMA-programma, bevestigd in real world studies<sup>1-10</sup>

**Eenvoudig toepasbaar in de dagelijkse praktijk**  
Beheersbaar bijwerkingenprofiel en beperkte monitoring<sup>1-5,11-15</sup>

**Ondersteuning bij vorm geven aan het leven met mBC**  
Programma's die de patiënt helpen bij thema's als seksualiteit, vermoeidheid en werk

De meest voorkomende bijwerkingen waren neutropenie en leukopenie.<sup>1</sup>

IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker:  
 • in combinatie met een aromataseremmer  
 • in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die al endocriene therapie hebben ondergaan  
 Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de endocriene therapie te worden gecombineerd met een LHRH-agonist

**Referenties:** 1. Palbociclib Samenvatting van Productkenmerken. 2. Finn RS, et al. NEJM 2016;375(20):1925-1936. 3. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol 2016;17(4):425-439. 4. Rugo HS, et al. Breast Cancer Res Treat 2018; https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4. 5. Turner NC, et al. N Engl J Med 2018;379:1926-1936. 6. DeMichele A, et al. Breast Cancer Res. 2021;23:37. https://doi.org/10.1186/s13058-021-01409-8. Epub. 7. Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019;43:22-27. 8. Waller J, et al. J Glob Oncol. 2019;5:JGO1800239. 9. Mycock K, et al. Curr Oncol. 2021;28(1):678-688. 10. Richardson D, et al. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jan 11. https://doi.org/10.1007/s10549-020-06082-7. Epub. 11. Johnson SM, et al. J Clin Invest. 2010;120:2528-2536. 12. Hu W, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(8):2000-2008. 13. Rugo HS, et al. Ann Oncol 2019;29(4):888-894. 14. Verma S, et al. Oncologist 2016;21:1165-1175. 15. Ismail RK, et al. The Breast 2021;60:263-271.



PP-IBR-NLD-0596

**IBRANCE**  
palbociclib

**Voor patiënten met HR+/HER2-  
borstkanker met een hoog  
risico op terugkeer van de  
ziekte in de adjuvante fase of  
een slechtere prognose in  
de gemetastaseerde fase  
van de ziekte**

**VERZENIOS IS DE  
EERSTE EN ENIGE  
CDK4/6 REMMER  
GOEDGEKEURD VOOR  
DE ADJUVANTE  
BEHANDELING VAN  
BORSTKANKER<sup>1-3</sup>**



Scan de QR-code voor  
meer informatie over  
deze nieuwe indicatie

**Zeer vaak voorkomende (≥1/10) bijwerkingen zijn:** infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie, verminderde eetlust, hoofdpijn, dysgeusie, duizeligheid, diarree, braken, misselijkheid, stomatitis, alopecia, pruritus, huiduitslag, vermoeidheid, koorts, verhoogde ALAT of ASAT. Zie voor aanbevolen dosisaanpassingen de Samenvatting van de Productkenmerken.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [NL-MIS@LILLY.COM](mailto:NL-MIS@LILLY.COM)

1. Verzenios Summary of Product Characteristics. Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands. 2022. <p3/Sec4.1/para1.2; p14/Sec5.1/para1/n 1-2; p15/Fig1/Table10; p16/para1>. 2. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [published online ahead of print, January 15, 2021]. *Lancet Oncol*. doi:10.10160/S1470-2045(20)30757-9. <p6/col2/para2/n18-21/para3/n1-21; p7/col2/para1/n1-5>. 3. A trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer (NATALEE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>. Accessed February 12, 2021. <p2/study description; p3/completion date>.

Voor de verkorte samenvatting van de productkenmerken, zie elders in deze uitgave.

PP-AL-NL-0462

DARWIN EU®

# DARWIN EU® brengt gezondheidsgegevens uit de hele EU binnen handbereik

DR. MARTEN DOOPER | WETENSCHAPSJOURNALIST

**DARWIN EU® is een nieuw Europees initiatief met als doel grote hoeveelheden real-worlddata, verspreid over tal van databases in de Europese Unie, toegankelijk te maken voor de EMA. Het Erasmus MC te Rotterdam is aangewezen als coördinatiecentrum van DARWIN EU®, waarover prof. dr. ir. Peter Rijnbeek de leiding heeft.**

Iedere onderzoeker weet het: aan de uitkomst van één meting kun je nog niet al te veel waarde hechten. Neem het weer: wil je weten hoeveel regen er in Nederland op een bepaalde dag valt, dan moet je verder kijken dan alleen De Bilt. Immers, hoe meer meetpunten, des te nauwkeuriger - en bovendien fijnmaziger - het beeld. Zo is het ook in de gezondheidszorg: de kennis over een onderwerp (bijvoorbeeld de bijwerkingen van COVID-19-vaccins) wordt nauwkeuriger en betrouwbaarder naarmate je beschikt over meer (betrouwbare) data die er betrekking op hebben. "Dat is dan ook precies het doel van DARWIN EU®", vertelt Peter Rijnbeek, hoofd van de afdeling Medische Infor-

matie van het Erasmus MC. "Het toegankelijk maken van zoveel mogelijk gezondheidsgegevens in de EU voor analyses van de EMA. Deze analyses zullen bijdragen aan verdere verbetering van de gezondheidszorg. Bijvoorbeeld doordat ze meer inzicht geven in de incidentie, prevalentie en/of spreiding van een bepaalde aandoening in de EU, over de effectiviteit van een bepaalde behandeling bij een bepaalde subcategorie patiënten, of over de incidentie van een bijwerking van een medicijn. Door bij het beantwoorden van dergelijke - en vele andere - vragen uit te gaan van zoveel mogelijk relevante data van verschillende landen, krijg je het meest nauwkeurige en betrouwbare antwoord."

## Coördinatiecentrum

Het opzetten van DARWIN EU®, een acroniem van Data Analysis and Real World Interrogation Network EU, komt natuurlijk niet uit de lucht vallen. Het was een van de (tien) aanbevelingen die de HMA/EMA Big Data Steering Group vorig jaar deed aan de EMA om bij haar

centrum van DARWIN EU®, heeft de EMA enkele maanden geleden het Erasmus MC aangewezen met Rijnbeek als *executive director*. "Het is de bedoeling dat we de komende jaren vanuit het coördinatiecentrum de infrastructuur voor DARWIN EU® gaan opzetten en aansluitend het gebruik ervan blijven coördineren. Dat laatste houdt in dat de EMA de onderzoeksvragen aan ons voorlegt, waarna wij onderzoeken welke van de DARWIN EU®-databases geschikt zijn om de vraag van de EMA te kunnen beantwoorden. Vervolgens ontwikkelen we het algoritme waarmee de databases worden bevraagd, sturen we het algoritme naar de deelnemende databases en verzamelen we de resultaten. Dat antwoord gaat ten slotte, samen met de relevante geaggregeerde data, in een rapport naar de EMA."

## Lokale data transformeren

Rijnbeek zei het al, een belangrijke randvoorwaarde voor het gebruik van data uit allerlei bronnen is het in acht nemen van de privacy-

privacy is gewaarborgd." [zie ook het artikel over LANCELOT op pagina 4, red]

Een andere randvoorwaarde voor een soepel functioneren van DARWIN EU® is dat de data in alle databases op een gestandaardiseerde manier zijn opgeslagen, vertelt Rijnbeek. "Om dezelfde analysetools te kunnen gebruiken op verschillende databases, zullen deze databases een standaardstructuur moeten hebben en gebruik moeten maken van standaardterminologieën. De gegevens van de databases zullen daarom voor gebruik binnen DARWIN EU® automatisch worden getransformeerd naar het OMOP Common Data Model. Dat betekent dat alleen databases waarmee dit mogelijk is aan het DARWIN EU®-netwerk kunnen worden gekoppeld en desgewenst bevraagd kunnen worden. Dat betekent in de praktijk overigens dat er in sommige EU-landen nog flinke stappen gemaakt moeten worden in de manier waarop patiëntendata worden vastgelegd."

## Brede impact op gezondheidszorg

Trouwens over 'automatisch' gesproken, het is dus niet zo dat instellingen en organisaties die meedoen aan DARWIN EU® straks volautomatisch en continu een stroom van data aanleveren, benadrukt Rijnbeek. "De dataverzameling en analyse loopt zeker niet continu en stilletjes op de achtergrond mee. Er is dan ook geen continue verbinding met de deelnemende databases. Per onderzoeksvraag zullen we toestemming vragen voor het gebruik van de data en alle resultaten zullen eerst geaccordeerd moeten worden voordat deze gedeeld kunnen worden."

Als DARWIN EU® eenmaal volledig operationeel is, wordt het voor de EMA mogelijk op een tot nu ongekende schaal analyses uit te voeren, schetst Rijnbeek de vooruitzichten. "DARWIN EU® en de analyses die daaruit voortkomen zullen een brede en positieve impact hebben op de gezondheidszorg. Zo kan

“DARWIN EU® en de analyses die daaruit voortkomen zullen een brede en positieve impact hebben op de gezondheidszorg”



Peter Rijnbeek

er bijvoorbeeld zodra een medicijn op de markt is sneller inzicht worden verkregen in het daadwerkelijke gebruik ervan en in de effectiviteit en de veiligheid ervan in de dagelijkse praktijk. Uitkomsten van die analyses kunnen vervolgens bijvoorbeeld aanleiding geven tot het aanpassen van de bijsluiters van een medicijn. Ook wordt het gemakkelijker om te monitoren of adviezen van de EMA over medicijnen correct worden opgevolgd. Daarnaast maakt DARWIN EU® het mogelijk een beter inzicht te krijgen in de prevalentie en regionale spreiding van specifieke aandoeningen, wat vervolgens het opzetten en uitvoeren van studies met nieuwe medicijnen ten goede kan komen." ■

## Technische infrastructuur

Analyses baseren op veel data zou in de gezondheidssector geen probleem moeten zijn. Gezondheidsgegevens worden immers dagelijks in grote hoeveelheden vastgelegd. Het probleem in de praktijk bij het gebruik ervan voor bovengenoemde analyses is echter dat die enorme berg relevante data verspreid is over talloze databases. Databases die bovendien niet allemaal op dezelfde wijze zijn gestructureerd en vaak ook nog verschillende terminologieën gebruiken. Bijvoorbeeld het EPD van ziekenhuizen en eerstelijns- of andere zorgorganisaties, databases van zorgverzekeraars, databases van overheidsinstellingen, enzovoort. Rijnbeek: "Het doel van DARWIN EU® is een technische infrastructuur te ontwikkelen die al

werk meer en beter gebruik te maken van *big data*. "Naast gegevens uit klinische studies is het voor de EMA ook heel belangrijk om te beschikken over betrouwbare, observationele real-worlddata. Niet alleen om de vinger aan de pols te kunnen houden bij medicijnen die al op de markt zijn - bijvoorbeeld de mate van het gebruik ervan, het optreden van bijwerkingen of de effectiviteit in de dagelijkse praktijk -, maar ook om inzicht te krijgen in bijvoorbeeld de omvang van bepaalde patiëntenpopulaties, toegepaste behandelstrategieën of *unmet needs*."

Als spin in het web, oftewel het coördinatie-

wetgeving. "Om die reden zullen de data die voor een bepaalde analyse nodig zijn dan ook niet naar een centrale database worden gekopieerd. DARWIN EU® werkt met *federated data access*, een methode waarbij de data op hun oorspronkelijke plaats blijven. De vraagstelling komt via de digitale infrastructuur naar de data toe in plaats van andersom. Alleen de uitkomsten van analyses van de lokale data, een vooraf vastgesteld aantal parameters binnen die database, komen centraal bijeen. De uitkomsten van die lokale analyses zijn niet meer herleidbaar tot individuen, waarmee de

“We hebben de afgelopen jaren veel bereikt door het standaardiseren van gezondheidsdata in Europa”

## OVARIUMCARCINOOM

# Tumor-First: landelijke implementatie van genetische tumordiagnostiek bij ovariumcarcinoom

DR. MARINUS LOBBEZOO | WETENSCHAPSJOURNALIST

Sinds augustus 2020 loopt een door KWF Kankerbestrijding ondersteund project onder de naam *Tumor-First*. Het doel ervan is landelijke implementatie van genetisch onderzoek van tumorweefsel bij alle patiënten met ovariumcarcinoom. Prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge, internist-oncogeneticus, en dr. Joanne de Hullu, gynaecologisch oncoloog, beiden in het Radboudumc te Nijmegen, vertellen wat het belang van dit project is voor de zorg voor patiënten met ovariumcarcinoom.

Nicoline Hoogerbrugge en Joanne de Hullu werken binnen *Tumor-First* in een multidisciplinair team samen met prof. dr. Marian Mourits, gynaecologisch oncoloog in het UMC Groningen, prof. dr. Margreet Ausems, klinisch geneticus in het UMC Utrecht, prof. dr. Marjolijn Ligtenberg, moleculair geneticus in het Radboudumc, en dr. Tjalling Bosse, patholoog in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, om een breed landelijk draagvlak voor de implementatie van het nieuwe concept te garanderen.

## BRCA1/2-mutaties centraal

De aanleiding voor het opzetten van *Tumor-First* was dat de kans op een erfelijke oorzaak van ovariumcarcinoom hoog is (ongeveer 10%) en de belangrijke rol hierin van mutaties in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen. Hoogerbrugge: "De kans op een genetische oorzaak is zo hoog dat iedere patiënte - oud of jong - erfelijkheidsonderzoek aangeboden zou moeten krijgen. Historisch werden patiënten met ovariumcarcinoom eerst verwezen naar de klinisch geneticus voor een erfelijkheidsonderzoek door middel van DNA-analyse in het bloed. Toen de PARP-remmers zich aandienen, bleken deze het best te werken bij patiënten met een *BRCA1/2*-mutatie in de kiembaan of het tumorweefsel. Logischerwijs vroeg de internist-

oncoloog dus ook naar deze mutaties in het tumorweefsel om in te kunnen schatten wat er van PARP-inhibitie verwacht kon worden. Omdat deze benadering dubbel werk opleverde, ontstond het idee om de volgorde van de DNA-tests om te keren en was het project geboren."

## Werkwijze

Het project houdt in dat iedere patiënt met ovariumcarcinoom begint met een tumor-DNA-test in plaats van een bloedtest (zie

“Alle centra die zich in Nederland met ovariumcarcinoom bezighouden, zijn aangesloten”

NICOLINE HOOGERBRUGGE

*Figuur 1*). Deze werkwijze sluit aan bij de aanbevelingen die voortkwamen uit een systematische review uit 2016.<sup>1</sup> Hoogerbrugge: "Een groot voordeel van een tumortest aan het begin van het behandeltraject is dat de internist-oncoloog ruim voor het keuzemoment om PARP-inhibitie in te zetten alle hiervoor benodigde gegevens heeft."

De gynaecologisch oncoloog informeert, voorafgaand aan de operatie, de patiënte over de

tumor-DNA-test. De patholoog vraagt vervolgens de tumor-DNA-test aan bij het moleculaire laboratorium, tenzij de patiënte bezwaar heeft (*opt-out*). De DNA-analyse richt zich op *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* en *BRIP1*. Dit zijn de genen die, indien gemuteerd, gelinkt zijn aan een erfelijk verhoogd risico op ovariumcarcinoom. *BRCA1/2*-mutaties zijn hiervan verreweg de meest voorkomende.

test, getest te worden op kiembaanmutaties is met bijna 90% hoog.<sup>2</sup> Hoogerbrugge: "Het kan immers gevolgen hebben voor de patiënte zelf - bijvoorbeeld een verhoogd risico op borstkanker - en haar familieleden. Mensen die van een bloedtest afzien, hebben vaak geen familieleden voor wie deze informatie relevant is." De aanpak in *Tumor-First* betekent volgens Hoogerbrugge dat 80% van de patiënten niet



Joanne de Hullu

(foto: © Dick Johan van Spronsen)

Hoogerbrugge en De Hullu kunnen niet genoeg benadrukken dat er hoge eisen gesteld worden aan de kwaliteit van de tumor-DNA-analyse en dat alle centra aan dezelfde kwaliteitscriteria moeten voldoen: "We willen met de grootst mogelijke waarschijnlijkheid voorkomen dat we iets missen; je kunt je op dit punt absoluut geen fouten permitteren. Het tumoronderzoek moet daarom aan dezelfde technische en interpretatie-eisen voldoen als het bloedonderzoek. Het mag alleen gedaan worden door pathologielaboratoria die op dagelijkse basis samenwerken met genetische laboratoria, op dit moment alle universitaire medische centra (umc's) en het Antoni van Leeuwenhoek."

## Bloedtest alleen na positieve tumortest

Pas als in het tumor-DNA een *BRCA1/2*-mutatie of een andere relevante mutatie gevonden is, wordt de patiënte doorverwezen naar de klinisch geneticus en kan, als de patiënte daarvoor kiest, het bloed getest worden op kiembaanmutaties. De kans op een kiembaanmutatie ligt rond 50% als in het tumor-DNA een *BRCA1/2*-mutatie is gevonden. De bereidheid onder patiënten om, na een positieve tumor-

naar de klinisch geneticus verwezen hoeft te worden, wat een enorme verbetering van de efficiëntie en een flinke kostenbesparing met zich meebrengt. Een formele kosteneffectiviteitsanalyse is in uitvoering en zal te zijner tijd gepubliceerd worden. De Hullu vult aan:

“Deze manier van werken betekent dat iedere patiënt over de hele breedte van de samenleving dezelfde zorg krijgt”

JOANNE DE HULLU

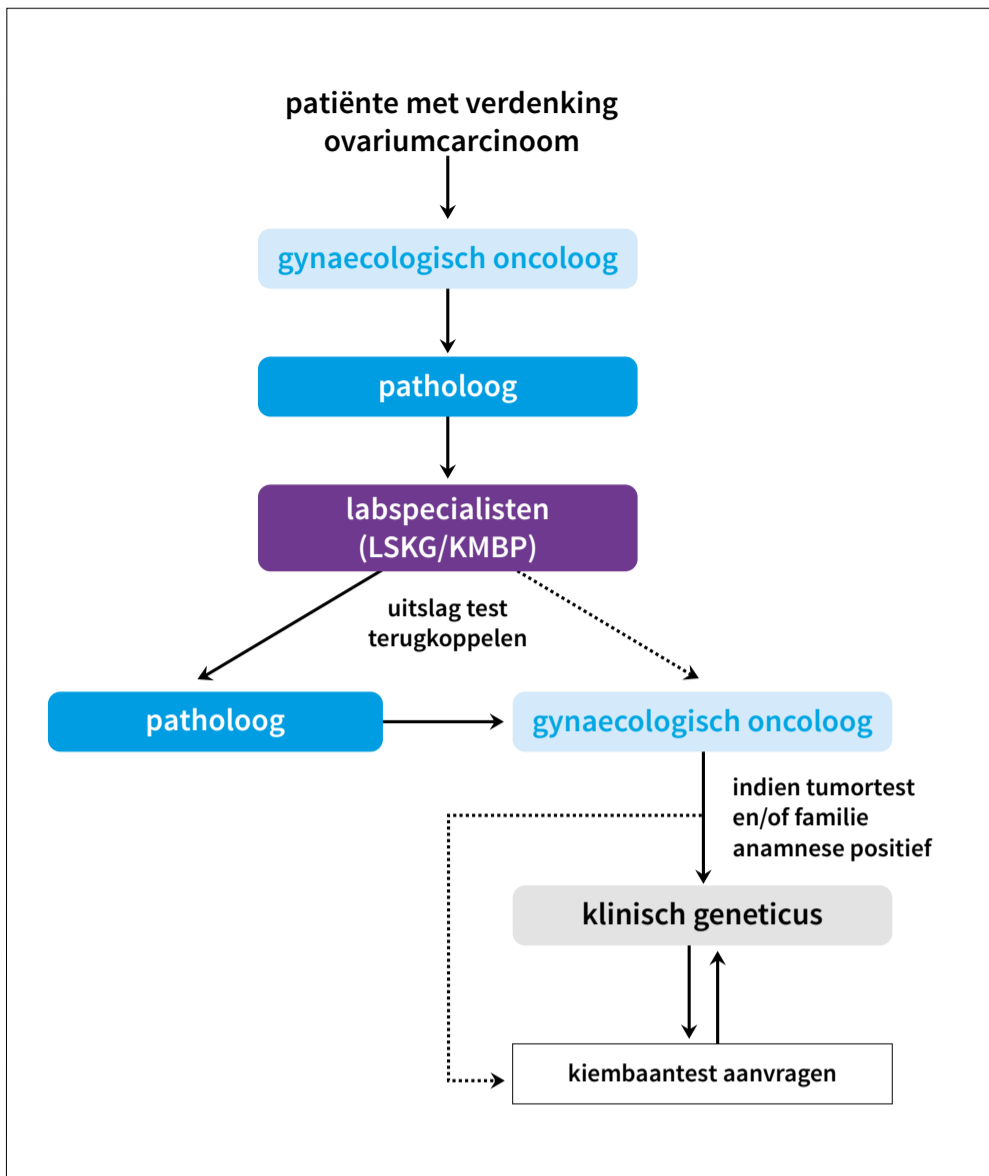
"Deze manier van werken betekent dat iedere patiënt over de hele breedte van de samenleving dezelfde zorg krijgt, onafhankelijk van opleidingsniveau of sociaal-economische status. Het hebben van een ovariumcarcinoom is het enige criterium om dit traject in te gaan." Ook verwijzingscriteria als leeftijd en familieanamnese, waarbij een aanzienlijk deel van de draagsters van een *BRCA1/2*-mutatie gemist wordt, spelen geen rol bij het aanvragen van de tumor-DNA-test.



Nicoline Hoogerbrugge



## OVARIUMCARCINOOM



Figuur 1. Flowdiagram van Tumor-First.

## Website en toolbox

Hoogerbrugge en De Hullu zijn trots op de Tumor-First-website ([www.tumorfirst.nl](http://www.tumorfirst.nl)) die informatie geeft over het project en vooral op de uitgebreide toolbox op de website met veel informatiemateriaal en hulpmiddelen voor degenen die de werkwijze (gaan) gebruiken. Naast tools die voor alle betrokkenen relevant zijn, zijn er onderdelen die specifiek bedoeld zijn voor gynaecologen en voor pathologen en laboratoriumspecialisten. Verschillende tools

“We kunnen niet genoeg benadrukken dat er hoge eisen gesteld worden aan de kwaliteit van de tumor-DNA-analyse”

JOANNE DE HULLU

kunnen gebruikt worden bij het informeren van patiënten. De Hullu wijst in dit verband op een video op de website waarin een patiënte op een heldere manier vertelt over haar positieve ervaring met Tumor-First en de implicaties van haar deelname voor haarzelf en haar familieleden.

## Onszelf overbodig maken

Tumor-First is inmiddels twee jaar onderweg. In die twee jaar is veel bereikt, aldus Hoogerbrugge: “Het belangrijkste is dat alle

centra die zich in Nederland met ovariumcarcinoom bezighouden, dus alle umc's en de regionale ziekenhuizen in hun adherentiegebied, zijn aangesloten; niet alle centra zijn echter even ver met de implementatie. De Hullu vult aan: “We zijn blij met de multidisciplinaire samenwerking die gerealiseerd is. Dat was best een uitdaging, omdat er allerlei historische netwerken waren, bijvoorbeeld van gynaecologisch oncologen, pathologen en genetici die niet allemaal synchroon liepen. Die hebben we moeten stroomlijnen om te komen waar we nu staan.”

Het uiteindelijke doel dat Hoogerbrugge en De Hullu voor ogen hebben, is zichzelf overbodig maken: “Zorgen dat het loopt als een trein met dezelfde stappen en dezelfde kwaliteitscriteria, ook als wij ons er niet meer mee bemoeien.” Een van de manieren om dit te bereiken is om de werkwijze een plaats te geven in de richtlijn *Ovariumcarcinoom*. Dat gebeurt in de eerstvolgende update, die elk moment kan verschijnen. Daarnaast spannen Hoogerbrugge, De Hullu en het projectteam zich continu in om het Tumor-First-concept onder de aandacht te brengen en te houden bij de doelgroepen. ■

## REFERENTIES

1. Arts-de Jong M, et al. Eur J Cancer 2016;61:137-45.
2. Vos JR, et al. J Natl Cancer Inst 2020;112:161-9.

## MAMMACARCINOOM

# Finale resultaten van grootschalige Nederlandse studie met adjuvant ibandronaat bij vroege borstkanker

DR. MARINUS LOBBEZOO | WETENSCHAPSJOURNALIST

Afgelopen april zijn de definitieve resultaten van de TEAM-IIB-studie, een BOOG-studie, gepubliceerd in de *Journal of Clinical Oncology*. In deze volledig Nederlandse studie, die in 2007 van start ging, is de toevoeging van ibandronaat aan adjuvante endocriene therapie (ET) bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker in stadium I-III onderzocht.

De meeste afstandsmetastasen bij borstkanker treden op in de botten. In onderzoek voorafgaand aan TEAM-IIB waren er aanwijzingen dat bisfosfonaten in de adjuvante behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen een bescheiden therapeutisch voordeel kunnen opleveren. Ibandronaat behoort tot de groep van de stikstofbevattende bisfosfonaten, waarvan tot dan toe onduidelijk was of ze effectief kunnen zijn in deze setting. In de TEAM-IIB-studie is daarom de toevoeging van ibandronaat aan adjuvante ET onderzocht bij postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker en een indicatie voor ET.<sup>1</sup>

## Studieontwerp

De studie is opgezet als een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase 3-studie waarin patiënten, na voltooiing van de chirurgie, ge-

randomiseerd werden tussen vijf jaar ET met of zonder drie jaar ibandronaat. De behandeling met ibandronaat, 50 mg eenmaal daags, werd gelijktijdig met de ET gestart. De primaire uitkomstmaat was ziektevrije overleving (DFS), bepaald in de *intention-to-treat*-populatie. De studie ging in 2007 van start met uiteindelijke deelname vanuit 37 Nederlandse centra. Tussen februari 2007 en mei 2014 werden 1.116 patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen beide armen.

## Tussentijdse resultaten leken gunstig

Het onderzoeksteam onder leiding van prof. dr. Cock van de Velde (Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden) en prof. dr. Sabine Linn (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) rapporteerde tijdens het San Antonio Breast Cancer Symposium in 2016 tussentijdse, gunstig uitziende resultaten na een mediane follow-up

van 4,6 jaar. Op dat moment bedroeg de driejaars-DFS in de ibandronaatarm 94,3% versus 90,8% in de controlearm, overeenkomend met een statistisch niet-significante verbetering van de DFS (HR 0,84). Botmetastasen waren tot op dat moment gerapporteerd bij 1,6% en 4,6% van de patiënten in respectievelijk de ibandronaat- en de controlearm.<sup>2</sup>

## Geen significante DFS-winst, meer bijwerkingen

De nu gepubliceerde definitieve resultaten na een mediane follow-up van 8,5 jaar laten een niet-significant verschil in DFS zien tussen de ibandronaat- en de controlearm (HR 0,97;  $p=0,811$ ). Er was, net als voor de driejaars-DFS, een numeriek verschil in het voordeel van ibandronaat voor de vijfjaars-DFS, nu 89% versus 86%.

De toevoeging van ibandronaat aan adjuvante ET ging gepaard met significant meer bijwerkingen, in het bijzonder gastro-intestinale effecten, voornamelijk dyspepsie: 16% versus 10% ( $p<0,003$ ). Van de patiënten in de ibandronaatarm stopte 17% voortijdig met het gebruik van ibandronaat. Elf patiënten in de ibandronaatarm ontwikkelden botnecrose van de kaak.

## Geen uitsluitel over keuze bisfosfonaat

Hoewel ET + ibandronaat een iets betere DFS liet zien met minder metastasen in de botten dan ET alleen, levert de TEAM-IIB-studie overall geen aanwijzingen voor een therapeutisch voordeel voor ibandronaat. De vraag welk type bisfosfonaat, welke dosering, welk schema en welke behandelduur dan wel gebruikt kunnen worden en bij welk subtype postmenopauzale vrouwen blijft vooralsnog onbeantwoord.

Ondanks de negatieve resultaten zijn de onderzoekers van TEAM-IIB en de BOOG trots op de opzet en uitvoering van deze grootschalige, langlopende studie met uitsluitend Nederlandse inbreng. De studie heeft antwoord gegeven op een vraag die tot het moment van deze publicatie onbeantwoord was: vermindert een oraal stikstofbevattend bisfosfonaat in hoge dosering het risico op terugkeer van borstkanker? ■

## REFERENTIES

1. Vliek SB, et al. J Clin Oncol 2022 Apr 20. DOI: 10.1200/JCO.21.00311
2. Vliek SB, et al. SABCS 2016; abstr. S6-02.

## MAMMACARCINOOM

# COSMO-studie breekt met conventionele benadering van oligoprogressie bij gemetastaseerde borstkanker

DR. MARINUS LOBBEZOO | WETENSCHAPSJOURNALIST

Nederlandse onderzoekers willen in de COSMO-studie laten zien dat switchen naar een volgende behandellijn bij progressie van gemetastaseerde borstkanker niet altijd meteen nodig is. Bij progressie van slechts één of twee metastasen (oligoprogressie) proberen ze met lokale ablatieve therapie en voortzetting van de eerder ingezette systemische behandeling de ziekte langer onder controle te houden. Drs. Tessa Steenbruggen en drs. Annemarie Almekinders, beiden arts-onderzoeker bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam, zijn direct betrokken bij het onderzoek, dat onder leiding staat van prof. dr. Gabe Sonke.

De tot nu toe gebruikelijke manier van behandelen van gemetastaseerde borstkanker (mBC) is om bij tumorprogressie te switchen naar een andere vorm van systemische therapie. Omdat tumoren uiteindelijk resistent worden tegen elke vorm van systemische behandeling, is het zaak zo zuinig mogelijk met de beschikbare opties om te springen om zo lang mogelijk te kunnen profiteren van de beschikbare behandelingen. In dit licht moet de COSMO-studie gezien worden, die binnenkort van start gaat.

## Oligoprogressie

Tessa Steenbruggen geeft de overwegingen van de onderzoekers bij het opzetten van de studie: "Bij progressie van mBC zien we met enige regelmaat dat niet alle metastasen progressief zijn, maar slechts één of twee, terwijl de overige metastasen stabiel of in verdergaande remissie blijven onder de ingezette systemische behandeling. We noemen dit oligoprogressie. De oorzaak ervan is tumor-

“Bij progressie van mBC zien we met enige regelmaat dat niet alle metastasen progressief zijn, maar slechts één of twee”

TESSA STEENBRUGGEN

heterogeniteit, waardoor sommige klonen kunnen ontsnappen aan de controle van de ingestelde systemische antitumorbehandeling en andere niet. Met de moderne beeldvormende technieken kunnen we tegenwoordig steeds beter aberrante metastasen identificeren. Als deze toegankelijk zijn voor lokaal ablatieve therapie (LAT) door middel van bijvoorbeeld resectie of stereotactische radiotherapie, is het jammer om dan al te switchen naar een volgende lijn systemische behandeling. Wij vinden het de moeite waard dan te proberen de progressieve laesie(s) lokaal ablatief te behandelen, terwijl we de rest van de laesies onder controle houden met de bestaande systemische behandeling.”

## Aansluiting bij dagelijkse praktijk

Bovenstaande gedachtegang is terug te zien in het stroomdiagram van de COSMO-studie

(zie Figuur 1). De belangrijkste inclusiecriteria zijn het hebben van één of twee progressieve laesies tijdens eerste- of tweedelijnsbehandeling voor mBC en minimaal zes maanden ten minste stabiele ziekte met de huidige systemische behandeling. Annemarie Almekinders preciseert: "De lokalisatie van de progressieve metastasen is op zich niet bepalend voor de mogelijkheid om aan de COSMO-studie mee te kunnen doen. De betreffende metastasen moeten wel op een veilige manier toegankelijk zijn voor LAT. Ook hersenmetastasen zijn

kade zijn allemaal toegestaan. Een vereiste is wel dat de bestaande systemische therapie zich in principe leent om langer voortgezet te worden, dit ter beoordeling van de behandelend oncoloog.

Steenbruggen legt uit wat de bedoeling is van de scan na een wachtperiode van zes weken na de eerste scan: "Deze tweede scan is bedoeld om oligoprogressie te bevestigen. We willen voorkomen dat een patiënt geïncludeerd wordt die bij de initiële screening aan de inclusiecriteria voldoet, maar bij wie binnen korte tijd alsnog meerdere metastasen progressief blijken te zijn. Zo'n patiënt heeft dan geen oligoprogressie, maar polyprogressie."

De COSMO-studie is uniek, omdat het de eerste studie is naar oligoprogressie bij borstkanker. Het behandelconcept zelf is niet helemaal nieuw; er zijn al studies gedaan bij verschillende andere tumortypen, in de vorm van retrospectieve analyses en een fase 2-studie bij niet-kleincellig longcarcinoom, die op mogelijk voordeel voor dit concept wijzen. Bovendien wordt het behandelconcept ook in Nederland

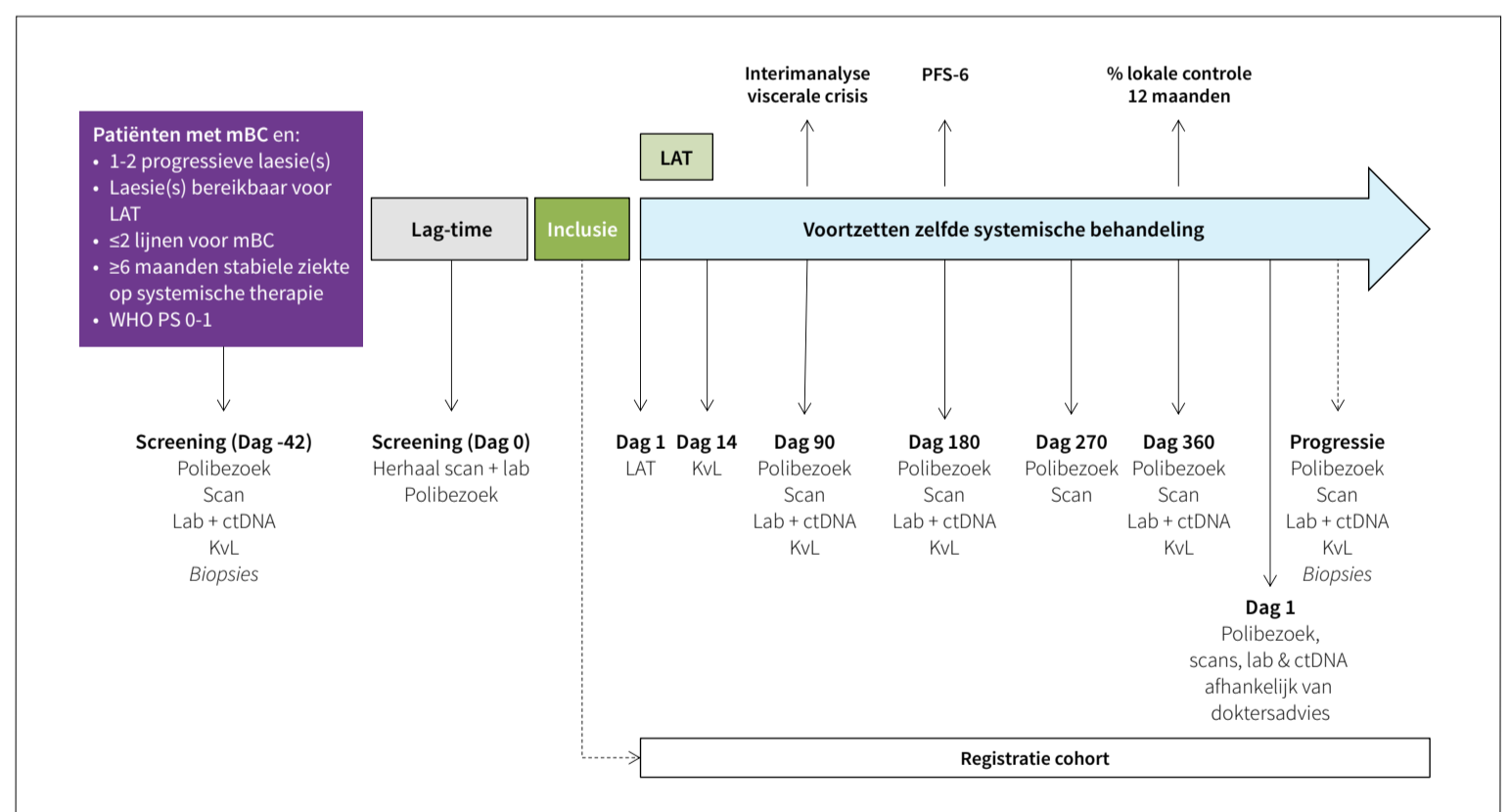
de geprotocolleerde LAT niet nog een andere tumorgerichte behandeling zijn gegeven en de patiënt moet nog altijd dezelfde systemische behandeling krijgen.

"Bij een PFS-6-percentage van minstens 40% noemen we de studie een succes. Als 25% of minder die PFS-6 haalt, vinden we dat onvoldoende winst. We hebben dan 118 patiënten nodig om een betrouwbare uitspraak te kunnen

“Bij een PFS-6-percentage van minstens 40% noemen we de studie een succes”

ANNEMARIE ALMEKINDERS

doen. Deze PFS-6-percentages zijn gebaseerd op wat we klinisch relevant vinden, niet zozeer op historische data. Je moet je realiseren dat eigenlijk iedere patiënt die na die zes maanden nog vrij is van progressie, winst is ten opzichte van de uitgangssituatie. Immers, op het moment van inclusie was iedere patiënt



Figuur 1. Stroomdiagram van de COSMO-studie. mBC=gemetastaseerde borstkanker, LAT=lokaal ablatieve therapie, PFS-6=zesmaands progressievrije overleving, KvL=kwiteit van leven.

niet à priori uitgesloten. Patiënten bij wie de primaire tumor nog in situ is, mogen ook meedoen, mits deze stabiel is en een andere laesie progressief is, of als de primaire tumor zelf de progressieve laesie is die met LAT behandelbaar is. Als het om een tweetal progressieve metastasen gaat, dienen deze zich in hetzelfde orgaan te bevinden.”

Het maakt voor deelname aan de COSMO-studie niet uit welke eerste- of tweedelijnsbehandeling de patiënt krijgt op het moment dat de oligoprogressie zich manifesteert; endocriene therapie, doelgerichte therapie, chemotherapie en immuuncheckpointblok-

al regelmatig buiten de richtlijn toegepast bij borstkanker. Veel internist-oncologen zijn enthousiast, mede omdat het goed aansluit bij de dagelijkse praktijk.

## Zesmaands progressievrije overleving

Om te beoordelen of de behandelstrategie die de COSMO-studie volgt, succesvol is, kijken de onderzoekers in de eerste plaats naar het percentage patiënten dat zes maanden na inclusie en LAT (toegepast binnen veertien dagen na inclusie) vrij is van progressie volgens de RECIST-criteria (PFS-6). Er mag dan na

per definitie progressief en de theoretische PFS dus nul,” stelt Almekinders.

“We gaan de PFS-6 ook per moleculair subtype borstkanker analyseren: oestrogenreceptorpositief/HER2-negatief, HER2-positief en triple-negatief mBC. We verwachten onderlinge verschillen te vinden tussen deze subtypes wat betreft de primaire uitkomstmaat.”

## Resultaten verwacht in 2026

Steenbruggen en Almekinders verwachten dat de studie rond 1 juni van start kan gaan in het Antoni van Leeuwenhoek. Er is goedkeuring van de medisch-ethische toetsingscommissie en

## MAMMACARCINOOM

de studie is in meerdere BOOG-vergaderingen besproken, hoewel het geen BOOG-studie is. Het protocol is ook beoordeeld door de Patiëntenadviesgroep van de BOOG.

Afhankelijk van de eerste ervaringen kunnen wellicht op termijn andere centra aansluiten bij de studie; onder andere het Erasmus MC, Rotterdam, en het St. Antonius Ziekenhuis hebben interesse getoond. Daarbij zullen de onderzoekers zorgdragen voor een goede geografische spreiding. Klinische resultaten worden op zijn vroegst in 2026 verwacht. De onderzoekers gaan ook materiaal van metastasen verzamelen voor translationeel onderzoek. ■

Steenbruggen schreef het studieprotocol tijdens de Methods in Clinical Cancer Research-workshop 2019. De COSMO-studie wordt mede mogelijk gemaakt dankzij financiële steun van de Maarten van der Weijden Foundation.



Annemarie Almekinders en Tessa Steenbruggen

(foto: © André Jagt, Antoni van Leeuwenhoek)

## VROEGE DETECTIE

# Niet-invasieve prenatale test (NIPT) kan aanwijzing op maternale maligniteit aan het licht brengen

DR. MARINUS LOBBEZOO | WETENSCHAPSJOURNALIST

Een recent gepubliceerd artikel in de *Journal of Clinical Oncology* levert duidelijke aanwijzingen dat de niet-invasieve prenatale test (NIPT) bij een zeer klein aantal zwangere vrouwen een indicatie kan laten zien voor een nog niet bekende maligniteit.<sup>1</sup> Deze conclusie is gebaseerd op een analyse van data uit de Nederlandse TRIDENT-2-studie, een nationale implementatiestudie voor de NIPT bij zwangeren zonder verhoogd risico op foetale aneuploidie.

Bij de NIPT wordt celvrij DNA uit het bloed van de zwangere geanalyseerd op foetale aneuploidie voor de prenatale screening op Down-, Patau- en Edwards-syndroom en andere chromosomale afwijkingen. Daarnaast wordt in de NIPT incidenteel aneuploidie van andere chromosomen opgepikt in het maternale DNA, bijvoorbeeld in het DNA afkomstig van apoptotische of necrotische tumorcellen in het bloed van de zwangere. Vooral multiplere

chromosomale afwijkingen in dit DNA vormen een indicatie voor de aanwezigheid van maternale maligniteit.

## TRIDENT-2-studie

Een Nederlandse onderzoeksgroep, met deelname vanuit de academische ziekenhuizen, heeft nu een retrospectieve analyse uitgevoerd van vrouwen uit de TRIDENT-2-studie bij wie in een NIPT chromosomale afwijkingen

zijn ontdekt die indicatief kunnen zijn voor maligniteit. Het ging in deze analyse om vrouwen die vanwege zulke afwijkingen waren doorverwezen naar een klinisch geneticus, een internist-oncoloog en/of een -hematoloog. Deelnemers aan TRIDENT-2 konden kiezen welke uitkomsten van de NIPT ze wilden ontvangen: alleen voor chromosoom-13, -18 en -21 (gerichte NIPT) of voor alle autosomen (genoombrede NIPT).

## 53 verdenkingen op maligniteit

Tussen april 2017 en april 2020 - de eerste drie jaar van de TRIDENT-2 - zijn in totaal 231.896 NIPT-analyses uitgevoerd, waarbij in respectievelijk 27% en 73% van de gevallen de uitslagen van een gerichte dan wel een genoombrede analyse werden opgevraagd. In 53 gevallen (0,02%) werd op basis van een NIPT een verdenking op maligniteit geformuleerd, in vijftig gevallen op basis van een genoombrede analyse (0,03%) en in drie gevallen op basis van een gerichte NIPT (0,005%). In twee van de vijftig genoombrede gevallen was voor de zwangerschap al een myeloproliferatieve neoplasie gediagnosticeerd; deze werden daarom uitgesloten van verdere analyse.

## Bevestigde maligniteit

In achttien van de 53 gevallen met een verdenking op maligniteit, werd de aanwezigheid van een maligniteit bevestigd, in zestien van 48 gevallen na een genoombrede NIPT en twee van drie gevallen na een gerichte NIPT. Alle maligniteiten werden pathologisch bevestigd. Vooral de aanwezigheid van meerdere chromosomale afwijkingen volgens een genoombrede NIPT was voorspellend voor maligniteit (zestien van 23 gevallen; 69,9%). De gemiddelde leeftijd van de achttien patiënten met een bevestigde maligniteit was 35 jaar (spreiding 26-42 jaar).

## Verschillende tumortypen

De meeste bevestigde maligniteiten waren hematologisch van aard (n=12; 66,7%): klassieke Hodgkinlymfomen in stadium I, II of IV (n=7) en mediastinale B-cellymfomen in stadium I-III (n=4). Daarnaast werden vier gevallen van borstkanker in stadium II of IV, een coloncarcinoom in stadium IV, een primaire tumor onbekend en een geval van acute myeloïde leukemie bevestigd. Het datasupplement bij het artikel in de *Journal of Clinical Oncology* geeft details van de gevonden chromosomale abnormaliteiten voor elk van deze bevestigde gevallen van maligniteit.

## Oncologische evaluatie aanbevolen

De auteurs stellen dat dit *real-life* onderzoek belangrijke inzichten geeft in de zeer kleine groep zwangere vrouwen met een op NIPT gebaseerde verdenking op maligniteit. De kans op bevestiging van een maligniteit is voor hen aanzienlijk, vooral in het geval van multiplere chromosoomafwijkingen. De onderzoekers raden dan ook een uitgebreide oncologische evaluatie van deze vrouwen aan met behulp van *total-body-MRI* en hematologisch onderzoek. De vraag of vroege detectie van een maligniteit na een verdachte NIPT tot een betere klinische uitkomst leidt, kan niet beantwoord worden. Maar de angst en onzekerheid die een verdachte NIPT-uitkomst oproept, kunnen wel snel opgepakt worden en de wetenschap dat er sprake kan zijn van een maligniteit kan van belang zijn voor besluitvorming rondom het vervolg van de zwangerschap. ■

Meer informatie over de TRIDENT-studies is te vinden op <https://www.meerovernipt.nl/>

## REFERENTIE

1. Heesterbeek CJ, et al. *J Clin Oncol* 2022 Apr 8;JCO2102260. doi: 10.1200/JCO.21.02260

## KADER

# TRIDENT-studies

De TRIDENT-studies (Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing) onderzoeken de implementatie van de NIPT in de Nederlandse prenatale screening. De TRIDENT-2-studie richt zich op zowel implementatieaspecten als ook op het perspectief van de zwangere vrouw en haar partner. De studie heeft een vergunning in het kader van de wet op het bevolkingsonderzoek tot 1 april 2023. De door ZonMw en het ministerie van VWS mogelijk gemaakte TRIDENT-2-studie wordt uitgevoerd door het NIPT Consortium, waarin de acht Nederlandse umc's onder andere samenwerken met de beroepsorganisaties NVOG, KNOV, VKGN en VKGL, Erfocentrum, de VSOP, patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen, en de

Regionale Centra voor Prenatale Screening. De counselors prenatale screening in Nederland spelen een belangrijke rol in deze studie en zijn verantwoordelijk voor het begeleiden van de zwangere bij het maken van een geïnformeerde keuze. De voorlichting door de counselors aan zwangeren is uniform. Het RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek is verantwoordelijk voor het faciliteren van de TRIDENT-2-studie binnen de bestaande infrastructuur van de prenatale screening, het verzorgen van deskundigheidsbevordering samen met de regionale centra en het ontwikkelen van alle materialen voor zwangeren. In Nederland zijn er drie NIPT-laboratoria: in het Amsterdam UMC, Erasmus MC te Rotterdam en Maastricht UMC+.

ONCOVID!

# Data om te sturen op oncologische capaciteit

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

Toen de COVID-19-pandemie zich aandeed, moest al snel veel reguliere zorg worden uitgesteld, en kwam ook de continuïteit van de oncologische zorg in gevaar. Een initiatiefgroep uit de gelederen van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en SONCOS zette het OnCovid!-project op met als doel om de reguliere oncologische zorg in Nederland zo goed mogelijk doorgang te laten vinden.

Dat in het initiatief voor OnCovid! juist de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) een van de initiatiefnemers was, valt goed te begrijpen. “Het was de IC-capaciteit die als eerste te lijden kreeg onder de COVID-19-crisis”, vertelt prof. dr. Marcel Verheij, hoogleraar Radiotherapie (Radboudumc, Nijmegen) en voorzitter van SONCOS. “Dit betekende dat de zorg voor patiënten die voor hun kanker een operatie moesten ondergaan, onder druk kwam te staan. Heel veel ziekenhuiscapaciteit moest ineens voor COVID-zorg worden ingezet en bovendien dreigde een tekort aan beademingsapparatuur.”

“Implementatie van het systeem in de ziekenhuizen betekent dat de ziekenhuizen inzicht geven in de data over aantallen behandelingen”

ROB TOLLENAAR

Dat waren niet de enige problemen. De herverdeling van capaciteit en personeel die door de crisis noodzakelijk werd, zorgde voor een dreigend tekort aan personeel, verpleeg- en IC-bedden. Dit had directe gevolgen voor verschillende schakels in de oncologische zorgketen. Verder daalde het aantal kankerdiagnoses aanzienlijk in de eerste golf (voorjaar 2020) ten opzichte van dezelfde periode in het jaar daarvoor: ongeveer 20-25%, met de sterkste daling van 39% in week 18. In geval van huidtumoren was het aantal nieuwe diagnoses zelfs gedaald met meer dan de helft. Dit had deels te maken met het opschorten van bevolkingsonderzoeken, maar deels ook met het feit dat patiënten minder naar de huisarts gingen, waardoor het aantal verwijzingen naar het ziekenhuis daalde. “Meerdere problemen dienden zich dus tegelijk aan”, vervolgt Verheij. “Maar de zorg voor patiënten met kanker moest wel doorgang kunnen vinden, om de kwaliteit van deze patiëntenzorg te blijven waarborgen. Het was dus zaak dat we als ziekenhuizen gingen samenwerken om hierin continuïteit te kunnen bieden.”

## Maatregelenbibliotheek

Om die samenwerking effectief vorm te geven, namen de NVvH en SONCOS het initiatief tot oprichting van het OnCovid!-projectteam, in samenwerking met de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) en andere

partners (IKNL, ZorgDomein, PALGA, DHD, RIVM, DICA). Het team ontwikkelde een praktische capaciteitstool en een maatregelenbibliotheek om de continuïteit van de oncologische zorg in goede banen te leiden.

De maatregelenbibliotheek was er het eerst. Dit is een catalogus van maatregelen waarmee een capaciteitsreductie in de oncologische keten te beperken is. Deze bibliotheek, samengesteld uit een inventarisatie door medische professionals, is als groeiend bestand beschikbaar, inclusief een evaluatie van maatregelen die in de praktijk zijn toegepast. “Het uitgangspunt hiervoor is dat we naar maatregelen hebben gezocht om in de crisis de vraag naar oncologische zorg en het aanbod op elkaar af te stemmen”, zegt drs. Seher Makineli, arts-onderzoeker in het UMC Utrecht. “Eenzijds algemene maatregelen zoals patiëntconsulten telefonisch of via beeldbellen, anderzijds specifieke maatregelen. Radiotherapeutische behandelingschema's binnen wetenschappelijk verantwoorde grenzen inkorten bijvoorbeeld. Bij het vroege stadium van longkanker kiezen voor een niet-invasieve behandeling, om de OK-capaciteit minder te belasten. Behandelingen sequentieel geven in plaats van tegelijkertijd, om de toxiciteit te beperken. De neoadjuvante therapie naar voren halen om tijd te winnen voor het opereren.”

Door al deze opties in kaart te brengen in de maatregelenbibliotheek, staan ze paraat voor het moment dat de capaciteit in het gedrang komt tijdens een piek van de COVID-19-pandemie.

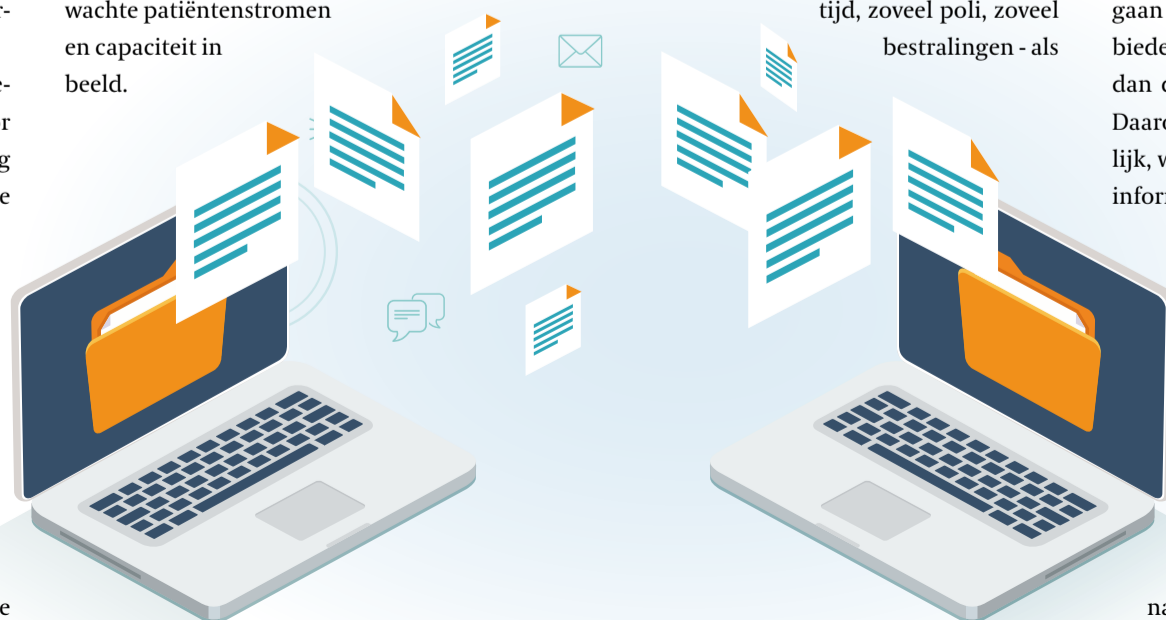
## Capaciteitstool

De capaciteitstool brengt alle beschikbare gegevens bij elkaar met actuele informatie van IKNL, PALGA, DICA, DHD, ZorgDomein, RIVM en de NZa. De tool brengt hiermee de verwachte patiëntenstromen en capaciteit in beeld.



Drs. Robert van Kooten, arts-onderzoeker in het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, vertelt: “De tool laat zien hoeveel polibezoeken, behandelingsessies en OK-capaciteit in de ziekenhuizen noodzakelijk zijn. Heeft het ene ziekenhuis onvoldoende capaciteit, dan kan het kijken of in andere ziekenhuizen in de regio op dat moment wel capaciteit beschikbaar is. We waren erop voorbereid dat het op enig moment écht spaak zou lopen, maar zover is het gelukkig nooit gekomen. Het feit dat de bevolkingsonderzoeken werden opgeschort en dat de ziekenhuizen minder verwijzingen vanuit de huisartsen kregen, heeft hierin een rol gespeeld.”

Het doel van deze capaciteitstool is duidelijk: regionale samenwerking faciliteren. Na de eerste golf van de COVID-19-crisis was het een uitdaging om de samenwerking die daarin was ontstaan te bestendigen. “Hoewel we de regionale oncologienetwerken kennen, is dit is toch wel een uitdaging”, erkent prof. dr. Rob Tollenaar, chirurgisch oncoloog in het LUMC en hoogleraar Heelkunde. “Elk ziekenhuis heeft zijn eigen uitdaging om de balans in het werk te herstellen, en we zien dat vooral personeel daarin de bottleneck is. Oncologie heeft gelukkig altijd hoog op de prioriteitenlijst gestaan, maar daar zit een einde aan. Ons model is bedacht om de last tussen de ziekenhuizen te verdelen. We brengen in beeld hoeveel op de ziekenhuizen afkomt - zoveel OK-tijd, zoveel poli, zoveel bestralingen - als



basis om een planning te kunnen maken. Het is dan aan de ziekenhuizen om de patiënten vervolgens zo snel mogelijk op de plek te brengen waar de capaciteit beschikbaar is.” De data zijn beschikbaar, vult Verheij in, dankzij de gezamenlijke inspanning van alle partijen die deze tot hun beschikking hebben. “De vraag is nu of het veld bereid is ze te gebruiken.”

## Bredere toepassing

De COVID-19-crisis heeft laten zien dat op verschillende fronten knelpunten ontstonden: eerst de OK- en IC-capaciteit, toen de verpleegafdelingen en vervolgens het personeel. “We kunnen erop wachten dat die knelpunten zich in de toekomst weer gaan voordoen”, zegt dr. Peter van Duijvendijk, chirurg bij Gelre ziekenhuizen en Isala en voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-intestinale Chirurgie.

“Het uitgangspunt is dat we naar maatregelen hebben gezocht om in de crisis de vraag naar oncologische zorg en het aanbod op elkaar af te stemmen”

SEHER MAKINELI

De capaciteitstool zal ook dan weer bruikbaar zijn, stelt hij. “Die biedt concrete stuurinformatie voor de ziekenhuizen. We hebben de tool in eerste instantie ontwikkeld voor toepassing binnen de oncologie, omdat daar de data makkelijk toegankelijk voorhanden waren, maar het is de bedoeling de tool uiteindelijk breder in te zetten. Hij is bewust breed opgezet. Uit de pilot die ermee is gedaan kwam als verbetervoorstel vanuit de deelnemende ziekenhuizen om de wachtlijsten te integreren in de tool.”

## Financiering

Punt van aandacht is nog de financiering van de toekomstige toepassing van de capaciteitstool. Tollenaar: “Voor de opzet van OnCovid! hebben we projectsubsidie gekregen van het ministerie van VWS en de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Maar implementatie van het systeem in de ziekenhuizen betekent dat de ziekenhuizen inzicht geven in de data over aantallen behandelingen. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen heeft dat niet op voorhand omarmd. Het eerste dat ons nu dus te doen staat, is in gesprek gaan met de ziekenhuizen over de vraag of zij willen doorgaan met het perspectief dat OnCovid! hen te bieden heeft. Daarbij hoort ook de vraag wat dan de kaders zijn en wie het beheer heeft. Daarover moeten we het wel hebben natuurlijk, want de data zijn deels bedrijfsgevoelige informatie. Maar als we hierover overeenstemming hebben bereikt, kan ik mij niet voorstellen dat de financiering het probleem is.”

Dit is dus een cruciale fase in het proces, vult Verheij aan. “We willen de partijen die betrokken zijn bij het registreren van de data en de tool bij elkaar brengen, dan heb je écht iets in handen. En dan ben ik het met Tollenaar eens dat het ook financieerbaar moet zijn.” ■

# Trop-2 biedt nieuwe mogelijkheden voor doelgerichte therapie bij solide tumoren

DR. ROBBERT VAN DER VOORT | MEDICAL WRITER

DEZE BIJDRAGE IS FINANCIËEL EN INHOUDELIJK MOGELIJK GEMAAKT DOOR GILEAD SCIENCES NETHERLANDS B.V.

Met de recente registratie en ontwikkeling van een aantal middelen tegen Trop-2 is dit kankergerelateerde eiwit in het middelpunt van de belangstelling komen te staan. Maar wat is Trop-2 eigenlijk precies voor eiwit? Om u bekender te maken met Trop-2, geeft dit artikel een overzicht van zijn structuur, expressie en functie in normale en maligne cellen. Daarnaast wordt de klinische implicatie van Trop-2 besproken.

In 1981 werd *trophoblast cell surface antigen 2* (Trop-2), eerder ook genoemd GA733-1, EGP-1, M1S1 en TACSTD2, voor het eerst beschreven als een eiwit dat tot expressie komt op het celmembraan van normale en maligne trofoblastcellen.<sup>1,2</sup> Vervolgens werd Trop-2 ontdekt in verschillende soorten normale cellen, zoals epitheelcellen van de meeste organen en granulocellen in het zich ontwikkelend cerebellum, en bleek het eiwit tot overexpressie te komen op tal van solide tumoren.<sup>2</sup>

Trop-2 wordt gecodeerd door het *TACSTD2*-gen dat zich bevindt op chromosoom 1p32 en net als het gen voor het adhesie-eiwit EpCAM (*TACSTD1*) behoort tot de sterk geconserveerde *TACSTD*-genfamilie.<sup>2-4</sup> Humaan Trop-2 is een 35 kDa groot, geglycosyleerd transmembraaneiwit dat bestaat uit een extracellulair, transmembraan en cytoplasmatisch domein. Vooral dit laatste domein speelt een essentiële rol bij de signaaltransductie door Trop-2.<sup>2</sup>

## Functie van Trop-2

In normale cellen heeft Trop-2 een functie bij een aantal belangrijke biologische processen, waaronder proliferatie, migratie en regeneratie.<sup>2</sup> Een van de eerste publicaties beschrijft Trop-2 als een calciumsignaaltransducer die de calciumconcentratie in het cytosol kan verhogen door calcium uit intracellulaire

deze cellen een vertraagde celdeling hebben en een verminderd vermogen om te differentiëren tot adipocyten en osteoblasten.<sup>6</sup> In de luchtwegen van patiënten met chronische obstructieve longziekte komt Trop-2 sterk verhoogd tot expressie in de basale cellen, die fungeren als de stam-/voorlopercellen van het luchtwegepitheel.<sup>7</sup>

Hoewel deze en vele andere bevindingen

**Tabel 1.** Trop-2-overexpressie bij verschillende vormen van kanker.<sup>20-22</sup>

Solide tumoren		Hematologische maligniteiten
<ul style="list-style-type: none"> <li>Borst<sup>a,b</sup></li> <li>Blaas<sup>b,c</sup></li> <li>Cervix<sup>c</sup></li> <li>Colon<sup>b,c</sup></li> <li>Colorectaal<sup>b,c</sup></li> <li>Endometrium<sup>c</sup></li> <li>Slokdarm<sup>c</sup></li> <li>Maag<sup>c</sup></li> <li>Glioma<sup>c</sup></li> <li>Hilair cholangio<sup>b,c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kleincellig long adenocarcinoom<sup>c</sup></li> <li>Oraal plaveiselcelcarcinoom<sup>c</sup></li> <li>Ovarium<sup>b,c</sup></li> <li>Pancreas<sup>b,c</sup></li> <li>Prostaat<sup>b,c</sup></li> <li>Schildklier<sup>b,c</sup></li> <li>Baarmoeder<sup>b,c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extranodaal NK/T-cel-lymfoom, nasaal type<sup>b,c</sup></li> <li>NHL<sup>c</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>Upregulated in sommige subtypen, <sup>b</sup>downregulated in andere; <sup>c</sup>Trop-2-mRNA-expressie upregulated, <sup>d</sup>Trop-2-eiwit-expressie toegenomen; <sup>e</sup>prognostische waarde gesuggereerd.

suggesteren dat Trop-2 een actieve rol speelt als regulator van stamcelproliferatie, migratie en regeneratief vermogen, is de functie van Trop-2 tijdens de embryonale ontwikkeling nog onduidelijk.<sup>2</sup>

Naast zijn expressie als een transmembraaneiwit kan Trop-2 ook gesplitst worden door gereguleerde intramembraan proteolyse (RIP).<sup>8</sup> Tijdens RIP scheiden enzymen het intracellulaire domein van het extracellulaire domein, waarna het intracellulaire domein de kern ingaat. Hier vormt dit domein een complex met  $\beta$ -catenine en induceert het de transcriptie van verschillende genen, waarna verschillende biologische processen, waaronder celvernieuwing en proliferatie, worden geactiveerd. Daarnaast zijn intracellulair en transmembraan

Trop-2 onderdeel van verschillende signaaltransductieroutes, zoals de kankergerelateerde ERK/MAPK- en PTEN/PIK3CA/Akt/GSK3b-route.<sup>9,10</sup>

## Rol Trop-2 bij kanker

Trop-2 komt tot overexpressie in de meerderheid van de carcinomen en andere solide tumoren, waaronder mamma-, long- en urotheelcarcinomen (zie Tabel 1).<sup>2,11,12</sup> Hierbij valt op dat Trop-2 vrijwel altijd hoger tot expressie komt in de tumorcellen dan op de normale cellen van dezelfde origine, wat suggereert dat dit eiwit een voordeel oplevert voor maligne cellen.<sup>11</sup> Deze suggestie wordt ondersteund door experimenten waaruit blijkt dat geforceerde overexpressie van Trop-2 geassocieerd is met een versnelde groei van verschillende soorten tumoren, terwijl verhindering van Trop-2-expressie juist leidt tot groeivertra-

bleek membraangelokaliseerd Trop-2 geassocieerd met een slechtere OS, maar intracellulair Trop-2 juist met een betere OS.<sup>16</sup> Het is nog onvoldoende duidelijk of de twee lokalisaties ook bij andere tumoren geassocieerd zijn met een tegengestelde uitkomst. Verder is overexpressie van Trop-2 bij verschillende tumoren geassocieerd met een verhoogd risico op metastasering.<sup>13-17</sup>

## Bij verschillende vormen van kanker is overexpressie van Trop-2 geassocieerd met een ongunstige prognose

Bovenstaande bevindingen stimuleerden de ontwikkeling van verschillende biologische middelen die gebruikt kunnen worden als doelgerichte therapie bij patiënten met kanker. Van deze biologische middelen staan vooral Trop-2-gerichte anti-lichaam-geneesmiddelconjugaten in het middelpunt van de belangstelling.<sup>2</sup> Bij gemetastaseerde, triple-negatieve borstkanker, en naar verwachting ook bij andere maligniteiten, hoeven patiënten niet gescreend te worden op Trop-2-expressie om deze behandeling te krijgen, aangezien meer dan 90% van deze tumoren Trop-2 tot expressie brengt.<sup>18,19</sup> ■

kDa=kilodalton, MSC=mesenchymale stamcel, OS=algehele overleving, RIP=intramembraan proteolyse, Trop-2=trophoblast cell surface antigen 2, NHL=non-hodgkinlymfoom, NK=natural killer.

## REFERENTIES

- Lipinski M, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:5147-50.
- Lenárt S, et al. Cancers 2020;12:3328.
- Linnenbach AJ, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:27-31.
- Calabrese G, et al. Cytogenet Cell Genet 2001;92:164-5.
- Ripani E, et al. Int J Cancer 1998;76:671-6.
- Yang J, et al. Int J Oncol 2013;43:859-67.
- Liu Q, et al. Respir Res 2016;17:159.
- Stoyanova T, et al. Genes Dev 2012;26:2271-85.
- Cubas R, et al. Mol Cancer 2010;9:253.
- Guerra E, et al. Clin Cancer Res 2016;22:4197-205.
- Trerotola M, et al. Oncogene 2013;32:222-33.
- Shvartsur A, et al. Genes Cancer 2015;6:84-105.
- Fong D, et al. Br J Cancer 2008;99:1290-5.
- Fong D, et al. Mod Pathol 2008;21:186-91.
- Mühlmann G, et al. J Clin Pathol 2009;62:152-8.
- Ambrogio F, et al. PLoS One 2014;9:e96993.
- Zhao W, et al. Cancer Med 2019;8:1135-47.
- Bardia A, et al. Ann Oncol 2021;32:1148-56.
- Dum D, et al. Pathobiology 2022 Apr 27:1-14. doi: 10.1159/000522206. Epub ahead of print.
- Shvartsur A, et al. Genes Cancer 2015;6:84-105.
- Zhao W, et al. Oncol Rep 2018;40:759-66.
- Bardia A, et al. J Clin Oncol 2017;35:2141-8.

Trop-2 komt tot overexpressie in de meerderheid van de carcinomen en andere solide tumoren, waaronder mamma-, long- en urotheelcarcinomen

reserves vrij te laten.<sup>5</sup> Daarnaast wordt Trop-2 beschouwd als een marker voor stam- en voorlopercellen, en zijn expressie is geassocieerd met een regeneratief vermogen in verschillende weefsels, waaronder de maag, het endometrium, de prostaat en de botten.<sup>2</sup> Trop-2 komt ook hoog tot expressie in mesenchymale stamcellen (MSC's). Onderzoek met Trop-2-deficiënte MSC's van muizen liet zien dat

ging.<sup>11</sup> Verder zijn er aanwijzingen dat Trop-2 een rol speelt bij de overleving en resistentie van tumorcellen en, afhankelijk van het celtype, bij de epitheliale-mesenchymale transitie dan wel de mesenchymale-epitheliale transitie, essentiële processen voor metastasering.<sup>2</sup>

## Klinische implicaties

Bij verschillende vormen van kanker is overexpressie van Trop-2 geassocieerd met een ongunstige prognose. Zo is overexpressie van Trop-2 onder andere een onafhankelijke prognostische marker voor een kortere algehele overleving (OS) bij patiënten met pancreascarcinoom, oraal plaveiselcelcarcinoom en lymfeklierpositieve patiënten met maagcarcinoom.<sup>13-15</sup>

In een cohort van 702 mammacarcinomen

Positief  
advies  
volgens de  
PASKWIL criteria  
Cie BOM<sup>1</sup>

 **Xtandi**<sup>™</sup>  
enzalutamide

Geregistreerd voor  
mHSPC, mCRPC  
en high-risk nmCRPC<sup>2</sup>

# PROSTAATKANKER WACHT NIET<sup>3</sup>

Start met ADT + XTANDI<sup>™</sup> in mHSPC  
en behoud hun kwaliteit van leven<sup>4</sup>



## ADT + XTANDI<sup>™</sup> (enzalutamide) in mHSPC:

- Vermindert risico op radiologische progressie of overlijden met 61% vs placebo + ADT ( $p < 0,001$ )<sup>4</sup>
- Behoud van kwaliteit van leven vs placebo (97 weken)<sup>4</sup>

# Doelmatige oncologische chirurgische zorg

DR. DIANA DE VELD | WETENSCHAPSJOURNALIST

**De kosteneffectiviteit van chirurgische ingrepen krijgt steeds meer aandacht. Een goede zaak, vindt prof. dr. Maroeska Rovers (Radboudumc, Nijmegen). “Durf bij elke innovatie de vraag te stellen: is het echt beter? En kijk daarbij naar het gehele traject.”**

Als het gaat om doelmatigheid valt er in de chirurgie nog een wereld te winnen, stelt Maroeska Rovers. “Voor geneesmiddelen bestaan er allerlei regels, fase 1-, 2- en 3-onderzoek is bijvoorbeeld vereist”, zegt de hoogleraar Evidence-based Surgery. “Maar voor medische apparaten en hulpmiddelen hoefde tot voor kort alleen de veiligheid te zijn aangetoond. Bewezen effectiviteit was geen voorwaarde, laat staan kosteneffectiviteit.” Sinds mei 2021 is deze situatie verbeterd door de *Medical Device Regulation* van de Europese Unie. “Nu moet werkzaamheid worden aangetoond voor alles vanaf klasse 2A, al is nog niet helemaal duidelijk hoe. Het is ook onduidelijk of je moet aantonen of iets nieuws ook echt beter werkt.”

## Van de markt

Ondanks de onduidelijkheden heeft de nieuwe regelgeving al wel gevolgen. “Positieve en negatieve”, merkt Rovers op. “Enerzijds is de drempel voor fabrikanten hoger om nieuwe producten op de markt te brengen, waardoor er minder onnodige producten bij komen. Maar je ziet ook dat fabrikanten bestaande producten van de markt halen. Het kost te veel moeite om ze door het nieuwe proces te krijgen. Daardoor verdwijnen misschien ook waardevolle dingen.”

## Unmet need zoeken

Zelf richt Rovers zich met haar onderzoeksgroep vooral op nieuwe vindingen. “Bij een nieuw idee moet je meteen uitzoeken: hoe goed doen we het nu, en hoeveel beter kan het worden? Dit is zeker voor de oncologie heel relevant”, vindt ze. “Sommige behandelingen zijn al uitstekend, loont het dan om die nog verder te verbeteren? Of kun je beter op zoek gaan naar behandelingen waar nog veel te winnen valt?” De hoogleraar pleit uiteraard voor dat laatste.

“Voor medische apparaten en hulpmiddelen hoefde tot voor kort alleen de veiligheid te zijn aangetoond”

“Borstkankerchirurgie doet het bijvoorbeeld relatief goed. Bij prostaatkanker daarentegen zie je nog veel radicale prostatectomieën met bijwerkingen als impotentie of incontinentie.” Hoe kan dat dan beter? “Bijvoorbeeld door een meer afwachtend beleid of een focale behandeling. Dat brengt ook een risico met zich mee, maar wat weegt zwaarder? Mannen met deze bijwerkingen zouden soms achteraf liever

een andere behandeling hebben gekregen.”

Het draait om de vraag vanuit de patiënt, wil ze maar zeggen. “Je moet op zoek gaan naar de *unmet need*. Daarom doen wij nu onderzoek naar nieuwe focale therapieën bij prostaatkanker, samen met interventieradiologen en urologen.”

## Halsklierdissectie

Rovers huist op de academische afdeling Operatiekamers van het Radboudumc en vormt een spin in het web tussen de snijdende disciplines. “We werken bijvoorbeeld samen met de hoofd-halsoncologie. In het verleden kregen patiënten met vroeg-stadium plaveiselcarcinomen van de mond- en keelholte standaard een halsklierdissectie: een grote operatie met



Maroeska Rovers

(foto: © Radboudumc/Eric Scholten)

invaliderende gevolgen. Wij onderzochten of we met een schildwachtklieronderzoek patiënten kunnen selecteren bij wie je dit veilig achterwege kunt laten. Die aanpak zie je nu steeds vaker in Nederland. Bij cervix- en endometriumcarcinoom zie je soortgelijke discussies en onderzoek. Het is een trend: we worden steeds terughoudender, proberen met minder ingrepen hetzelfde te bereiken of in ieder geval gefaseerd te behandelen, zodat de patiënt langere tijd een betere kwaliteit van leven heeft.”

## Operatierobots

De groep onderzoekt ook de doelmatigheid van operatierobots. “De kosteneffectiviteit is eigenlijk alleen aangetoond voor prostatectomieën. Toch zetten we ze steeds vaker in, bijvoorbeeld voor operaties aan de slokdarm, blaas, cervix en uterus”, weet Rovers. “Wij voerden een grote studie uit naar de Da Vinci-robot voor cystectomie bij patiënten met blaaskanker. Daaruit bleek dat dat per patiënt ongeveer 5.000 euro duurder was dan een open procedure, terwijl de kwaliteit nauwelijks verschilt.”

Toch leidt zo’n bevinding niet automatisch tot minder gebruik van de operatiebot. “Chirurgen zijn al gewend om het zo te doen, die stappen niet zomaar terug. Des te meer reden om bij nieuwe chirurgische technieken van

begin af aan te letten op de kosteneffectiviteit.”

Overigens vormt het argument ‘we hebben nu eenmaal zo’n operatiebot van bijna 2 miljoen euro staan’ volgens Rovers geen goede reden om hem dan maar te blijven gebruiken. “Daar wordt het niet kosteneffectiever van. Het gebruik blijft namelijk duur, mede door *disposables* en hoge onderhoudskosten.”

Ook de hybride OK heeft Rovers’ aandacht. “Zulke OK’s, met doorlichting en 3D-reconstructie, zijn veel duurder dan een gewone OK. De beeldvorming is natuurlijk veel beter, maar vertaalt zich dat terug in een betere kwaliteit van leven en meer doelmatigheid? Dat is nog maar de vraag.” Ze waarschuwt voor bias. “Het is logisch om te denken: dit is nieuw, het zal wel beter zijn. En we weten dat

opgave. “Klopt, maar het geeft je ook inzicht in het benodigde klinische vervolgonderzoek. Welke onzekerheden hebben de meeste invloed op de uiteindelijke kosteneffectiviteit? Richt je studies daarop.”

## Samen kritisch kijken

De hoogleraar pleit ervoor om bij elke innovatie goed na te denken. “Durf de vraag te stellen: is het echt beter, of zijn we bevooroordeeld en zien we wat we willen zien? Kijk daarbij naar het hele traject.” Haar oproep sluit aan op het nieuwe regeerakkoord, waarin gesproken wordt over ‘passende zorg, gepast gebruik’. “Over een paar jaar werkt één op de vier Nederlanders in de zorg. De betaalbaarheid en bemensbaarheid zijn problematisch. Dan moet je kritisch met elkaar in gesprek: moeten we alles doen wat we nu doen? Of kan het minder, anders, effectiever? Hier zijn we met elkaar verantwoordelijk voor.”

“Chirurgen willen het beste voor de patiënt en weten welke vragen belangrijk zijn, wij kunnen helpen met onderzoek naar kosteneffectiviteit van nieuwe behandelingen”

Om de chirurgische zorg kosteneffectiever te maken, is samenwerking onmisbaar, vindt Rovers. “Bij nieuwe ideeën voor zorginnovaties moeten alle belanghebbenden direct betrokken worden. Dus niet alleen chirurgen en pathologen, maar ook verpleegkundigen, patiënten en hun partners. Wat vinden zij belangrijk?” Daarnaast tipt ze chirurgen om samenwerking te zoeken met mensen zoals zij. “Chirurgen willen het beste voor de patiënt en weten welke vragen belangrijk zijn, wij kunnen helpen met onderzoek naar kosteneffectiviteit van nieuwe behandelingen. Zo werken we nu samen met neurochirurgen aan een onderzoek naar de kosteneffectiviteit van MRI-geleide stereotactische laserablatie bij patiënten met een nieuwgediagnosticeerd glioblastoom die niet in aanmerking komen voor chirurgie. Spannend onderzoek, wat er ook uitkomt. Misschien verbeteren we de zorg. Maar óók als het niet werkt is het waardevol - anderen weten dan dat ze deze weg niet hoeven te bewandelen.”

Dit artikel is het derde in een serie artikelen over doelmatigheid in de zorg. Het volgende artikel zal ingaan op het Landelijk Netwerk Groene OK..

## CV

Prof. dr. Maroeska Rovers studeerde Biomedische Wetenschappen in Nijmegen, waar ze promoveerde op onderzoek naar trommelvliesbuisjes. Ze werkte onder meer tien jaar bij het UMC Utrecht, waar ze zich specialiseerde in doelmatigheidsonderzoek. Sinds 2012 is ze hoogleraar Evidence-based Surgery in het Radboudumc.

WHOLE-BODY PET/CT

# Whole-body PET/CT-scan in enkele minuten

DR. DIANA DE VELD | WETENSCHAPSJOURNALIST

**De populariteit van PET/CT-scans is groot: elk jaar maken ziekenhuizen er zo'n 10% meer. Het uitvoeren van een scan kost echter vrij veel tijd, wat in combinatie met de beperkte beschikbaarheid van apparatuur en personeel leidt tot wachtlijsten. De snellere whole-body PET/CT-scanner kan daar verbetering in brengen. Afgelopen najaar nam het UMC Groningen als eerste in Nederland de whole-body PET/CT-scanner Vision Quadra in gebruik. Prof. dr. Andor Glaudemans, nucleair geneeskundige, vertelt over de voordelen.**

Een eerdere verbetering op het gebied van PET-scans was de ingebruikname van de digitale PET/CT-scanner. "In 2018 namen wij als eerste ter wereld de Vision van Siemens in gebruik", vertelt Andor Glaudemans. "Dat was een revolutie. Dankzij de veel betere resolutie kunnen we veel meer laesies en kleine uitzaaingen zien." Niet gek dus dat inmiddels veel meer Nederlandse ziekenhuizen deze scanner gebruiken.

"Maar er is één nadeel: de scanduur. Een scan duurt twee tot drie minuten en beslaat slechts 26,5 centimeter lichaamslengte. Om het gehele lichaam af te beelden, heb je dus zes tot acht bedposities nodig en ben je zo twintig minuten verder", licht Glaudemans toe. Dat is overigens niet alleen een probleem in verband met de wachttijden. "Er zijn patiënten voor wie twintig minuten lang stilliggen echt een probleem is", merkt de nucleair geneeskundige op. "Denk aan jonge kinderen, maar ook aan mensen met hersenziekten of pijn."

## Twee tot drie minuten

De eveneens door Siemens ontwikkelde Quadra brengt hier verbetering in. Zoals de naam misschien al doet vermoeden, bestaat de Quadra uit vier Visions achter elkaar. "Dat betekent dat je voor de meeste toepassingen met één scan in twee tot drie minuten klaar bent", zegt Glaudemans. "Voor oncologische aandoeningen heb je tenslotte bijna altijd genoeg aan een scan vanaf het hoofd tot halverwege de bovenbenen, en bij mensen korter dan twee meter kan dat nu in één keer." Alleen bij bijvoorbeeld multipel myeloom of een melanoom op been of voet is een groter scangebied noodzakelijk. "Daarvoor gebruiken we dus de Vision nog, maar in september krijgt de Quadra een update, waardoor we daar een tweede bedpositie aan kunnen toevoegen."

## Validatie

De plaatsing van de Quadra was een jaar uitgesteld doordat bouwwerkzaamheden tijdens de coronacrisis stil kwamen te liggen, maar in september 2021 volgde alsnog de installatie. "Eerst zijn we gaan testen of de Vision en Quadra even goed functioneerden", vertelt Glaudemans. "Dat doe je door dezelfde patiënten én met de Vision, én met de Quadra af te beelden." Patiënten hoefden hiervoor maar één keer een radioactieve contrastvloeistof geïnjecteerd te krijgen. "Sommige patiënten gingen eerst in de Vision, anderen eerst in de

Quadra. Uit visuele beoordelingen en berekeningen aan tumoren en organen bleek dat de Quadra binnen alle criteria viel. Ook een fantoomproef gevuld met allerlei radioactieve stoffen gaf positieve resultaten."

De Groningers hebben de Quadra ook gestandaardiseerd voor Europese richtlijnen. "We mogen hem dus gebruiken in multicenterstudies. De Vision en de Quadra zijn daarin onderling uitwisselbaar."

## Meer contrast

De Quadra is intussen volledig in gebruik in de kliniek. "Het bevalt uitstekend, we krijgen bijzonder mooie plaatjes", vertelt Glaudemans

ten van de Intensive Care scannen we veel vaker nu we de Quadra hebben. Kinderen tussen twee en acht jaar moesten voorheen onder narcose, dat is nu niet meer nodig. Een paar minuten stilliggen houden ze met goede instructies wel vol. Ze kunnen ook nog kijken naar een video voor de scan om rustig te worden."

## Uitbreiding

Behalve in Groningen krijgt ook het Amsterdam UMC, locatie VUmc een Quadra. "Die zal binnen een paar maanden in bedrijf zijn", verwacht Glaudemans. "Zelf hopen we onze Quadra in de toekomst nog ruimer te kunnen inzetten om er optimaal gebruik van te maken. Ik doel dan op openstelling in de avonden en in het weekend. Maar dan heb je ook meer laboranten nodig, en er is juist een tekort aan personeel. Ook de productie van isotopen in de medische kernreactor in Petten en in het cyclotron vormt een beperkende factor."

## Lagere stralingsbelasting

Aan de CT-kant van de scanner is met de komst van de Quadra niets veranderd, dus ook niet aan de (geringe) belasting door röntgenstra-

gram lichaamsgewicht. Dat zou je naar verwachting omlaag kunnen brengen naar 1,5 of zelfs 1 MBq per kilogram."

De keuze voor langer scannen met lagere stralingsbelasting of juist korter met meer MBq zal afhangen van de situatie. "Zeker bij kinderen moet je je afvragen: is het belang-

“PET voor *personalized medicine* is echt de toekomst”

rijker om korter te scannen, zodat een kind niet onder narcose hoeft, of om de stralingsbelasting lager te houden vanwege de langetermijneffecten? Je kunt natuurlijk ook de middenweg kiezen."

Glaudemans ziet nog meer mogelijkheden. "Omdat zo'n PET-camera qua stralingsbelasting en scanduur vergelijkbaar wordt met een CT-scanner, zou je zelfs kunnen denken aan screening. Bijvoorbeeld voor prostaatkanker, of voor longkanker of hart- en vaatziekten in



Andor Glaudemans

(foto: © UMC Groningen)

desgevraagd. "Door de vier aaneengeschakelde scanners gaat er minder straling verloren. Dat maakt de gevoeligheid tien tot twaalf keer hoger. De resolutie blijft gelijk: die kan door de fysica achter PET-scans niet hoger. Maar het contrast is wél veel beter. Je hebt minder last van ruis en ziet dus scherpere beelden."

De Quadra is dan ook in gebruik voor vrijwel alle toepassingen waarvoor eerder de Vision werd ingeschakeld. "Vooral kinderen en patiën-

ling. Maar de stralingsbelasting door de radioactieve contrastvloeistof kan eventueel omlaag, zegt Glaudemans. "Je kunt in plaats van een kortere scanduur ook kiezen voor langer scannen. De hoeveelheid radioactieve vloeistof kan dan omlaag - mét behoud van beeldkwaliteit, omdat deze camera veel gevoeliger is." Op dit moment wordt dit nog niet gedaan, er is eerst meer onderzoek nodig. "De huidige dosering is 3 megabecquerel (MBq) per kilo-

een hoog-risicopopulatie." Ook hier speelt echter de capaciteit weer een rol.

## Radioactieve vloeistof volgen

Een andere nieuwe mogelijkheid van de Quadra is dynamisch scannen van het hele lichaam. "We gaan onderzoek doen naar het *real-time* volgen van de radioactieve vloeistof vanaf het moment van inspuiten", vertelt Glaudemans. Tot nu toe is er altijd een wacht-



## WHOLE-BODY PET/CT



Quadra PET/CT-scanner

(foto: © UMC Groningen)

tijd van meestal zestig minuten, zodat de radioactieve stof zich kan ophopen. “Maar dynamisch volgen van de stof kan twee interessante toepassingen bieden”, verwacht hij. “Ten eerste is het met de meest gebruikte contrastvloeistof - [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose oftewel FDG - niet altijd mogelijk om infecties te onderscheiden van tumoren. Beide nemen

het radioactieve suiker op. De theorie is echter dat infecties eerst veel FDG opnemen en later minder, terwijl tumoren continu suiker blijven opnemen. Met een tijdsverloop zou je dat onderscheid dus moeten kunnen maken.”

Een tweede toepassing is het bestuderen van zogenoemde orgaan-assen. “Er zijn bijvoorbeeld theorieën dat darmbacteriën invloed

hebben op hersenziekten als de ziekte van Alzheimer of Parkinson”, licht Glademans toe. “Met dynamisch scannen zou je kunnen volgen waar gelabelde bacteriesoorten heen trekken. Je kunt ook denken aan het in kaart brengen van de stapeling van amyloïd in de hersenen, lever of milt.”

#### Veertig verschillende tracers

Een van de redenen waarom Siemens nauw samenwerkt met het UMC Groningen en daar dus ook zijn eerste Quadra plaatste, is de uitgebreide Groningse ervaring met verschillende tracers. “Onze afdeling Radiofarmacie ontwikkelt veel nieuwe tracers voor allerlei ziekten. We zijn daarmee een van de vooruitstrevendste nucleaire afdelingen in Europa.”

“Dynamisch volgen van de radioactieve stof kan interessante toepassingen bieden”

Op dit moment werkt het UMC Groningen met ongeveer veertig tracers voor veertig verschillende ziekten. “Zo hebben we op oncologiegebied tracers voor neuro-endocriene tumoren, prostaat- en borstkanker”, somt Glademans op. “We zijn nu bezig om *personalized medicine* te ontwikkelen gebaseerd op scans. Bij borstkanker kun je bijvoorbeeld PET-scans maken met <sup>18</sup>F-gelabeld oestradiol, de zogenoemde

FES-PET. Daarmee kun je alle oestrogenreceptoren in het lichaam in beeld brengen en zo een goede rationale geven voor antihormonale behandeling. Een andere optie is de HER2-PET op basis van gelabeld trastuzumab, die de gevoeligheid voor trastuzumab kan inschatten.” Het grote voordeel is dat de *whole-body* PET-scan niet afhankelijk is van een lokaal biopt in een deel van de tumor, maar de gevoeligheid van de gehele tumor plus alle uitzaaiingen in kaart brengt.

#### Immunotherapie

De onderzoekers richten hun pijlen ook op immunotherapie. “Met ‘gewone’ FDG-scans vooraf en tijdens de behandeling kun je bepalen of het werkt. Neemt de tumoractiviteit toe of af?” In samenwerking met de internist-oncologen zijn de onderzoekers daarnaast bezig om specifieke tracers te ontwikkelen gericht op de immuunreactie. “Zo werken we aan tracers gericht op het PD-1/PD-L1-complex”, zegt Glademans. “Daarmee kun je bijvoorbeeld voorspellen of nivolumab zal werken. Maar we werken ook aan tracers gericht op geactiveerde lymfocyten en macrofagen: gaan die naar de tumor?”

Met PET-gebaseerde voorspellingen hopen de onderzoekers in de toekomst kosten te besparen - sommige behandelingen kosten wel 50.000 euro per maand. Ook kan het patiënten zinloze behandelingen met bijwerkingen besparen. “PET voor *personalized medicine* is echt de toekomst.” ■



“Ik dacht dat ik mijn verjaardag nooit meer zou vieren, maar gelukkig is dat toch gebeurd”

Teunis, 75 jaar

**LIBTAYO<sup>®</sup>** bij gevorderd CSCC:  
Eerste en enige (EMA) goedgekeurde systemische therapie voor volwassen patiënten met gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom<sup>‡,1</sup>

<sup>‡</sup> LIBTAYO<sup>®</sup> als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (cutaan squameuzecelcarcinoom, mCSCC of laCSCC) die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie.<sup>1</sup>

**sanofi**

MAT-NL-2200396-1.0 – 04/2022

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). Voor de verkorte productinformatie en referenties, zie elders in deze uitgave.

**LIBTAYO<sup>®</sup>**  
(cemiplimab)

# Betrek ook de partner van de borstkankerpatiënt bij de behandeling

ILSE BOS MSc | WETENSCHAPSJOURNALIST

DEZE BIJDRAGE IS MOGELIJK GEMAAKT DOOR ASTRAZENECA EN DAIICHI SANKYO.

**De rol van de partner van een borstkankerpatiënt is veelal onderbelicht. Ten onrechte, vinden Remco van der Molen Kuipers en Jaap Luikenaar. Beiden schreven een boek over hun ervaringen als partner van een borstkankerpatiënt. Verpleegkundig specialisten Angelique Brands van Máxima MC, Eindhoven, en Sylvia Verhage van het Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, spreken beide auteurs over hun ervaringen in de podcast 'de partner van'.**

De aanleiding voor Remco van der Molen Kuipers en Jaap Luikenaar om een boek te schrijven over hun ervaringen als partner van een patiënt met borstkanker komt redelijk overeen.<sup>1,2</sup> Beiden voelden de noodzaak om hun ervaringen te delen met andere partners en met zorgprofessionals.

Van der Molen Kuipers: "Ik heb het niet voor mezelf gedaan, want het verhaal zat al in mijn hoofd. Ik wilde al langer een boodschap overbrengen. In mijn boek wordt duidelijk dat het veel met mij gedaan heeft, vooral emotioneel, en ik wil anderen erop wijzen dat het helemaal niet gek is wat er met je gebeurt zodra je vrouw de diagnose borstkanker krijgt. De heftigheid in mijn boek is bijzonder, maar de emotie die er achter zit is herkenbaar voor velen."

Van der Molen Kuipers schreef het boek *Kanker in de kantlijn - eerste hulpboek voor de partner van*.<sup>1</sup> De titel is veelzeggend, en verwijst naar hoe Van der Molen Kuipers het medische traject

Helma gevoerd, maar ik had ook wat te vragen en te zeggen. De rol van de partner tijdens de behandeling in het ziekenhuis en in de periode daarna is belangrijk. Hij voelt zich misschien hulpeloos, maar dat is hij niet."

## Relativeren met humor

Voor Luikenaar werd het pas later duidelijk dat hij een boek wilde schrijven op basis van al zijn aantekeningen die hij maakte na de ziekenhuisbezoeken met Helma. Luikenaar: "Ik

schreef veel om alles op een rijtje te krijgen en te begrijpen wat er gebeurde. Al schrijvende, en zeker toen ook de coronaperiode aanbrak, bedacht ik steeds meer dat het een boek moest worden speciaal over en voor partners van borstkankerpatiënten. Het is meer dan een dagboek geworden en bevat veel tips. En ook grappen, 'kankergrappen', want met humor kun je moeilijke dingen wat minder zwaar maken en relativeren."

Ook helpt het als de patiënt er zelf positief in staat. Luikenaar: "Helma was een stoere patiënt, daar had ik geluk mee. Je bent als partner erg afhankelijk van je vrouw. Je kunt zelf wel veel willen en er tegenaan willen gaan, maar als zij zo in de misère zit, dan kun je er als partner niet heel anders in staan. De patiënt is hierin altijd leidend."

Luikenaars boek getiteld *Man op de mammapoli - wat als je vrouw borstkanker heeft?* verscheen bij Uitgeverij Lente, in juni 2021.<sup>2</sup>

## Tip voor de zorgprofessional

Beide auteurs benadrukken dat het erg belangrijk is de partner vanaf het begin te betrekken bij het behandeltraject, vooral emotioneel. Dus vanaf het moment dat de diagnose gesteld is. Luikenaar: "Je weet eigenlijk nog zo weinig over kanker als je net het slechte nieuws hebt gehoord. Het komt anders binnen dan als het iemand in je omgeving overkomt. Zodra het jezelf of je vrouw betreft, voel je een schok en krijg je tegelijk ook veel belangrijke informatie te horen. Er gaat echter een tijd overheen voordat je je al die informatie eigen hebt gemaakt."

Van der Molen Kuipers noemt het zorgtraject te klinisch, waardoor hij en zijn vrouw vanaf het begin uit elkaar dreven. "Doordat we een boek onder ogen kregen met alle behandelopties vlak na het eerste gesprek, leek het wel alsof we een auto hadden uitgezocht. De diagnose was borstkanker, dat was duidelijk. Veertien dagen later was er al plek op de operatie-

## Aanspreekpunt voor gevoel

De verpleegkundig specialisten geven aan zeker oog te hebben voor de partner, ook als deze bijvoorbeeld in de wachtkamer wil blijven of volledig afwezig is. Juist dan is het belangrijk naar hun relatie te vragen. Sylvia Verhage: "Ik bekijk eerst wie er tegenover me zit. Samen gaan we het behandeltraject in, waar een open communicatie bij hoort. Ik hoop dat ik zo laagdrempelig ben dat er altijd vragen gesteld kunnen worden, er bestaan geen gekke vragen. Samen bedenken wat de ander nodig heeft om verder te komen, is belangrijk. Dat kan zowel voor de patiënt als de partner gelden. Wat wij als professionals ervan vinden is voor mij niet zo relevant."

Volgens Luikenaar is dat inderdaad belangrijk. Een verpleegkundig specialist ziet hij niet alleen als eerste contact voor medische zaken, maar ook als aanspreekpunt voor het gevoel. Dat laatste hoeft niet voor elke specialist het geval te zijn. Een chirurg hoeft van hem geen inlevend type te zijn, als hij zijn vak maar goed uitoefent.

Van der Molen Kuipers sluit zich hierbij aan. "De patiënt staat in de medische wetenschap volgens mij voor 'hij die volgt'. Dat is soms ook zo, maar niet altijd. Wees als medisch professional een gesprekspartner voor de patiënt."

Luikenaar besluit het gesprek met de toevoeging dat de emotionele verwerking van de partner ook niet ophoudt na de behandeling. In Eindhoven heeft hij daarom in het Inloophuis een gespreksclub met partners opgericht om het gesprek, ook nadat alles achter de rug is, gaande te houden. Dat blijft belangrijk voor de verwerking. ■

“ Verhage: “Samen bedenken wat de ander - zowel de patiënt als de partner - nodig heeft om verder te komen, is belangrijk” ”

als partner van zijn vrouw Ingemar, in de periode 2010-2015, ervaren heeft. "Vanaf het moment dat de diagnose gesteld werd, voelde ik me letterlijk aan de kant gezet in de medische wereld. De eerste jaren werd ik als 'partner van' niet eens zo gezien. Dat heeft tot nogal wat verstoringen geleid in de relatie tussen mij en Ingemar. Daarvoor was ik nog gesprekspartner, na de diagnose niet meer. Ik was totaal uit beeld. Wellicht lag het ook aan mezelf, want toen wij in een ander ziekenhuis een betere begeleiding kregen, had ik het gevoel dat ik er weer toe deed."

Luikenaar ervaarde de zorg een stuk positiever. "Ik had wel degelijk het idee een rol te spelen bij jou, verpleegkundig specialist Angelique Brands (red.: de interviewer in de podcast), het was echt een driehoeksgesprek. Voor Brands was het automatisch 'die partner hoort erbij'. Het gesprek over de behandeling en de gevolgen werd natuurlijk vooral met mijn vrouw



Boek *Man op de mammapoli*

Boek *Kanker in de kantlijn*

kamer, werd ons medegedeeld en daar ging het meteen mis. Ik was compleet uit balans, en Ingemar ook. We schoten uit elkaar. Zij ging in de behandelmodus, zo van 'ik wil geholpen worden en wel zo snel mogelijk', en ik was nog aan het verwerken wat ons op dat moment overkwam. Als we even een stap terug hadden gedaan en tot onszelf waren gekomen, hadden we mogelijk andere besluiten genomen, zo schat ik in."

In het boek beschrijft Van der Molen Kuipers deze ervaringen in het hoofdstuk 'Kanker, een vak apart'. Hij was in het ziekenhuis zo geschrokken dat hij daarna een aanrijding had met de auto. Hij was in shock geraakt.



PODCAST

In de podcast 'De partner van' bespreken Angelique Brands en Sylvia Verhage uitgebreid de ervaringen van Remco van der Molen Kuipers en Jaap Luikenaar. Scan de QR-code of ga naar [oncologie.nu/podcasts](https://www.oncologie.nu/podcasts)



De boeken zijn gratis aan te vragen via [www.her2-academie.nl/de\\_partner\\_van](https://www.her2-academie.nl/de_partner_van)

## REFERENTIES

1. Van der Molen Kuipers R. *Kanker in de kantlijn* (1<sup>e</sup> editie). GrowingStories; 2021.
2. Luikenaar J. *Man op de mammapoli* (1<sup>e</sup> editie). Rhenen: Lente; 2021. Meer informatie: [www.manopdemammapoli.nl](https://www.manopdemammapoli.nl)

# Oncologische zorg op afstand met een app en wearables

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

Dr. Martijn van Oijen (universitair hoofddocent en staflid Medische oncologie in het Amsterdam UMC) onderzoekt of zorg op afstand met een combinatie van *wearables* en een vragenlijst in een app de algehele overleving en kwaliteit van leven van kankerpatiënten die met immunotherapie worden behandeld, kan verbeteren. De eerste stap is een haalbaarheidsstudie, met gebruikmaking van het door ir. Oscar van Dijk (Medicine Men) ontwikkelde Emma Platform.

Een presentatie door dr. Ethan Basch (Chapel Hill, Verenigde Staten) tijdens de ASCO Annual Meeting in 2017 bracht het balletje aan het rollen. “Het ging over telemonitoring”, vertelt Martijn van Oijen, “in een trial waarin patiënten die een routine kankerbehandeling kregen, werden gerandomiseerd voor standaard ondersteuning tijdens de behandeling, of voor online monitoring op basis van twaalf symptomen waarvan bekend is dat die met de betreffende behandeling gepaard gaan. In die groep leefden patiënten vijf maanden langer dan in de controlegroep die geen online monitoring kreeg. Bovendien ervoeren deze patiënten een betere kwaliteit van leven en belandden ze minder vaak op de Spoedeisende Hulp dan de controlegroep. Het grootste verschil in aantal bezoeken aan de Spoedeisende Hulp werd gezien bij de patiënten die zichzelf als digibeet kwalificeerden.”

Een sluitende verklaring voor de langere overleving heeft Van Oijen niet. “Voor zover ik weet was de analyse daarvan geen onderdeel van het onderzoek. Maar als de klachten op een van die gemonitorde symptomen door een bepaalde grens heen gingen, werd daar direct actie op ondernomen. Daarin zal de verklaring in ieder geval voor een deel zitten. Het onderzoek is in Frankrijk herhaald en leidde daar tot dezelfde uitkomsten.”<sup>2</sup>

## Zelfmanagement en telemonitoring

Indrukwekkend, vindt Van Oijen, opgeleid als epidemioloog en sinds tien jaar werkzaam binnen de oncologie. “Sinds die presentatie in 2017 is de zorg op veel grotere schaal gewend geraakt aan apps en *wearables*”, vertelt hij. “Dat maakt het interessant om te bezien of die

een rol kunnen spelen om kankerpatiënten via monitoring op afstand een betere overleving en een betere kwaliteit van leven te geven.”

Van Oijen zocht contact met Oscar van Dijk van Medicine Men, ontwikkelaar van het Emma Platform, waarmee patiënten en testpersonen via metingen, antwoorden op vragenlijsten en een chatfunctie verbonden zijn met hun zorgverleners. Hierdoor kan een combinatie van zelfmanagement en telemonitoring tot stand komen. “Toegepast bij COPD-patiënten, bij wie zich exacerbaties kunnen voordoen, zien we dat het aantal ziekenhuisopnames met bijna 70% afneemt. De behandelaar kan sneller ingrijpen, doordat hij *real-time* informatie over de toestand van de patiënt krijgt. En de patiënt wordt door de inzage in zijn data gemotiveerd om via gezond gedrag exacerbaties te voorkomen.”

## Haalbaarheidsstudie

De combinatie van zelfmanagement en telemonitoring zoals het Emma Platform die biedt, blijkt dus in relatie tot COPD-zorg effectief. Van Oijen wil nu weten of dit ook zo is bij kanker. “In eerste instantie dacht ik aan een pilot als opmaat naar een grotere studie”, vertelt hij, “maar collega’s gaven destijds aan daar nog niet aan toe te zijn.”

Dus besloot Van Oijen om als tussenstap eerst een haalbaarheidsstudie te doen, om te zien of de geschetste opzet binnen de oncologie kan werken en of het ook iets is wat patiënten willen. “Ik wil weten of dit iets is waaraan patiënten meedoen, hoe hun *compliance* is en wat we onderweg aan eventuele barrières tegenkomen”, zegt hij.

In de zoektocht naar een interessante patiëntengroep om in de haalbaarheidsstudie te include-



Martijn van Oijen

(foto: © Jeroen van Kooten)

ren, kwam Van Oijen uit bij kankerpatiënten die worden behandeld met immunotherapie. “Het gaat erom een beeld te krijgen van wat de behandeling met hun dagelijkse activiteiten doet en welke bijwerkingen ze ervan ervaren”, zegt hij.

## Studieopzet

Voor het onderzoek wordt gebruikgemaakt van een combinatie van *wearables* en een vragenlijst in een app. Arts-onderzoeker drs. Milan Kos heeft bij behandelaars informatie opgehaald over welke symptomen bij behandeling met immunotherapie belangrijk zijn om in de vragenlijst te benoemen. Die heeft hij waar mogelijk beschreven volgens de *common terminology criteria for adverse events*, wat resulteerde in een vragenlijst in de app voor deelnemers.

De *wearables* die worden gebruikt zijn een smartwatch voor het meten van vitale waarden als activiteitenpatroon en slaap, en een digitale thermometer. “Bij koorts melden’ staat bij behandelaars altijd op één in hun communicatie met patiënten”, zegt Van Oijen, “vandaar. De temperatuurmeting wordt direct naar de Emma-cloud verzonden. In de studie nemen we een duidelijke instructie op voor de patiënt dat die bij koorts zelf de stap naar het ziekenhuis moet zetten. Het is een studieopzet tenslotte, er is geen team dat de data *real-time* extern monitort en er dus actie op onderneemt.”

Van Dijk vult aan: “Verderop in het proces, als de aanpak effectief blijkt te zijn, is dit natuurlijk wel te regelen. Dit kan bijvoorbeeld via een zorgcentrale of een regiecentrum. Buiten de oncologische zorg zijn hier al goede voorbeelden van, en het zou in een eventueel vervolgonderzoek zonder problemen kunnen worden ingezet.”

## Vervolg

Omdat het in eerste instantie om een haalbaarheidsstudie gaat, volstaat een inclusie van veertig tot vijftig patiënten. Die komen van drie centra: Isala (Zwolle), Amphia Ziekenhuis (Breda) en Radboudumc (Nijmegen). De geïnccludeerde patiënten krijgen de smartwatch en de thermometer en die moeten ook worden aangesloten. “Deze worden opgestuurd naar de

deelnemer, na inclusie, en wij ondersteunen op afstand”, zegt Van Dijk. “Indien nodig gaat arts-onderzoeker Kos nog langs.”

In de analyse van de data die het onderzoek oplevert, wil Van Oijen een beeld krijgen van de bijwerkingen die bij de patiënten zijn opgetreden, en inzicht krijgen in het mogelijke verband tussen die data en de informatie die de vragenlijst oplevert. “Blijkt de aanpak werkbaar te zijn, dan kunnen we in tweede instantie een grotere studie doen waarin we meer patiënten includeren”, vertelt hij. “Dan kunnen we gaan zoeken naar patronen in de data en de informatie van de patiënten, als basis om hopelijk net als Basch de overleving en de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren. Daarbij kunnen we dan ook de kosteneffectiviteit in ogenschouw nemen, om te zien of de combinatie van *wearables* en de vragenlijst bijdraagt aan reductie van de zorgkosten. Wellicht kunnen we dan ook informatie vergaren die helpt om te bepalen of de gehanteerde behandelperiodes optimaal zijn, of dat wellicht wat sneller of juist na een wat langer interval met de immunotherapie kan worden doorgaan. Dat kan van patiënt tot patiënt verschillen natuurlijk, dus dan kan het echt een bijdrage gaan leveren aan patiëntgerichte zorg.”

Dat is ook precies waarvoor het Emma Platform is gemaakt, stelt Van Dijk. “Daarom is dit onderzoek ook voor ons interessant. Emma is ontwikkeld als klinisch platform voor persoonsgerichte zorg, maar blijkt dus ook toepasbaar in onderzoek.”

## Financiering

Het onderzoek wordt financieel ondersteund door Bristol-Myers Squibb. Van Oijen: “We hebben elkaar gevonden in een gezamenlijke interesse voor nieuwe zorgconcepten. BMS is ook geïnteresseerd om de toegankelijkheid en kwaliteit van zorg te ondersteunen en dit onderzoek sluit hier mooi bij aan.” ■



Oscar van Dijk

(foto: © Marlou Pulles)

## REFERENTIES

1. Basch E, et al. JAMA 2017;318:197-8.
2. Denis F, et al. JAMA 2019;321:306-7.

# Oncologienetwerken: doe waar je goed in bent, laat wat een ander beter kan

DR. MARTEN DOOPER | WETENSCHAPSJOURNALIST

Het SONCOS-themasymposium 2022, dat in Utrecht plaatsvond op 22 april, stond in het teken van de oncologische netwerken. De sprekers belichtten onder andere verleden en heden van de netwerkvorming, alsmede de noodzaak tot verdere stappen die moeten leiden tot de heilige graal: optimale zorg voor iedere oncologische patiënt. Volgens prof. dr. Ernst Kuipers, minister van VWS, is het vooral een kwestie van kiezen en doen. “Doe waar je goed in bent en laat wat een ander beter kan. Dan is de top 3 in Europa haalbaar.”

Anno 2022 bestaan overal in Nederland regionale oncologische samenwerkingsverbanden, sommige oncologiebreed, andere gericht op één of enkele tumortypen. Het doel van elk netwerk of samenwerkingsverband is te garanderen dat iedere oncologische patiënt, ongeacht bij welk ziekenhuis hij of zij binnenkomt, een optimale behandeling krijgt. Waarbij de patiënt zo nodig binnen het netwerk (en waar gewenst daarbuiten) wordt doorverwezen naar een ander ziekenhuis voor specifieke (onderdelen) van de zorg.

“De tumorwerkgroepen vormen het kloppend hart van OncoZON”

BERND KREMER

Die netwerken en samenwerkingsverbanden zijn niet uit de lucht komen vallen, blijkt uit het historisch perspectief waarmee prof. dr. Hans Nijman, programmaleider *Naar regionale oncologienetwerken* bij het Citrienfonds, het symposium aftrapt. De kiem werd gelegd in 1993 door de Gezondheidsraad in het rapport *Kwaliteit en taakverdeling in de oncologie*. Daarin pleitte de raad voor spreiding van de oncologische zorg waar mogelijk en concentratie in aangewezen centra met specifieke expertise waar nodig, om zo de kwaliteit van de oncologische zorg te verhogen. “Het had vandaag geschreven kunnen worden”, aldus Nijman.

Om een lang verhaal kort te maken: vanaf 2014 is de vorming van regionale oncologienetwerken en samenwerkingsverbanden daadwerkelijk van de grond gekomen. Belangrijke drijvende krachten hierbij waren onder andere de druk vanuit patiëntenorganisaties en de maatschappij, de jaarlijkse SONCOS-normeringsrapporten sinds 2012 (dit jaar voor het eerst met normen ten aanzien van oncologienetwerken), aanbevelingen van de KWF Signaleringscommissie ten aanzien van de noodzaak tot inzicht in praktijkvariatie, de noodzaak van toetsing van kwaliteit door de beroepsgroep, en het belang van zorguitkomsten bij besluiten ten aanzien van concentratie en regionale samenwerking in de zorg. En uiteraard de oprichting van het Citrienfonds, dat financiële middelen beschik-

baar stelde om voor de oncologische samenwerking “van papier te komen tot praktijk”, zoals Nijman het omschrijft. De netwerkvorming is vandaag de dag nog volop gaande. Niet alle regio's zijn even ver en ook de organisatievorm verschilt.

## Gelijkwaardige partners

Maar hoe werkt dat dan in de praktijk, zo'n oncologisch netwerk? Prof. dr. Bernd Kremer schetst de gang van zaken binnen OncoZON, het netwerk waarin hij voorzitter van het dagelijks bestuur is. OncoZON bestaat uit negen ziekenhuizen en één radiotherapeutisch instituut, en bedient een populatie van ongeveer twee miljoen mensen.

“Alle raden van bestuur hebben ervoor getekend als gelijkwaardige partners samen te werken voor de hele oncologie”, vertelt Kremer. “Het oncologische beleid en de behandelprotocollen worden opgesteld binnen de afzonderlijke regionale tumorwerkgroepen en zijn bindend voor alle deelnemende instellingen. De tumorwerkgroepen, waarin naast de vertegenwoordigers van alle instellingen ook een onderzoeker van IKNL zitting heeft, vormen daardoor het kloppende hart van OncoZON. Hier gebeurt het echte werk. De zorg is geordend via twaalf specifieke tumorzorglijnen en drie generieke zorglijnen, waarbij de patiënt er idealiter op kan vertrouwen dat de zorg goed geregeld is, onafhankelijk van de locatie waar de patiënt de zorg binnenkomt. Nauw samenwerken in een netwerk

kan daarbij garanderen dat, ondanks centralisatie van bepaalde delen van de zorg, de kennis over wat optimale zorg voor een patiënt is in het hele netwerk op peil blijft.”

Kremer benadrukt het belang van het OncoZON-breed registreren van uitkomsten. “Dat doet IKNL voor ons, wat onafhankelijkheid en transparantie garandeert. Door het delen van de uitkomsten en de *best practices* in de tumorwerkgroepen proberen we elkaar te helpen het niveau van de zorg in alle instellingen voortdurend te verbeteren. Daarnaast stimuleert de brede dataverzameling het doen van wetenschappelijk onderzoek, ook in de niet-academische instellingen binnen het netwerk.”

Uiteraard verloopt dit nog niet allemaal vlekkeloos, geeft Kremer toe. “Zo levert het aanpassen van de zorgafspraken aan bijvoorbeeld nieuwe SONCOS-normen altijd duwen trekwerk op. Anderzijds moeten we ons realiseren dat het over enige tijd niet meer gaat over de vraag ‘Wie mag deze patiënt be-

rolletjes. Tijdens het symposium komen diverse knelpunten dan wel dilemma's ter sprake op de weg naar de heilige graal. Zo vereist netwerkzorg dat patiëntendata toegankelijk zijn onafhankelijk van de locatie waar de patiënt zich bevindt. Het ontbreken van een organisatieoverstijgend EPD, ict-hindernissen als ook

“Wij stimuleren netwerkvorming door voordelen te bieden aan zorgaanbieders”

JOËL GIJZEN

privacywetgeving staan een snelle en soepele uitwisseling van data echter vaak in de weg. Met als gevolg dat het niet gegarandeerd is dat een zorgverlener op het juiste moment inzicht heeft in alle, op dat moment relevante data. Een brede lobby naar de EPD-leveranciers kan hier mogelijk enige verlichting brengen, meenden de aanwezigen.

# SONCOS

Stichting Oncologische Samenwerking

handelen?’, maar over de vraag ‘Wie moet deze patiënt behandelen?’. Het groeiende aantal patiënten en de oplopende tekorten aan zorgpersoneel dwingen ons de zorg zo efficiënt mogelijk in het netwerk te organiseren.”

## Knelpunten en dilemma's

De komst van de oncologische netwerken heeft ertoe geleid dat meer patiënten binnen (en soms buiten) het netwerk worden verwezen om specifieke onderdelen van hun zorg te ondergaan. Maar, Kremer noemde het al, de netwerkzorg loopt nog niet altijd en overal op

Het adequaat en efficiënt bespreken van alle oncologische patiënten in een multidisciplinair overleg (MDO), tijdens de bijeenkomst door diverse sprekers betiteld als ‘de ruggengraat en het bindmiddel van het oncologisch netwerk’, vergt veel organisatie en vooral steeds meer tijd. Echelonnering van de MDO's (lokaal MDO voor weinig complexe patiënten, regionaal of zelfs landelijk MDO voor (hoog)complexe patiënten) zou de efficiëntie kunnen bevorderen. Bovendien is de financiering van het MDO niet (goed) geregeld. Het MDO is niet in de DBC-structuur verankerd en het model voor consulentenfinanciering is sterk verouderd. Een dilemma is wat te doen als een patiënt op grond van meervoudige problematiek in meer dan één MDO wordt besproken. Hoe de (mogelijk tegenstrijdige) uitkomsten van de MDO's te integreren in één behandelplan? Een ander dilemma is hoe om te gaan met zorgverleners die (langdurig) achterblijven wat betreft het leveren van de afgesproken zorgkwaliteit.

## Samenwerken versus marktwerking

En dan is er nog de vraag hoe samenwerken in een netwerk zich verhoudt tot de marktwerking in de zorg zoals vastgelegd in de zorgverzekeringswet. Joël Gijzen, directeur zorginkoop bij CZ, legt uit hoe zijn werkgever hier mee omgaat. “Via het Egidius Zorgconcept stimu-



(foto: © iStockphoto.com)

# Tien jaar Center for Personalized Cancer Treatment

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) kwam tien jaar geleden tot stand, met de ambitie voor iedere patiënt met kanker tot de beste behandeling te komen. Aan de basis hiervoor ligt *whole genome sequencing* (WGS). Tien jaar is een goed moment om terug te blikken naar het ontstaan en de ontwikkeling van CPCT. Maar ook om vooruit te kijken naar de vraag hoe de toekomst van WGS eruitziet. In een webinar kwam iedereen aan het woord die in dit verhaal een rol speelt of heeft gespeeld.**

Prof. dr. Emile Voest (internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) wond er geen doekjes om: "Frustratie was een belangrijke drijfveer voor de totstandkoming van het CPCT. Je ziet bij een bepaald percentage patiënten die je behandelt spectaculaire resultaten. En bij andere patiënten met precies dezelfde kenmerken zie je eigenlijk alleen maar bijwerkingen zonder enig effect. Ik had me voorgenomen niet op die manier door te gaan, met hagel schieten."

“Patiënten met een specifieke mutatie voor wie een medicijn beschikbaar is voor een ander tumortype, kunnen we opnemen in de DRUP-studie”

HENK VERHEUL

Voest wist dat DNA een harde factor is waarop kan worden gemeten en waarmee een database kan worden opgebouwd. "Maar ik had niet heel veel verstand van DNA", zei hij. Dus ging hij in gesprek met prof. dr. Edwin Cuppen, geneticus en nu *scientific director* van Hartwig Medical Foundation. Hij zei: "De basis waarop CPCT gestoeld is, zit in de vroege ontdekking van het humane genoom. Dat was in 2001 en in uitvloeisel daarvan is veel technologie ontwikkeld om dat ook mogelijk te

maken voor kanker. Dat is de stimulus geweest om te kijken of we die technologie ook daadwerkelijk kunnen toepassen. Het is nu twintig jaar later en het DNA is nu 100% in kaart gebracht, maar dat is maar voor één persoon. We zijn er dus nog lang niet. Maar om het toe te passen in de patiëntomgeving is ooit de start van CPCT geweest."

## De eerste stappen

Een financiële gift maakte het mogelijk een sequencer aan te schaffen. "Dat was in 2008", zei Voest. "Nu is die technologie veel verder ontwikkeld, toen moest het echt stap voor stap. In het begin kostte het 10.000 euro per patiënt en we wilden een database opbouwen. Het ging dus niet zo hard. Doordat het goedkoper werd, konden we het DNA van steeds meer patiënten gaan sequencen." Cuppen: "Aankankelijk had het complete genoom van de patiënt of de tumor in kaart brengen wel 100.000 euro per patiënt gekost. We zijn dus op heel beperkte schaal begonnen. De technologie ontwikkelde zich, nu kunnen we al binnen een dag complete genomen aflezen voor minder dan 1.000 euro."

De in eerste instantie hoge kosten waren niet het enige probleem, vulde dr. Neeltje Steeghs (internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek) aan. "Als we de uitkomst kregen van een patiënt, wisten we niet zo goed wat dit betekende voor die individuele patiënt", zei ze. "Dat ging je pas zien als er genoeg patiënten waren gesequenced. Dat zie je nu in de loop van de jaren komen, dat er zo'n database staat

dat je veel meer voor de grote groep patiënten wat kunt doen en dus ook voor de individuele patiënt."

Vanaf het begin was duidelijk dat het zaak was zoveel mogelijk ziekenhuizen bij de ontwikkeling te betrekken, inmiddels zijn dat er 45. Een professionaliseringsslag werd gemaakt door het sequencen - dat aanvankelijk in het UMC Utrecht werd gedaan - onder te brengen in de Hartwig Medical Foundation, Amsterdam.

## CPCT-02

Kernelement in de ontwikkeling van CPCT is de CPCT-02-studie. Het doel hiervan is bij een grote groep kankerpatiënten het DNA-profiel van de tumor vast te stellen, gecombineerd met het resultaat van de gegeven behandeling. Door al deze gegevens op te nemen in een database, kan vervolgens worden bekeken of er DNA-profielen zijn die samenhangen met de uitkomst van bepaalde behandelingen. Zo ja, dan kunnen ze gebruikt worden om een betere therapie op maat te geven.

Dr. Lindsay Angus, nu aios interne geneeskunde bij het Albert Schweitzer Ziekenhuis in Dordrecht (toen als promovendus in het Erasmus MC, Rotterdam, betrokken bij data-verwerking voor CPCT) vertelde over haar project in het kader van CPCT-02: "Dit had betrekking op WGS bij patiënten met gemetastaseerd

“Frustratie was een belangrijke drijfveer voor de totstandkoming van het CPCT”

EMILE VOEST

mammacarcinoom. We brachten gegevens uit de metastasen van 472 patiënten in kaart. Onze eerste vraag hierbij was: wat zijn de verschillen tussen de primaire tumor en de metastasen? We hadden geen beschikking over materiaal van dezelfde patiënten van de primaire tumor. Maar er was eerder een grote studie geweest waarin van 560 patiënten WGS-data van de

leren wij netwerkvorming voor oncologische zorg door voordelen te bieden aan zorgaanbieders die deze netwerkvorming regionaal voor een bepaalde vorm van kanker hebben opgezet of daar aan werken. Bijvoorbeeld door hen te helpen bij het opzetten van het netwerk. En verzekerden die zich voor hun zorg tot deze aanbieders van netwerkzorg wendden bijvoorbeeld te vrijwaren van hun eigen risico. Op dezelfde manier stimuleren we vervolgens andere zorgaanbieders in de regio zich bij het netwerk aan te sluiten en zich hier duurzaam aan te verbinden. Oftewel: wie afhaakt, is ook zijn voordelen kwijt. Als het netwerk eenmaal tot stand gekomen is, sluiten we een langjarig contract met de betreffende zorgaanbieders."

Als belangrijkste uitdagingen en dilemma's noemt Gijzen het ontwikkelen van netwerkzorg die het gehele zorgspectrum omvat: van preventie tot palliatieve zorg, en het hanteren van volumennormen binnen het hele netwerk. "Het moet niet zo zijn dat je een ziekenhuis niet contracteert voor een bepaalde aandoening, omdat het een bepaald onderdeel uitbesteedt aan het expertziekenhuis in het netwerk."

## “Neem het voortouw”

En dan de minister, mede uitgenodigd om het rapport *Oncologienetwerken in beeld* in ontvangst te nemen. In dit rapport schetsen IKNL, het Citrienfondsprogramma *Naar regionale oncologienetwerken*, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en Platform Oncologie SONCOS van de Federatie Medisch Specialisten (FMS-SONCOS) een beeld van de recente ontwikkelingen op het gebied van de oncologische netwerken in Nederland. Ernst Kuipers stelt dat in Nederland alle ingrediënten aanwezig zijn om oncologische zorg te leveren van zeer hoge kwaliteit. "We hebben gedreven zorgverleners, een fantastisch zorgsysteem gebaseerd op solidariteit, een goede infrastructuur en geografie die zich uitstekend lenen om iedereen een optimale

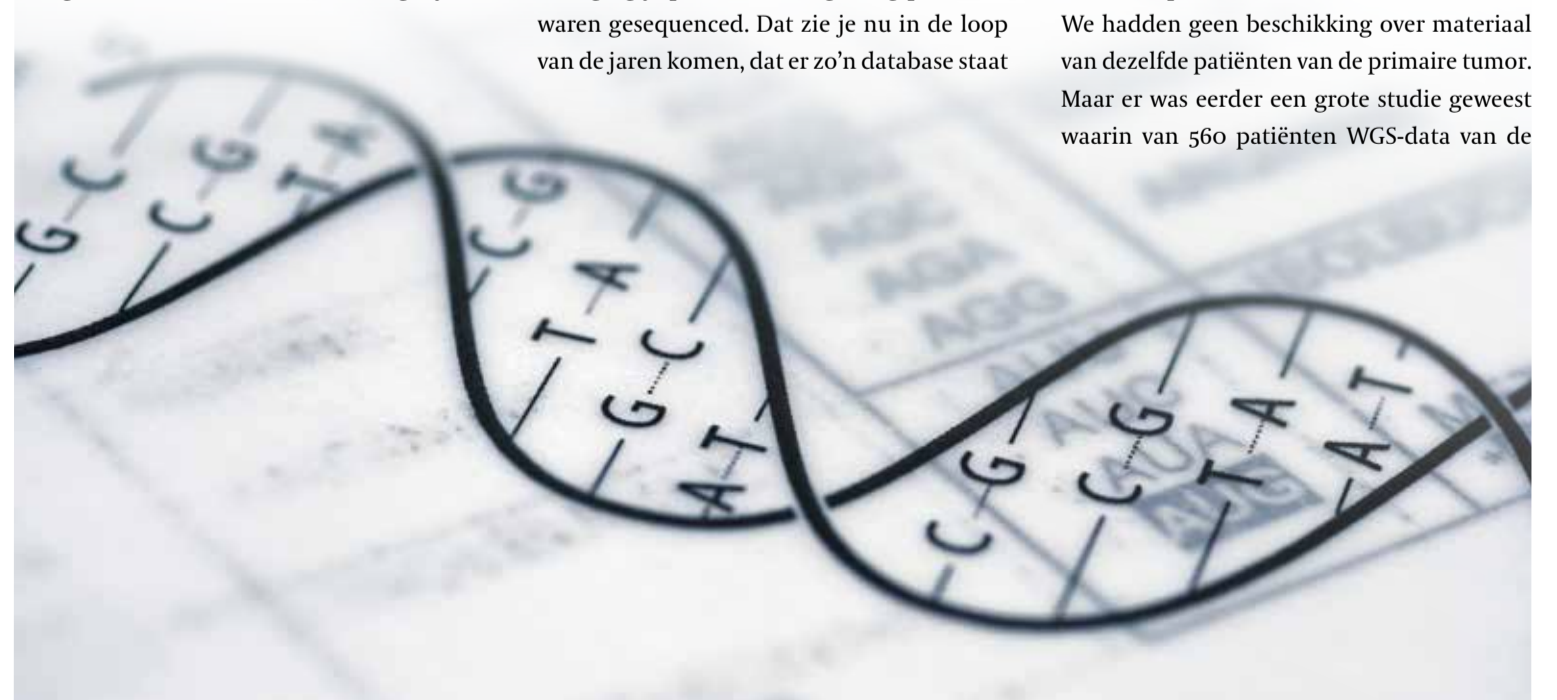
“De beroepsgroep kan het beste zelf het voortouw nemen”

ERNST KUIPERS

behandeling te geven. Onze oncologische zorg zou in de top 3 van Europa moeten staan. Maar we staan in de middenmoot als je kijkt naar de uitkomsten."

Verbetering van de oncologische zorg is volgens Kuipers niet primair een kwestie van geld, personeel, kennis, of tijd die het duurt totdat een nieuw geneesmiddel vergoed wordt. "Het is vooral een kwestie van doen en kiezen. Doen waar je goed in bent en laten wat een ander beter kan." Volgens Kuipers zijn er al forse stappen gezet in de samenwerking en netwerkvorming, maar moet er nog een tandje bij. "Iedere patiënt moet de beste behandeling krijgen, ongeacht waar hij of zij binnenkomt. Waarbij onder behandeling ook het palliatieve traject valt."

Desgevraagd stelt Kuipers dat de beroepsgroep het beste zelf het voortouw kan nemen bij het verder inrichten en verbeteren van de oncologische (netwerk)zorg. "Anders doen anderen dat voor u. Bijvoorbeeld patiëntenorganisaties of het ministerie van VWS. U weet zelf het beste wat het beste is voor de patiënt." ■



## CENTER FOR PERSONALIZED CANCER TREATMENT



Panel van de webinar Tien jaar Center for Personalized Cancer Treatment

(foto: © MEDtalks)

primaire tumor waren verzameld. Daarmee konden wij onze data vergelijken. Hierin zagen we in ons cohort dat patiënten met gemetastaseerd borstkanker twee keer zoveel mutaties ontwikkelden, en in bepaalde genen ook vaker mutaties in de gemetastaseerde setting dan in de primaire setting. Dat kan ook implicaties hebben voor de behandeling. De vraag die we onszelf hierbij stelden, was: kunnen we dan groepen onderscheiden waarvoor we een behandeling hebben, die al bij een ander tumortype wordt toegepast? Ongeveer 45% bleek een afwijking in het DNA te hebben waarvoor we een behandeling zouden kunnen geven. Nu gaan we in prospectieve studies onderzoeken of dat ook echt resultaat oplevert.”

## Impact

Angus kreeg de gelegenheid om haar resultaten te presenteren tijdens het San Antonio Breast Cancer Symposium. “Dit geeft aan hoe deze data gewaardeerd worden”, zei ze. Datzelfde blijkt inmiddels op meerdere fronten het geval te zijn. Dr. Martijn Lolkema (internist-oncoloog, Erasmus MC) vertelde over een publicatie in *Nature* in 2019 over hoe met behulp van DNA-analyse voor het eerst een gedetailleerd overzicht is gemaakt van het landschap van DNA-fouten in duizenden uitgezaaide tumoren.<sup>1</sup> Hij vertelde: “*Landscaping*, beschrijven wat je ziet, is het begin van alle

“Je moet altijd eerst met de patiënt bespreken dat er dingen uit kunnen komen die belangrijk zijn voor de familie”

ANTHONIE VAN DER WEKKEN

wetenschap. Dat hebben we hier ook gedaan: een basis gelegd waarop anderen verder kunnen. Zeker ook met die publicatie in *Nature*. Dat wordt gezien. Maar we hebben natuurlijk niet ineens de oplossing voor kanker bedacht.” Toch is het niet mis wat wél al is bereikt, benadrukte dr. Eleonora Louwman (nationaal trialmanager CPCT): “Inmiddels hebben we 6.921 patiënten in de CPCT-02-studie geïncludeerd, waarvan 4.866 gesequenced met WGS. Een enorm aantal dus.” Hans van Snellenberg (directeur Hartwig Medical Foundation) voegde hieraan toe: “Er is nu sprake van 200 onderzoeken wereldwijd op basis van de data die wij verzameld hebben, en in Nederland 100.

Vanaf 2019 zien we de eerste publicaties. Nu zijn dit er al vijftig en vooral in internationaal zeer hoog aangeschreven tijdschriften. De belangrijkste factoren: schaalgrootte, de kwaliteit van de data en het feit dat we ook de klinische data hebben verzameld.”

## DRUP

Een belangrijker vervolgstap was de DRUP-studie. Prof. dr. Henk Verheul (internist-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen): “Patiënten met een specifieke mutatie voor wie een medicijn beschikbaar is voor een ander tumortype, kunnen we opnemen in een studie. Verschillende mutaties in *BRAF* of *ROS*, of microsatelliet-instabiele tumoren (MSI) zijn voorbeelden met heel grote winst voor patiënten. Toch reageren

niet alle patiënten goed op die studiebehandeling en ook daar leren we van. Registraties op basis van DRUP zitten er aan te komen, in eerste instantie voor MSI.”

Dr. Sahar Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosovani (adviseur apotheker bij CZ) sprak in het verlengde van de DRUP-studie over financiering: “Om te zorgen dat er een soepele overgang komt van experimentele behandeling naar vergoeding, zijn we tot *personalized reimbursement* gekomen. We betalen pas als een middel bewezen effectief is. Dit model is ook in het buitenland goed ontvangen. Noorwegen heeft het geadopteerd en andere landen tonen interesse om op deze manier tot vergoede zorg te komen.”

Financiering voor WGS bestaat op dit moment alleen voor patiënten bij wie de primaire tumor onbekend is. Ook is nog winst te boeken

hebben veel meer informatie nodig om van te kunnen leren. We moeten langzaam richting een multi-omics benadering gaan: niet alleen *genomics*, maar ook *epigenomics*, *transcriptomics*, *proteomics*. Dat lijkt nu nog heel ver weg, kost heel veel en waarschijnlijk zijn er niet genoeg samples om dit allemaal te doen, en is er bovendien niet de kennis om de data bij elkaar te brengen. Maar twintig jaar geleden was het ondenkbaar dat je WGS voor patiënten beschikbaar kon stellen. Nu is dat mogelijk. Dus over tien, twintig jaar zitten we hier weer met CPCT aan tafel en zullen we het hebben over de vergoeding van multi-omics.”

## Toevalsvindingen

Ondertussen blijft één vraag actueel, en dat is hoe moet worden omgegaan met toevalsvindingen, afwijkingen waarnaar niet wordt gezocht met WGS, maar die er wel uit naar boven komen. “Je moet altijd eerst met de patiënt bespreken dat er dingen uit kunnen komen die belangrijk zijn voor de familie”, stelde dr. Anthonie van der Wekken (longarts, UMC Groningen). “Patiënten moeten nadenken over de vraag of ze dat willen weten. En met genetici moeten we nadenken over de vraag hoe je er dan mee omgaat.”

Prof. dr. Haiko Bloemendal (internist-oncoloog, Radboudumc) plaatste hier een duidelijke kanttekening bij. “Het moet in ieder geval geen reden zijn om het DNA-onderzoek niet te doen”, zei hij. ■

## REFERENTIE

1. Priestley P, et al. *Nature* 2019;575:210-6.

NIEUW GEREGISTREERD

## GROEN LICHT VOOR TEYSUNO (S-1) BIJ GEMETASTASEERD COLORECTAAL CARCINOOM

### Met Teysuno® kunnen patiënten hun geplande fluoropyrimidine regime continueren bij cardiotoxiciteit of hand-voetsyndroom

***Teysuno® is nu geïndiceerd bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor wie het niet mogelijk is de behandeling met een ander fluoropyrimidine te vervolgen vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit!***

Fluoropyrimidines vormen de basis van de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom<sup>2,3</sup> 5-FU en capecitabine worden met meerdere bijwerkingen in verband gebracht zoals hand-voetsyndroom en cardiotoxiciteit<sup>4,5,6</sup>. Deze toxiciteiten kunnen leiden tot aanpassingen van de dosis, wat resulteert in dosisverlagingen, het stopzetten van de behandeling of overschakelen naar de volgende behandellijijn, wat de effectiviteit van de behandeling negatief beïnvloedt<sup>7</sup>. Bij patiënten die hun behandeling met 5-FU of capecitabine moesten staken vanwege cardiotoxiciteit of hand-voetsyndroom is aangetoond dat overstappen naar Teysuno een veilige en effectieve behandeloptie is, waardoor patiënten hun cruciale fluoropyrimidine behandeling kunnen voortzetten<sup>1</sup>.

Teysuno is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als monotherapie of in combinatie met oxaliplatin of irinotecan, met of zonder bevacizumab, voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit die optreden in de adjuvante of gemetastaseerde setting.

Advancing oral 5FU therapy

Referenties: 1. SmPC 2. Glimelius B et al. Metastatic colorectal cancer: Advances in the folate-fluoropyrimidine chemotherapy backbone. *Cancer Treat Rev.* 2021;98:102218. 3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-1422. 4. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol.* 2002;13(4):566-575. 5. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4097-4106. 6. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2282-2292. 7. Andre T, de Gramont A, Verrey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176-87

**NORDIC**  
PHARMA

TEV/2022/08

# Moleculaire diagnostiek: van onderzoek naar patiëntenzorg

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Om de beste behandelkeuze te kunnen maken, moet zoveel mogelijk diagnostische informatie over de patiënt en de tumor beschikbaar zijn. Hartwig Medical Foundation wil dit mede mogelijk maken. Daarin worden forse stappen gezet, stelt dr. Paul Roepman, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, met name in het moleculair DNA-onderzoek. Maar er is nog veel werk te doen voordat dit ook routinematig en voor alle patiënten wordt gedaan.**

Hartwig Medical Foundation kwam in 2015 tot stand vanuit de Stichting Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT). “Vergis je niet”, zegt Paul Roepman, “het is in eerste instantie niet opgezet met het oog op de patiëntenzorg van vandaag, maar vanuit het oogpunt van onderzoek en voor verbetering van de zorg voor de patiënt van morgen. In feite was het een *databanking*-studie om de wetenschap en ontwikkeling in de zorg verder te helpen. In het eerste jaar werd het DNA-onderzoek ook nog gedaan door het UMC Utrecht. In 2016 volgde een belangrijke stap, toen de *panel sequencing* werd vervangen door de *whole genome sequencing* (WGS), om echt alle DNA-informatie van de tumor en de

aan mutaties in minder bekende genen, genfusies, maar ook mutatieprofielen. We beseften dat we artsen met alleen een technisch rapport niet heel veel verder zouden helpen. Het was dus nodig om ook een klinische interpretatie van de data te bieden. Daarnaast gebruiken we een grote bestaande kennisdatabank met alle relevante wetenschappelijke literatuur, inclusief het wetenschappelijke bewijs voor de behandelopties die daarin worden beschreven. En omdat we beseften dat deze internationale kennis niet altijd de Nederlandse werkelijkheid weerspiegelt, zochten we samenwerking met iClusion, dat een up-to-date databank heeft van alle klinische studies in de oncologie die in Nederland open zijn. De arts heeft hier-

opwerken met formaline het DNA grotendeels beschadigd wordt. Dan heeft ons laboratorium dus een vers biopt nodig van de tumor of uitzaaing. Met bloed als referentie, om te kunnen vaststellen wat wel en niet tumorspecifiek is.” Hij vervolgt: “We hebben in 44 ziekenhuizen een geslaagde studie gedaan om die vriesbiopt-optie als standaard toe te passen, dus technisch gezien is dit geen probleem. Het moet alleen nog worden geïmplementeerd in de routinezorg. Het goede nieuws is dat er nu voor Primaire Tumor Onbekend (PTO) een vergoedingstitel bestaat. Alle academische ziekenhuizen en het Antoni van Leeuwenhoek gaan dit nu als standaarddiagnostiek opnemen. Met andere ziekenhuizen zijn we in gesprek.”

Interessant in dit verband is ook de GENAYA-studie.<sup>1</sup> Hierin wordt de komende vier jaar van 1.000 jongvolwassenen met kanker het complete DNA van de tumor in kaart gebracht. “Ook al die data vinden weer hun weg naar onze databank”, zegt Roepman. “Inmiddels bevat die databank al data van zo’n 7.000 patiënten. Het is daarmee wereldwijd de grootste databank voor uitgezaaide kanker.”

fusie ook in beeld. Als we die niet vinden, dan vinden we zeer waarschijnlijk wel een andere mutatie of biomarker. Ons advies is dus: altijd zo breed mogelijk testen. En we maken ons hard voor bijzondere patiëntengroepen zoals de jongvolwassenen en patiënten met PTO. De kennis en kunde die we in de researchsetting hebben opgedaan naar de kliniek brengen, daar gaat het ons om.”

“Het grote voordeel hierbij”, stelt Roepman, “is dat Hartwig Medical Foundation onafhankelijk is. We zijn niet verbonden aan een ziekenhuis en hebben dus geen belang in de discussie over concentratie van zorg om verdere kwaliteitsverbetering mogelijk te maken. Concentratie is de enige manier om de complexe diagnostiek die wij voorstaan logistiek, financieel en in termen van noodzakelijke kennis optimaal te gebruiken. Het is ondoenlijk om die diagnostiek in elk ziekenhuis beschikbaar te hebben, de kennis en kunde daartoe ontbreken in veel ziekenhuizen. Het is zo belangrijk om hierin volume te zien, om die kennis op te bouwen en actueel te houden.”

## Vervolg vraag

Als de vergoeding voor WGS geregeld is, is er nog de vraag in welke fase van het beloop van de ziekte het meeste effect met de test kan worden bereikt. “We zien nu vaak dat er wel een behandeling beschikbaar is, maar dat patiënten bij de uitslag van de test al niet meer in voldoende conditie zijn om een behandeling te ondergaan”, zegt Roepman. “Om in aanmerking te komen voor een experimentele of studiebehandeling, moet de patiënt meestal alle reguliere behandelingen hebben doorlopen. Als moleculair bioloog vind ik het dan ingewikkeld om uit te leggen dat een gevonden biomarker, waarvoor een medicijn op maat beschikbaar is, dan nog niet benut kan worden. Hiermee wil ik natuurlijk niet zeggen

“ Het werk van Hartwig Medical Foundation is niet gedaan zo lang compleet DNA-onderzoek voor alle patiënten met uitgezaaide kanker geen routine is ”

patiënt te kunnen vangen. Met de patiëntendata die hiermee beschikbaar kwamen, konden we een databank aanleggen voor wetenschappelijk onderzoek en verdere verbetering van de patiëntenzorg.”

Vijf jaar geleden volgde opnieuw een belangrijke stap, toen hoogleraar medische oncologie prof. dr. Emile Voest (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) de DRUP-studie startte voor patiënten met vergevorderde of uitgezaaide kanker voor wie geen standaardbehandeling meer beschikbaar was. Roepman: “Toen kregen we vanuit de kliniek steeds vaker de vraag: ‘Mooi, die *databanking* en toekomstig onderzoek, maar bieden de WGS-data van de patiënt niet ook nu al een optie voor eventuele vervolgbehandeling?’. Dat was de reden om de directe terugkoppeling en rapportage van het WGS-onderzoek professioneler te gaan opzetten en de data niet langer alleen beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk onderzoek, maar ook voor de directe patiëntenzorg.”

## Snelle ontwikkelstappen

Al snel werd duidelijk dat WGS veel meer informatie en biomarkers opleverde dan waarmee de artsen bekend waren. “De klassieke mutaties kenden ze wel”, zegt Roepman, “maar over alle aanvullende data daar omheen was duidelijk sprake van een gebrek aan kennis over wat deze betekenden en wat ze daarmee konden doen voor de patiënten. Denk hierbij



Paul Roepman

(foto: © Hartwig Medical Foundation)

mee rechtstreeks toegang tot relevant klinisch onderzoek voor een individuele patiënt.”

Een enorme meerwaarde, stelt Roepman. “We hebben vooral de laatste jaren veel geïnvesteerd in rapporten die de behandelaar en de patiënt echt verder helpen.”

## Stap naar standaardisatie

Hartwig Medical Foundation werkt samen met de universitaire medische centra, het Antoni van Leeuwenhoek en enkele perifere ziekenhuizen. “Toepassing van deze techniek vraagt om vriesweefsel”, zegt Roepman. “Dat is er niet altijd, want de routine is nog vaak dat patiëntmateriaal in paraffine wordt ingebed. Het nadeel daarvan is dat tijdens het

## Toekomstbeeld

“Het werk van Hartwig Medical Foundation is nog lang niet gedaan zo lang compleet DNA-onderzoek voor alle patiënten met uitgezaaide kanker geen routine is”, zegt Roepman. “En dan bij voorkeur met WGS natuurlijk, want andere technieken zijn minder compleet. Van de patiënten met een *NTRK*-fusie bijvoorbeeld heeft 70% een positieve respons op een gepersonaliseerde behandeling. Maar we zien dat het aantal patiënten bij wie deze diagnose wordt gesteld - en die dus deze behandeling krijgen - nog minimaal is. Een *NTRK*-fusie is erg zeldzaam, dus is het uitvoeren van een specifieke test voor deze DNA-afwijking niet efficiënt. Een complete DNA-test brengt die

“ We hebben vooral de laatste jaren veel geïnvesteerd in rapporten die de behandelaar en de patiënt echt verder helpen ”

dat de WGS direct na het stellen van de primaire diagnose moet worden gedaan. We weten immers dat uitzaaingen andere genmutaties kunnen hebben dan de primaire tumor, en ook bij specifieke behandelingen kunnen resistentiebiomarkers ontstaan. Verder onderzoek moet duidelijk maken wat dan wel het ideale moment is. Bij het vaststellen van de diagnose en het adviseren over de behandeling bij uitgezaaide ziekte kunnen we in ieder geval al een groot verschil maken, dus laten we met brede implementatie daarvan niet langer wachten dan noodzakelijk.” ■

## REFERENTIE

1. KWF-subsidie voor genomics-onderzoek naar jongvolwassenen met kanker. Te raadplegen via [www.avl.nl/](http://www.avl.nl/)

## SCHILDKLIERCARCINOOM

# Jodiumongevoelige schildkliertumoren resetten

DRS. RAYMON HEEMSKERK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Patiënten met schildklierkanker die refractair zijn geworden voor radioactief jodium, kunnen mogelijk met de tyrosinekinaseremmer lenvatinib weer gevoelig worden voor dit radiofarmacon. Dr. Ellen Kapiteijn, internist-oncoloog, en dr. Dennis Vriens, nucleair geneeskundige (beiden Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden) onderzoeken dit in een *proof-of-concept*-studie bij twaalf patiënten.**

Bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom is thyreoïdectomie aangevuld met een ablatieve behandeling met radioactief jodium de meest gebruikte behandeloptie. Jaarlijks zijn er in Nederland circa 600 nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom, waarvan het in ongeveer 95% van de gevallen gaat om gedifferentieerd schildkliercarcinoom, dat uitgaat van aberrante folliculaire cellen. Een deel van de patiënten wordt tijdens de behandeling ongevoelig voor radioactief jodium.

“Wanneer een patiënt met gevorderde schildklierkanker jodiumrefractair wordt, is er vaak niet meteen een tweedelijnsbehandeling met tyrosinekinaseremmers (TKI's) nodig. Pas als er sprake is van een significante ziektelast of klachten, komt een patiënt hiervoor in aanmerking. Jaarlijks is dat in Nederland bij zo'n dertig tot veertig patiënten het geval”, vertelt Ellen Kapiteijn. Meestal wordt er dan gekozen voor lenvatinib, een orale TKI die meerdere receptoren remt, onder meer VEGFR 1-3, FGFR 1-4, en RET. Dit middel is werkzaam gebleken bij patiënten met een jodiumrefractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Een alternatief is sorafenib, eveneens een TKI. “Sommige ziekenhuizen geven daar de voorkeur aan als eerste keus, maar wij kiezen primair voor lenvatinib, omdat de responskans daarmee hoger is. Binnenkort is er ook cabozantinib beschikbaar en zijn er dus drie TKI's om uit te kiezen.” Nadeel van deze TKI's is dat ze in vergelijking met radioactief jodium veel meer acute bijwerkingen geven, variërend van diarree, alghele malaise, afvallen tot hand-voetsyndroom. Daarom zijn we met een studie gestart waarin gekeken wordt of de tumoren van patiënten op termijn weer jodiumsensitief worden en opnieuw behandeld kunnen worden met radioactief jodium.

## Verschillende oorzaken

“We denken dat bij mensen die gedurende de behandeling jodiumrefractair worden het mechanisme van selectie een rol speelt. De cellen die het gevoeligst zijn voor jodium gaan dood, waardoor je resistente ziekte overhoudt”, aldus Dennis Vriens. “Bij sommige patiënten is de tumor vermoedelijk voorafgaand aan de jodiumbehandeling al ongevoelig voor jodium. Maar daar kom je pas achter als je ziet dat de tumor na één of twee jodiumtherapieën niet reageert.”

“Als patiënten weer jodiumgevoelig worden, kunnen ze weer jodiumtherapie krijgen en vermijd je de toxiciteit van TKI's”

ELLEN KAPITEIJN

Aan het ontstaan van de ongevoeligheid voor jodium kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen. “Het kan dat de cellen geen jodium meer opnemen, maar het kan ook dat de cellen nog wel jodium opnemen, maar het niet meer vast kunnen houden. Een ander mechanisme dat mee kan spelen is dat de ioniserende straling die de isotoop afgeeft, geen dodelijk effect meer heeft op de tumorcellen in de schildklier. Ook dat zorgt ervoor dat cellen niet meer reageren op de jodiumtherapie.”

## Celgroei normaliseert

Het fenomeen dat cellen weer jodiumgevoelig kunnen worden is bekend van andere doelgerichte middelen die ingrijpen in de MAP/ERK- of PI3K/AKT/mTOR-pathway die soms bij refractair schildkliercarcinoom gegeven worden, zoals de MEK1/2-remmer selumetinib.

Kapiteijn: “In Nederland zijn TKI's de eerste keuze na radioactief jodium, daarom willen we nu onderzoeken of cellen ook weer jodiumgevoelig worden onder lenvatinib, dat de receptoren aan het begin van deze twee *pathways* blokkeert. Als dat zo is, kunnen patiënten weer jodiumtherapie krijgen en vermijd je de toxiciteit van TKI's.”

Hoe cellen weer gevoelig kunnen worden voor jodium is niet precies bekend. “We denken dat de kanalen voor natriumjodide in de celmembranen daar een cruciale rol bij spelen”, aldus Vriens. “We zien dat deze kanaaltjes steeds minder goed functioneren naarmate de tumor een langere evolutie heeft doorgemaakt en patiënten langer behandeld zijn. Uiteindelijk kan dat kanaaltje helemaal uit de cellen verdwijnen, waardoor iemand geen radioactief jodium meer kan opnemen.” Onder doelgerichte therapie herstelt zich dat soms weer en kunnen cellen weer voldoende radioactief jodium opnemen.

“Onze hypothese is dat de celgroei normaliseert onder invloed van de TKI's en de tumorcellen daardoor ook weer jodium kunnen opnemen. Maar of de in Nederland gangbare behandeling met lenvatinib dat ook bewerkstelligt, en of dat dan bij alle mensen gebeurt, gaan we nu dus onderzoeken in een *proof-of-concept*-studie bij twaalf patiënten.” Kapiteijn vult aan: “In de toekomst hopen we ook andere middelen te testen voor het bewerkstelligen van heropname van radioactief jodium.”

Patiënten die meedoen aan het huidige onderzoek krijgen verschillende scans om te meten hoe goed hun tumorcellen jodium opnemen en vasthouden voor en tijdens behandeling met lenvatinib. Als een patiënt na drie maanden niet opnieuw gevoelig is voor jodium, is de verwachting dat dit ook niet meer zal gebeuren en kan de patiënt terug naar het eigen ziekenhuis om het reguliere behandeltraject met lenvatinib te vervolgen.”

## Behoorlijk veel planwerk

Voor klinische doeleinden wordt meestal jodium-131 gebruikt. Maar dat is alleen af te beelden met een SPECT-scan, die minder goed in staat is om kleinere hoeveelheden in beeld

te brengen dan een PET-scan. Ook bestaat de angst dat grotere hoeveelheden jodium-131 de cellen voorbereiden op een behandeling met deze isotoop, waardoor deze therapie minder effectief is. Jodium-123 diskwalificeert zich vanwege de te korte halfwaardetijd. Dan blijft alleen de derde isotoop over, jodium-124, dat zich goed leent voor PET en een voor veel onderzoek acceptabele halfwaardetijd van 4,2 dagen heeft. Dit radiofarmacon is tegenwoordig alleen lastig te verkrijgen.

“Nederland is altijd een koploper geweest op het gebied van onderzoek naar schildklierkanker met jodium-124”, vertelt Vriens. Tot enkele jaren geleden werd dit radiofarmacon door het Amsterdam UMC gemaakt. “Dat was de enige plek in Europa waar klinisch bruikbaar jodium-124 verkrijgbaar was, maar bij de verhuizing naar het nieuwe Imaging Center is deze faciliteit komen te vervallen. Momenteel is jodium-124 dat aan alle eisen voor klinische toediening voldoet niet meer in Europa verkrijgbaar. Daarom halen we het nu uit de Verenigde Staten. Dat vergt behoorlijk veel planwerk. Patiënten moeten er vrij snel nadat het geleverd is mee behandeld kunnen worden.”

## Inclusiecriteria

De studie is open voor patiënten die jodiumrefractair zijn geworden en nog geen lenvatinib hebben gehad. Patiënten moeten laesies hebben die groot genoeg zijn om op een PET-scan te kunnen zien. De schildkliertumor van de eerste patiënt die is geïncludeerd liet na zes weken lenvatinib nog geen jodiumopname zien, maar na twaalf weken wordt er nog een keer gemeten. Naast Kapiteijn en Vriens zijn prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei, hoogleraar Radiologie in het LUMC, en technisch geneeskundige en promovenda Maaïke Dotinga intensief bij de studie betrokken. “Daarnaast is de inspanning van heel veel disciplines van belang om dit onderzoek tot een succes te maken, van apothekers tot natuurkundigen en van planners tot laboranten.” ■

Heeft u een patiënt die mogelijk mee wil doen aan deze studie, dan kunt u contact opnemen met Ellen Kapiteijn via [h.w.kapiteijn@lumc.nl](mailto:h.w.kapiteijn@lumc.nl)





# Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van gemetastaseerd blaascarcinoom

DR. ROBBERT VAN DER VOORT | MEDICAL WRITER

DEZE BIJDRAGE IS FINANCIËEL MOGELIJK GEMAAKT DOOR ASTELLAS PHARMA B.V. ASTELLAS PHARMA B.V. HEEFT GEEN INVLOED GEHAD OP DE INHOUD/SELECTIE VAN DE ARTIKELLEN.

De prognose voor patiënten met blaaskanker is de afgelopen vijftig jaar onveranderd slecht gebleven, met name bij gemetastaseerd blaascarcinoom. Met de registratie van verschillende immunotherapieën en een aantal veelbelovende middelen in fase 2/3-studies komt hier mogelijk snel verandering in. Internist-oncoloog dr. Martijn Lolkema (Erasmus MC, Rotterdam) deelt zijn visie op de kenmerken van de ziekte en op het evoluerende behandelingslandschap in de eerste en latere lijn.

Jaarlijks worden bijna 7.000 Nederlanders gediagnosticeerd met blaaskanker.<sup>1</sup> Hiervan hebben ongeveer 2.000 patiënten een spierinvasieve vorm van blaaskanker, is ruim 60% ouder dan 69 jaar en hebben velen een geschiedenis van roken.<sup>1,2</sup> Wat verder opvalt is dat ruim driekwart man is.<sup>1</sup> “We weten niet precies wat hieraan ten grondslag ligt, maar

“We weten dat het genetische profiel van blaaskanker bij mannen en vrouwen aanzienlijk van elkaar verschilt”

wel dat het genetische profiel van blaaskanker bij mannen en vrouwen aanzienlijk van elkaar verschilt”, aldus Martijn Lolkema.<sup>3</sup> Verder vertelt hij dat patiënten met gemetastaseerd blaascarcinoom over het algemeen kwetsbare mensen zijn. “Dit heeft deels te maken met hun voorgeschiedenis, want we weten dat roken en blootstelling aan andere toxines risicofactoren zijn voor deze maligniteit. Hierdoor hebben deze patiënten vaak meerdere comorbiditeiten, zoals longaandoeningen en hart- en vaatziekten. Daarnaast hebben patiënten met blaaskanker vaak last van het anorexia-cachexiesyndroom, doordat hun ziekte veel metabole problemen geeft”, aldus Lolkema.

De prognose voor patiënten met spierinvasieve blaaskanker is overwegend slecht, met name voor patiënten met gemetastaseerd blaascarcinoom en patiënten die niet voor systemische therapie in aanmerking komen. Daarnaast is de overleving in de totale populatie patiënten met blaaskanker in Nederland de afgelopen vijftig jaar vrijwel onveranderd gebleven en blijven steken op ongeveer 54%.<sup>1</sup> Bij patiënten met gemetastaseerd blaascarcinoom is de vijfjaarsoverleving momenteel rond de 13%. Mogelijk kunnen recent geregistreerde behandelingen en veelbelovende kandidaten uit het klinisch onderzoek de prognose bij blaaskanker verbeteren.

## Eerstelijnsbehandeling

Cisplatinebevattende chemotherapie is de standaard eerstelijnsbehandeling bij fitte patiënten met gemetastaseerd blaascarcinoom. Lolkema: “Bij minder fitte patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een verminderde nierfunctie, is de situatie complexer. In principe bestaan er dan twee opties: immunotherapie



Martijn Lolkema

met pembrolizumab - bij patiënten met een *combined positive score* voor PD-L1 van minimaal 10 - dan wel chemotherapie op basis van

“Patiënten met blaaskanker hebben vaak last van het anorexia-cachexie-syndroom, doordat hun ziekte veel metabole problemen geeft”

carboplatine. Bij deze laatste optie bestaat tegenwoordig de mogelijkheid om ook een onderhoudsbehandeling met avelumab te

geven. De resultaten van de JAVELIN Bladder 100-studie lieten zien dat bij patiënten in remissie na chemotherapie onderhoudsbehandeling met avelumab plus beste ondersteunende zorg (BSC) geassocieerd was met een significant betere algehele overleving (OS) vergeleken met BSC alleen.<sup>4</sup> Helaas weten we nog onvoldoende welke patiënten vooral baat hebben bij chemotherapie gevolgd door avelumab en welke bij pembrolizumab. Wereldwijd wordt dan ook onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van biomarkers.<sup>5</sup> Verder speelt uiteraard de wens van de patiënt mee.”

Twee factoren die volgens Lolkema voor een belangrijk deel bepalen voor welke behandeling een patiënt met gemetastaseerde blaaskanker in aanmerking komt, zijn de algehele conditie van de patiënt en of de patiënt voldoende fit is voor behandeling met cisplatine. “Dit cytostaticum is namelijk geassocieerd

therapie geassocieerd is met een significant betere OS en duurzame overleving bij 20-30% van de patiënten.<sup>6,7</sup> Toevallig zie ik een aantal patiënten die aan deze studie deelnamen en nu vier, vijf jaar na het einde van de behandeling nog in leven zijn. Een ongehoord resultaat

“Helaas weten we nog onvoldoende welke patiënten vooral baat hebben bij chemotherapie gevolgd door avelumab en welke bij pembrolizumab”

bij gemetastaseerd blaascarcinoom. Overigens is het altijd het overwegen waard om patiënten die eerder goed reageerden op cisplatine opnieuw met deze chemotherapie te behandelen. Daarnaast hebben verschillende behandelingen goede resultaten laten zien in klinische studies, zoals de antilichaam-geneesmiddel-conjugaten enfortumab vedotin en sacituzumab govitecan”, vertelt Lolkema.<sup>5</sup>

Door de nieuwe behandelopties bij blaaskanker worden internist-oncologen steeds vaker bij het behandeltraject betrokken. “Je ziet dat de systemische behandelingen, zoals immunotherapieën, steeds eerder worden ingezet in de vroegere stadia. Hierdoor wordt de rol van de internist-oncoloog steeds groter bij patiënten met vroeg stadium blaascarcinoom. Zeker bij multimodale, sequentiële behandelingen bij deze patiëntengroep met veelal meerdere comorbiditeiten vind ik dat een logische ontwikkeling”, aldus Lolkema. ■



PODCAST

In een podcast spreekt prof. dr. ir. Koos van der Hoeven met dr. Martijn Lolkema uitgebreid over dit onderwerp. Scan de QR-code of ga naar [oncologie.nu/podcasts](https://oncologie.nu/podcasts)

## REFERENTIES

1. Incidentie en overleving bij blaaskanker (NKR). Te raadplegen via [iknl.nl/kankersoorten/blaaskanker/registratie/incidentie](https://iknl.nl/kankersoorten/blaaskanker/registratie/incidentie)
2. Lenis AT, et al. JAMA 2020;324:1980-91.
3. Dobruch J, et al. Eur Urol 2016;69:300-10.
4. Powles T, et al. N Engl J Med 2020;383:1218-30.
5. Liow E, et al. ESMO Open 2020;5(Suppl):e000616.
6. Bellmunt J, et al. N Engl J Med 2017;376:1015-26.
7. Fradet Y, et al. Ann Oncol 2019;30:970-6.

# DORP omarmt en faciliteert de samenwerking

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Klinisch onderzoek ondersteunen, zodat sneller betere behandelingen beschikbaar komen voor mensen met kanker. De doelstelling van DORP, het Dutch Oncology Research Platform, is glashelder. Maar de weg naar dat doel is vaak grillig en bezaaid met obstakels. Tijdens de DORP-conferentie *Ready to connect* (5 april in Utrecht) kwamen de verschillende samenwerkingspartners aan het woord die DORP in de afgelopen jaren aan zich heeft weten te binden. Die *partnerships* kunnen het realiseren van de beschreven doelstellingen behoorlijk versnellen.**

Tot beter *investigator-initiated* klinisch wetenschappelijk onderzoek in de oncologie komen, en die onderzoeken sneller afronden met meerwaarde voor de patiënt. Drs. Jacolien Coes wist waar de focus voor DORP lag toen ze er vier jaar geleden directeur van werd. “DORP wil hierin ondersteunend zijn voor onderzoekers en patiënten”, vertelde ze in haar openingswoord van de conferentie. “Onze focus ligt daarbij op het versnellen van de doorlooptijd voor het opstarten van onderzoek en het includeren van voldoende patiënten. En hoewel we ons daarbij richten op oncologie, beschikken we inmiddels over een kennisbank die ook voor onderzoekers buiten de oncologie toegankelijk is.”

## Spin in het web

Dr. Agnes Jager, voorzitter van de stuurgroep DORP, speelt in het dagelijks leven als internist-oncoloog (Erasmus MC, Rotterdam) een belangrijke rol in borstkankerzorg en wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. “Inhoudelijk hebben we als onderzoekers DORP niet echt nodig. Maar wel om financiering te realiseren en om de studie goed uit te rollen.” Als voorbeeld van de traagheid van wetenschappelijk

“Onze focus ligt op het versnellen van de doorlooptijd voor het opstarten van onderzoek en het includeren van voldoende patiënten”

JACOLIEN COES

onderzoek vertelde zij over een relatief eenvoudige studie die antwoord moet geven op de vraag of bij borstkanker voorafgaand aan de behandeling van jonge vrouwen met chemotherapie voorspeld kan worden wie wel en wie niet definitief in de overgang komt. Belangrijk voor de arts, omdat dit het type nabehandeling bepaalt, en voor de vrouwen, omdat dit de fertiliteit bepaalt. “Financiering was snel gerealiseerd, maar de opstart en uitrol heeft krap tien jaar geduurd. Met name ingegeven door nieuwe wetgeving aangaande de uitvoering van klinische studies, ongeacht het type onderzoek, waardoor wij telkens opnieuw het wiel moesten uitvinden”, vertelde ze. “Als DORP er op dat moment al was geweest, had dat misschien niet zo hoeven zijn.”

De uitdaging bij het realiseren van financiering

en de complexiteit van het snel en goed opzetten en uitvoeren van klinische studies wordt breed herkend, zo bleek gaandeweg de beginjaren van DORP. “Er is een groot aantal initiatieven gestart, die vaak met gemeenschapsgelden gerealiseerd worden, maar helaas niet zelden deels overlappend zijn. Een helder overzicht van de initiatieven ontbreekt”, zei Jager. “DORP kan als spin in het web dit probleem oplossen, door de grote behoefte aan centrale coördinatie in oncologisch onderzoek en wellicht ook breder voor haar rekening te nemen.”

## Regeldruk

Drs. Lucas Cornips, beleidsmedewerker ethiek bij het ministerie van VWS, vertelde over het daar lopende *Programma Regeldruk*. Bij onderzoek dat niet onder de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt, bestaat een grote behoefte aan het terugdringen van de regeldruk. “De verschillen in toetsing blijken groot tussen de centra onder-



Jacolien Coes

(foto: © Victor Schutijser)

ling”, vertelde hij, “wat natuurlijk extra problematisch is bij multicenter onderzoek. In die gevallen moet meerdere keren getoetst worden voor hetzelfde onderzoek. Daarom hebben we een toetsingskader ontwikkeld, dat tot meer uniformering hierin moet leiden. Meer proportioneel risicogestuurde toetsing dus en ook wederzijdse erkenning van toetsingscommissies. We willen indieners helpen met wat bij het indienen van een onderzoeksaanvraag allemaal komt kijken en bepalen op welke gronden moet worden getoetst. Soms zal zelfregistratie

volstaan, soms zal meer nodig zijn.”

Als tweede actielijn in zijn werk noemde hij de ontwikkeling van adviezen over ondersteuning van onderzoekers bij het toetsingsproces voor WMO-onderzoek. “Jonge onderzoekers ervaren daarbij regeldruk”, vertelde hij. “Ze hebben kennis nodig over wet- en regelgeving, methodologie, statistiek, uitvoerbaarheid en subsidies. Er zijn genoeg loketten voor ondersteuning - DORP bijvoorbeeld als

“Inhoudelijk hebben we als onderzoekers DORP niet echt nodig. Maar wel om financiering te realiseren en om de studie goed uit te rollen”

AGNES JAGER

het om oncologie gaat - maar het is nog steeds complex voor ze. Dus hebben we aanbevelingen ontwikkeld om het voor onderzoekers inzichtelijker te maken.” In de zomer moet er een concept toetsingskader liggen.

Desgevraagd zei Cornips zich enorm te hebben verbaasd over de regeldruk waarmee onderzoekers te kampen hebben. Voor de twee jonge onderzoekers in de zaal een maar al te herkenbare boodschap. Het ene centrum wil opt-in, het tweede opt-out, het derde wil toestemming aan de poort in multicenter onderzoek dat onder de WMO valt.

## Data-infrastructuur

Dr. Rita Azevedo is programmamanager TRaIT en BBMRI *operation manager* bij Health RI. Het uitgangspunt van Health RI maakt meteen duidelijk waarover haar bijdrage ging: *Data driven health: connect, share and reuse*. De organisatie heeft als doel een goede data-infrastructuur voor onderzoek op te zetten en hierin een lerend systeem te worden. “Het probleem is dat veel data zo moeilijk te vinden zijn”, zei ze, “en bovendien niet te combineren en dus niet herbruikbaar te maken. De data

moet FAIR (*findable, accessible, interoperable and reusable*) worden.”

Wat dat betreft was de COVID-19-crisis een leerschool, memoreerde ze. Daarin was het ineens mogelijk om data bij elkaar te brengen en beschikbaar te maken voor onderzoek. “We kunnen daarvan leren”, zei ze, “door nu partijen bij elkaar te brengen, een gedeelde federatieve nationale gezondheidsinfrastructuur op te zetten en een samenhangend pakket van diensten en instrumenten te ontwikkelen in een *one stop shop*. Data vinden, analyseren en beschikbaar stellen. Tot dit doel hebben we de TRaIT-servicedesk opgezet. We gaan uit van een *no wrong door policy*: kunnen wij een binnenkomende vraag zelf niet beantwoorden, dan wordt die meteen doorgespeeld naar een van de samenwerkende partijen, zoals DORP”

## Belemmeringen wegnemen

ZorgEvaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) werkt al twee jaar samen met DORP. “We zijn in 2019 ontstaan vanuit het hoofdlijnenakkoord medisch specialistische zorg, om gepast gebruik te bevorderen”, vertelde programmaadviseur drs. Veronique van Dooren.

Het doel van ZE&GG ligt duidelijk in het verlengde van dat van DORP: belemmeringen in de opstart en uitvoering van zorgevaluaties wegnemen. “Daarna de kennis die met een evaluatie is opgedaan in de klinische praktijk brengen en daar evalueren”, zei Van Dooren. “Zo willen we zorgevaluatie-onderzoeken versnellen. Binnen drie maanden na de start includeren in alle deelnemende centra en 90% binnen de tijd afronden, dat is de ambitie voor 2023. Daar staan we nu nog ver van af. Wat Cornips vertelde over de problemen met toetsing van onderzoeken en studies, is ook voor ZE&GG herkenbaar. Een centrale ondersteuning van projectgroepen is essentieel om dit te veranderen. Er moet een vaste contactpersoon zijn tussen de onderzoeksgroep en ZE&GG.

“Binnen drie maanden na de start includeren in alle deelnemende centra en 90% binnen de tijd afronden, dat is de ambitie voor 2023”

VERONIQUE VAN DOOREN

Recentelijk ontwikkelde ZE&GG een veldnorm voor de toetsing en monitoring van zorg-evaluaties, DORP droeg daaraan bij. Ook is *inclusiemonitor.nl* ontwikkeld, om in beeld te brengen welke zorgevaluaties lopen, welke centra erin participeren en hoe ze vorderen. “We zijn in gesprek met de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen om ziekenhuizen te enthousiasmeren hierin een rol te pakken en patiënten te includeren”, zei Van Dooren. “We trekken nu twee jaar op met DORP. Er zijn meerdere initiatieven met deels vergelijkbare ambities: regeldruk verminderen, inclusies

## DUTCH ONCOLOGY RESEARCH PLATFORM

versnellen, projectgroepen beter ondersteunen. De netwerkfunctie richting beroepsgroepen is enorm belangrijk. We hebben elkaar hier heel erg in kunnen vinden, dus mijn conclusie is dat we blijven samenwerken.”

**Toekomstverkenning**

In een rondetafeldiscussie ging dagvoorzitter dr. Egge van der Poel (*clinical data scientist*) met vijf panelleden in op de vraag ‘De toekomst van klinisch oncologisch onderzoek: wat is nodig en wat kan DORP hierin betekenen?’ Lucie Loman beantwoordde die vraag vanuit het perspectief van de patiënt: “Vraag aan de patiënt wat die vindt dat er met zijn data mag en moet gebeuren. Dat kan beter. Ook kan het inhoudelijk beter, door de patiënt vanaf het begin te laten meepraten.” Hierin kon Jager zich helemaal vinden. “We vullen te snel in voor patiënten”, zei ze.

De patiënt moet in die rol aan de voorkant dan wel ondersteund worden. “Hierin zit een rol voor DORP”, zei Loman. “Aan de patiënten ligt het niet, die willen graag participeren in klinisch onderzoek. Soms omdat ze uitbehandeld zijn en dan toch in een studie kunnen worden geïncubeerd, soms omdat ze willen bijdragen aan het beter maken van de zorg voor andere patiënten. Alleen moeten de studies wel vindbaar zijn voor ze, en op *kanker.nl* staat weliswaar veel, maar lang niet alles. Het is nog te ingewikkeld.”

DORP maakt hier al werk van, door instructie-filmpjes vanuit verschillende initiatieven bij elkaar te brengen en op patiëntniveau uitleg te geven over studies.

**Werken aan zichtbaarheid**

DORP kan wel aan zijn eigen bekendheid werken, merkte arts-onderzoeker drs. Sietske van Nassau op. “Zelf heb ik heel veel aan DORP gehad in mijn onderzoek, maar veel collega’s kennen jullie nog onvoldoende.” Ze stelde ook voor jonge onderzoekers vaker een forum te bieden om te vertellen over de onderzoeken waarmee ze bezig zijn. “Om de samenleving er een beter beeld van te geven”, verduidelijkt ze. “Wellicht kan dat ook helpen om de inclusie te verbeteren.”

Jager stelde dat de partijen die met elkaar willen samenwerken, dan ook beter elkaars taal moeten leren spreken. “Weten we elkaar te vinden en weten we waar elkaars behoeften liggen. Ook daarin is een rol voor DORP.” De noodzaak hiertoe wordt ook bij KWF Kankerbestrijding gevoeld, stelde dr. Miranda Wijdenes. “We zien een groot deel van het oncologisch onderzoek te laat opstarten vanwege een lage inclusie van patiënten of halverwege overstappen naar een ander studiedesign. DORP kan hier aan de voorkant een belangrijke rol vervullen.”

Er is inderdaad nog te veel versnippering, erkende Jager. “Centrale regie zou waardevol zijn”, stelde ze. Het mooie van DORP is dat het een toolbox ter beschikking heeft met gerichte materialen om dit soort zaken bespreekbaar te maken. Toch doen we het nog lang niet zo slecht, nuanceerde chirurg prof. dr. Thijs Merckx. “Al is er wel een grote uitdaging voor de toekomst. Hoe gaan we de kankerpatiënten in de komende jaren bedienen met hetzelfde

budget, hetzelfde aantal ziekenhuizen en de bestaande fragmentatie in samenwerking?” Dit is niet de enige hindernis. Projectfinanciering is contraproductief aan de ruimte die moet worden geboden om real-worlddata te blijven verzamelen en benutten.

**Onderzoek ontregelen**

Twee arts-onderzoekers uit het Amsterdam UMC, drs. Eva Verheij en drs. Suzanne Meiring, maken deel uit van de werkgroep Ontregel het onderzoek (zie *ontregelhetonderzoek.nl*). De wet- en regelgeving rond klinisch onderzoek is enorm toegenomen, stelden ze. De administratielast is veel groter geworden, zonder dat de data of de patiëntveiligheid van onderzoek

“Zelf heb ik heel veel aan DORP gehad in mijn onderzoek, maar veel collega’s kennen jullie nog onvoldoende”

SIETSKES VAN NASSAU

erdoor zijn verbeterd. Vandaar hun initiatief, dat drie hoofddoelen heeft: paal en perk stellen aan de doorgesloten bewijslast, ruimte bieden aan lokale interpretatie van wet- en regelgeving en een grens stellen aan het aantal controlerende partijen, wat nu ontmoedigend werkt om multicenter onderzoek te verrichten. Het maakt onderzoek duurder en tijdrovender, terwijl de beurzen die de onderzoekers ervoor ter beschikking staan niet

toenemen.

Verheij en Meiring onderstreepten het belang van de verandering die zij voorstaan door te stellen dat in het Amsterdam UMC in tien jaar tijd het *investor-initiated* onderzoek met 40% is afgenomen. Dit betekent dat de afhankelijkheid van onderzoek door de farmaceutische industrie groter wordt. De stellingname van Verheij en Meiring is: we hebben het samen moeilijk gemaakt, dus laten we het ook samen weer simpeler maken. Door autorisatie met een digitale handtekening te accepteren bijvoorbeeld, en door de stem van de werkvloer te laten horen in werkgroepen die onderzoek voorbereiden. Ambities die de twee delen met DORP.

**Gelijkgestemdheid**

In haar slotwoord concludeerde Coes dat in de afgelopen vier jaar vanuit DORP heel veel stappen zijn gezet in de toen bepaalde focus waarmee ze eerder op de dag haar bijdrage begon. Bovendien is bij de andere partijen die gedurende de dag aan het woord kwamen steeds meer gelijkgestemdheid ontstaan over de problemen die moeten worden aangepakt, de manier waarop dit moet gebeuren en de rol die (samenwerking met) DORP hierin speelt. “We hebben de afgelopen vier jaar in kaart gebracht waar iedereen mee bezig is en wat we van elkaar kunnen leren”, zei ze. “Het is nog steeds een uitdaging om alles bij elkaar te brengen en de bijdragen van vandaag laten zien waarvoor we dat doen. Onderzoekers ondersteunen blijft essentieel voor ons, daarop zullen we ons dus ook de komende vier jaar volop blijven richten.”

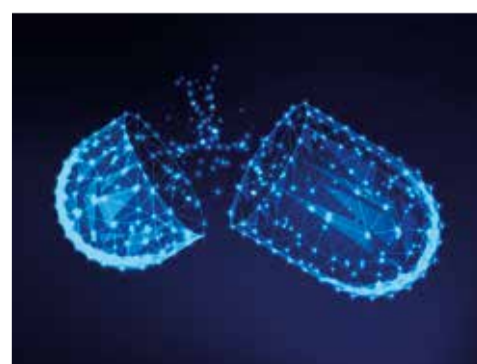
## ONCODE-PACT

# 325 miljoen euro voor versnelling van ontwikkeling kankermedicijnen

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Het Nationaal Groeifonds kent een bedrag van 325 miljoen euro toe aan Oncode-PACT om kansrijke oncologische kandidaat-geneesmiddelen sneller en goedkoper te ontwikkelen en zo sneller bij de patiënt te brengen. Jeroen Dijsselbloem, voorzitter van de commissie van het Nationaal Groeifonds, maakte dit medio april bekend. Dr. Alain Kummer, *managing director* Oncode Instituut en voorzitter Oncode-PACT, legt uit wat Oncode-PACT met dit geld wil bereiken.**

Oncode-PACT heeft de ambitie om nieuwe en aantoonbaar effectieve oncologische geneesmiddelen sneller en goedkoper te ontwikkelen dan op dit moment gebeurt. Nu zit er gemiddeld tien tot vijftien jaar tussen de eerste wetenschappelijke inzichten en het moment waarop een patiënt toegang krijgt tot een geneesmiddel. Te vaak gebeurt het nog in de laatste fase van het ontwikkelproces dat een kandidaat-geneesmiddel onvoldoende effectief blijkt, of om andere redenen niet bij de juiste patiënt terechtkomt. Onder de streep betekent dit dat het voorkomt dat een langdurig en kostbaar ontwikkelproces niet leidt tot een nieuw geneesmiddel. In andere gevallen leidt de ontwikkeling tot een geneesmiddel dat slechts effectief is voor een deel van de patiënten waarvoor het is bedoeld.

**De patiënt in het lab**

Oncode-PACT ziet een groot belang om tot een oplossing voor deze problemen te komen, omdat kanker in ons land nog steeds doodsoorzaak nummer één is. Alain Kummer: “Oncode-PACT plaatst de patiënt centraal in de

hele keten van geneesmiddelontwikkeling. In de huidige situatie staat een preklinisch ontwikkelproces nog onvoldoende in verbinding met de klinische praktijk en komt de patiënt pas veel te laat in beeld. Door patiëntgegevens en weefsels van patiënten al vroeg in het ontwikkelproces in te zetten - met behulp van organoïdtechnologie en kunstmatige intelligentie - kan veel eerder in het proces en met meer zekerheid worden beoordeeld of een mogelijk geneesmiddel al dan niet effectief en veilig is.”

**Economische kansen**

De aanpak van Oncode-PACT is erop gericht om te waarborgen dat al voordat het klinisch onderzoek start duidelijk is welke groep patiënten er de grootste effectiviteit van mag verwachten en onder welke omstandigheden. Dit maakt het mogelijk om de fase van klinisch onderzoek gericht, kleinschaliger en sneller vorm te geven.

Kummer benadrukt dat deze aanpak grote economische kansen biedt voor Nederland. “Nederlandse kennisinstellingen en bedrijven zullen toegang krijgen tot de expertise en faciliteiten om sneller en effectiever het pre-

klinisch ontwikkelproces te doorlopen”, zegt hij. “Hiermee creëert Oncode-PACT nieuwe bedrijvigheid, kennis en technologie in medicijnontwikkeling en contractonderzoek, versterkt het vestigingsklimaat voor buitenlandse bedrijven en ontwikkelt effectieve en betaalbare behandelingen van kanker.”

Voor de patiënt betekent de aanpak van Oncode-PACT dat het in de toekomst in een eerder stadium van diens ziekteproces mogelijk zal zijn om een behandeling op maat te krijgen, met significant voordeel voor de behandeluitkomst.

## KADER

## Oncode-PACT

Oncode-PACT is een landelijk consortium van publieke en private partners. Onderzoekers, internist-oncologen, kennisinstellingen en het bedrijfsleven werken hierin samen om betere en betaalbare oncologische geneesmiddelen sneller te ontwikkelen. Dit gebeurt in nauwe samenwerking met de ministeries van EZK en VWS.

Met het Nationaal Groeifonds investeert het kabinet tussen 2021 en 2025 twintig miljard euro in projecten die de bedoeling hebben te zorgen voor een structurele en duurzame economische groei voor de lange termijn. Hierbij gaat het om projecten op het gebied van onderzoek, ontwikkeling en innovatie op de terreinen waar voor Nederland de meeste kansen liggen.

## 9<sup>e</sup> VSO Voorjaars-symposium

Op 4 en 5 april jl. was het jaarlijkse voorjaarssymposium van het Netwerk Verpleegkundig Specialist Oncologie. Na twee jaar waarin fysieke bijeenkomsten geen optie waren wegens de coronaepidemie, konden verpleegkundig specialisten weer live in Veenendaal deelnemen aan verschillende sessies. Bijvoorbeeld over kanker en zwangerschap, pijneducatie bij ossale metastasen en pijnbehandeling met cannabis of methadon.

Behandeling van pijn volgens de WHO-pijnladder gaat in drie stappen, te beginnen bij behandeling met paracetamol en NSAID's. In stap twee gaat het om het zwak werkende opioïd tramadol. In de derde stap valt er

“Methadon kan verschil maken bij pijn bij kanker met een neuropathische component”

ineens te kiezen uit wel zes sterk werkende opioïden, waaronder methadon. Wat is dan de beste keuze? Marieke van den Beuken: “Je kunt afgaan op hetgeen je geleerd hebt of gewend bent, maar er zijn meer argumenten

# Methadon in de praktijk

DR. MARIJKE VAN OOSTEN | WETENSCHAPS-JOURNALIST

Prof. dr. Marieke van den Beuken, internist-consulent Palliatieve Zorg in het Maastricht UMC+, ging tijdens het voorjaarssymposium van het Netwerk VSO, dat plaatsvond op 4 en 5 april in Veenendaal, in op het gebruik van methadon als pijnmedicatie bij kanker.

om je keuze te bepalen. De opioïden verschillen namelijk in eigenschappen, zoals receptoractiviteit en -binding, metaboliëten, verdelingsvolume en toedieningsvorm. Wel of geen actieve metaboliëten kan bijvoorbeeld belangrijk zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.”

### NMDA-receptorantagonist

Methadon wijkt af van de andere sterke opioïden. Het is naast een opioïdreceptorantagonist een N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorantagonist. Maar wat betekent dat? Van den Beuken: “Gewoonlijk gaat een pijnprikkel via een AMPA-receptor en zit de NMDA-receptor op slot. Maar bij massale nociceptie, bijvoorbeeld bij een grote buik- of KNO-operatie, gaat de NMDA-receptor open. Ook als er continu pijnsignalen zijn, gaat de NMDA-receptor open, bijvoorbeeld bij een beklemde zenuw. Dat leidt tot meer AMPA-receptor in de membraan van de zenuwcel, waardoor de ‘pijnpoort’ wagenwijd open staat. De patiënt ervaart dan bij dezelfde pijnprikkel steeds

meer pijn. Dat heet het *wind-up*-fenomeen. Die NMDA-receptor wil je dus dichthouden en dat kan met methadon.”

### Wanneer methadon bij kanker?

Van den Beuken: “Methadon kan verschil maken bij pijn bij kanker met een neuropathische component.” Zij illustreert dat aan de hand van een studie uit Maastricht waarin patiënten met pijn door een recidief van hoofd-halskanker met een flinke neuropathische component behandeld werden met fentanyl of methadon. “Methadon gaf significant meer pijnverlichting dan fentanyl, vooral in de eerste weken na de start van de pijnbehandeling”, zegt Van den Beuken. Andere kankersoorten waarbij pijn een belangrijke neuropathische component heeft, zijn bijvoorbeeld pancreas-, longtopcarcinoom, en mesothelioom.

### Starten en roteren

Voor bepaalde patiënten is methadon dus zeker een optie. “Als je aan stap drie toekomt



(foto: © iStockphoto.com)

van de WHO-pijnladder en je begint met methadon, dan is starten vrij makkelijk”, meent Van den Beuken. “Begin met 2x2 mg en wacht eerst vijf tot zeven dagen af. Methadon heeft een lange en variabele halfwaardetijd, waardoor een *steady-state* pas na een kleine week wordt bereikt. Als er doorbraakpijn is, dan kun je daar wat voor geven, maar verhoog niet te snel de methadon, want dan heb je kans op overdosering.”

Roteren is lastiger. In de literatuur staan veel verschillende omrekeningschema's, maar wat is dan wijsheid? Van den Beuken volgt zelf het schema: 1/10 morfine-equivalent tot maximaal 30 mg per keer en dat tweemaal daags. Een goed alternatief is de *OmrekenApp*. De app geeft na omrekening een range om te doseren, waarvan het goed is altijd de onderste waarde te nemen.

Wat wel nog aandacht behoort is dat fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine en rifampicine de methadonspiegel in het bloed kunnen verlagen. Amitriptyline en cimetidine verhogen juist de methadonspiegel, waardoor iemand suf kan worden.

### Tot slot

“Als methadon niet goed wordt gebruikt, heb je kans op cumulatie en ademdepressie”, waarschuwt Van den Beuken. Een belangrijke factor voor goed methadongebruik is de patiënt zelf. “Je moet er echt op kunnen vertrouwen dat je patiënt doet wat je zegt, want anders heb je kans op overdosering. Dat moet je wel goed inschatten.” ■

# Cannabis bij pijnbehandeling

DR. MARIJKE VAN OOSTEN | WETENSCHAPSJOURNALIST

Drs. Marianne Leenders, anesthesioloog-pijnspecialist in het UMC Utrecht, besprak tijdens het voorjaarssymposium van het Netwerk VSO het gebruik van cannabis bij de behandeling van pijn.

Sinds september 2003 is medicinale cannabis verkrijgbaar in Nederland. Het gaat om gedroogde bloemtoppen van onder gecontroleerde condities gekweekte, vrouwelijke

hennepplanten. Daarnaast is tegenwoordig cannabisolie beschikbaar, dat gebaseerd is op medicinale cannabis. “De belangrijkste werkzame bestanddelen in medicinale cannabis en cannabisolie zijn dronabinol, bestaande uit delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD)”, vertelt Marianne Leenders.

“Er zijn verschillende variëteiten medicinale cannabis en cannabisolie, waarvan het gehalte THC en CBD verschilt. Zowel de olie als de medicinale cannabis is alleen op doktersrecept verkrijgbaar.”

### Indicaties

Medicinale cannabis kent veel indicaties, waaronder spasticiteit bij multiple sclerose (MS), chronische (neuropathische) pijn, en misselijkheid en braken bij chemo- en radiotherapie. Leenders: “De richtlijn *Pijn bij kanker* geeft als aanbeveling: Overweeg het gebruik van cannabinoïden bij patiënten met pijn bij

kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kunnen worden.”

Naast medicinale cannabis bestaat er ‘eigen kweek’ cannabis en vrij verkrijgbare wietolie. Waarom dan medicinale varianten? Leenders: “Medicinale cannabis(olie) bevat gestandaardiseerde hoeveelheden THC en CBD. Bij zelfgekweekte of vrij verkrijgbare cannabis(olie) is dat niet zo. Onderzoek heeft aangetoond dat de samenstelling van bijvoorbeeld vrij verkrijgbare CBD-olie varieert. Soms bevat dat ook THC, wat bij CBD-olie niet de bedoeling is. Bovendien kunnen in niet-medicinale cannabisproducten schimmels, bacteriën, pesticiden en zware metalen zitten. Bij medicinale producten wordt daarop gecontroleerd.”



(foto: © iStockphoto.com)

**Wijze van gebruik en dosering**

Toediening van medicinale cannabis kan via inhalatie (roken of via een verdamper) of oraal (cannabisthee of -olie). Bij inhalatie wordt de maximale concentratie in het bloed al binnen vijftien minuten bereikt; bij orale toediening na twee tot drie uur.

Doseren van cannabisolie is makkelijker dan

“ Medicinale cannabis(olie) bevat gestandaardiseerde hoeveelheden THC en CBD. Bij zelfgekweekte of vrij verkrijgbare cannabis(olie) is dat niet zo ”

‘gewone’ medicinale cannabis. Leenders: “Je begint eenvoudig met twee tot drie keer daags één druppel. Na drie dagen kun je verhogen naar twee druppels om vervolgens weer drie dagen te wachten, net zo lang tot het gewenste effect bereikt is. Als er bij drie keer per dag acht tot tien druppels nog geen effect is, dan kun je stoppen, want dan krijg je ook geen effect meer.”

**Contra-indicaties, bijwerkingen en interacties**

Contra-indicaties zijn onder meer hartafwijkingen, zoals hartritmestoornissen en een aangeboren lang QT-intervalsyndroom, maar ook een psychotische stoornis en glaucoom.

Gebruik bij zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden wegens nadelige effecten op de foetus en aangetoonde aanwezigheid van werkzame cannabisbestanddelen in moedermelk.

Bijwerkingen kunnen psychisch en/of lichamelijk zijn. “Wat betreft de psychische bijwerkingen kan de patiënt zich heel prettig voelen, maar ook angstig, paniekerig, verward en rusteloos. Ook psychoses komen voor”, vertelt Leenders. Lichamelijke bijwerkingen zijn onder meer tachycardie, orthostatische hypotensie, hoofdpijn en spierverslapping. “Dat laatste is bij patiënten met MS juist de bedoeling.”

CBD en THC kunnen interacties aangaan met onder andere antivirale middelen, coumarines en disulfiram. Stoffen die de afbraak van THC en CBD versnellen zijn bijvoorbeeld sint-janskruid en rifampicine.

**Prijkaartje**

Cannabis(olie) wordt niet vergoed in het standaard zorgverzekeringspakket en waarschijnlijk ook niet vanuit aanvullende pakketten. Gebruik ervan kan dan prijzig zijn; hogere concentraties kosten tot wel € 178,- per flesje (10 ml). Bij een hoge dosering doet iemand daar twee weken mee. “Dat is wel iets om in het achterhoofd te houden”, aldus Leenders. Voor meer informatie verwijst zij naar het Bureau voor Medicinale Cannabis ([www.cannabisbureau.nl](http://www.cannabisbureau.nl)). ■

# Pijneducatie in aanvulling op radiotherapie bij pijnlijke botmetastasen: zinvol of niet?

DR. MARIJKE VAN OOSTEN | WETENSCHAPS-JOURNALIST

**Jenske Geerling MANP, verpleegkundig specialist Palliatieve Zorg in het UMC Groningen, vertelde tijdens het voorjaarssymposium van het Netwerk VSO over de PEEP-studie: een studie naar de meerwaarde van pijneducatie in aanvulling op radiotherapie bij patiënten met pijnlijke botmetastasen.**

Ongeveer 70% van de patiënten met kanker kampt met pijn. Vaak veroorzaken botmetastasen die pijn. Radiotherapie is dan een effectieve behandeling, maar niet voor iedere patiënt: bij ongeveer een derde is bestraling onvoldoende effectief. Dat kan van invloed zijn op de kwaliteit van leven van patiënten. Reden voor extra zorg dus.

Jenske Geerling en collega's onderzochten in de PEEP-studie of een pijneducatieprogramma voor verlichting van klachten kan zorgen bij patiënten die bestraald worden voor pijnlijke botmetastasen. “Uit onderzoek is gebleken dat een pijneducatieprogramma mogelijk de pijnintensiteit vermindert en empowerment van patiënten vergroot”, verduidelijkt Geerling.

**Opzet onderzoek**

Patiënten van achttien jaar of ouder met een ongecompliceerde botmetastase van een solide tumor, een levensverwachting van drie maanden of langer en een pijnscore  $\geq 5$  voor hun ergste pijn werden gerandomiseerd over twee groepen. De controlegroep ontving standaardzorg; de interventiegroep kreeg voorafgaand aan de radiotherapie een *face-to-face* sessie, waarin onder andere misvattingen over pijn en pijneducatie werden geïnventariseerd aan de hand van stellingen, waarna er infor-



**CABOMETRYX<sup>®</sup>**  
(cabozantinib) tablets  
60 mg | 40 mg | 20 mg

WHEN 1ST LINE TREATMENT HAS ENDED:

TAKE  
CONTROL



**CABOMETRYX is the only single-agent TKI to demonstrate an overall survival benefit in 2L aRCC<sup>1\*</sup>**

Median OS: 21.4 vs. 17.1 months everolimus  
(HR 0.70, 95% CI: 0.58-0.85);  $p=0.0002^1$



**Manageable tolerability profile**

Proven across clinical trials<sup>1-4</sup>



**Independent validation**

Validated and recommended by major (inter)national bodies & guidelines<sup>5-9</sup>

\* In a Phase 3, randomised, open-label study comparing CABOMETRYX<sup>®</sup> (n=330) with everolimus (n=328) in adult patients with aRCC progressing after prior anti-VEGF therapy.<sup>1</sup>

CABOMETRYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC):<sup>2</sup>

- in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk per IMDC criteria
- in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.

References: 1. Motzer RJ, et al. *Br J Cancer*. 2016;116(9):1176-8. 2. Cabometryx<sup>®</sup> (cabozantinib). Summary of Product Characteristics. Last accessed June, 2021. 3. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17(7): 917-27. 4. Choueiri TK, et al. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-25. 5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 4.2019 - April 2019. 6. Escudier B, et al. *Ann Oncol*. 2018;30(5):706-20. 7. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: cabozantinib, 2018. Available from: [www.ema.europa](http://www.ema.europa). Accessed March 2022. 8. NVMO-commissie BOM. *Medische oncologie*. 2016;19(9):41-44. 9. NVMO-commissie BOM. *Medische oncologie*. 2019;21(1):29-32.

1L: First-Line, 2L: Second-Line, CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database, OS: Overall Survival, TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor.

Verkorte product informatie elders in dit blad.

matie op maat werd gegeven. Telefonische follow-up volgde in week één, vier, acht en twaalf na bestraling. Beide groepen vulden op dezelfde tijdstippen vragenlijsten in over de pijn die zij ervaarden en hun kwaliteit van leven. Als primaire uitkomstmaat gold de ergste pijn na twaalf weken. Secundaire uitkomstmaten waren onder meer de tijd tot een pijnscore  $\leq 5$ , de gemiddelde ergste pijn en de kwaliteit van leven. De gebruikte vragenlijsten waren de Brief Pain Inventory, EORTC QLQ-C15-PAL en de EORTC QLQ-BM22, met items over onder andere pijn, fysiek en emotioneel functioneren, vermoeidheid en kwaliteit van leven.

### Uitkomsten

Na twaalf weken was het percentage patiënten met een NRS-pijnscore  $\leq 5$  significant hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep (71% versus 52%;  $p=0,08$ ). De gemiddelde tijd tot een NRS-score  $\leq 5$  was ook beduidend korter in de interventiegroep dan in de controlegroep (29 versus 56 dagen). Interventie had echter geen effect op de kwaliteit van leven. “Op geen van de onderzochte domeinen zagen we een verschil tussen de interventie- en controlegroep”, vertelt Geerling. “Het idee was dat minder pijn tot een betere kwaliteit van leven zou leiden, maar dat blijkt niet zo te zijn.” De kwaliteit van leven wordt

echter door zeer veel factoren bepaald. “Misschien is de pijn wel minder, maar krijgt iemand meer last van misselijkheid. Of komt misselijk-

“Pijneducatie kan zorgen voor meer en snellere pijncontrole”

heid meer op de voorgrond als de pijn minder is.” Gezien het feit dat tientallen patiënten al vroeg in de studie overleden - ondanks het inclusiecriteria van een levensverwachting van drie maanden of langer -, is het aannemelijk dat patiënten tijdens de studie flink verslechterden, waardoor zij last kregen van andere symptomen dan pijn.

### Misvattingen

De meeste patiënten (91%) hadden op minstens één stelling misvattingen (mediaan 2, spreiding 1-6). Niet te veel pijnmedicatie willen nemen en pas starten bij ernstige pijn waren de vaakst voorkomende misvattingen.

Geerling concludeert: “Pijneducatie kan zorgen voor meer en snellere pijncontrole. De meeste patiënten hadden misvattingen op verschillende onderwerpen. Dat pleit voor voorlichting op maat.” ■



Jenske Geerling

(foto: © Jeroen van Kooten)

# Zwangerschap en borstkanker

DR. MARIJKE VAN OOSTEN | WETENSCHAPS-JOURNALIST

**Dr. Ingeborg Vriens, internist-oncoloog in het Maastricht UMC+, sprak tijdens het voorjaarssymposium van het Netwerk VSO, dat plaatsvond op 4 en 5 april jl. in Veenendaal, over de aandachtspunten bij een zwangerschap of kinderwens bij borstkanker.**

Ongeveer 5% van de vrouwen met een invasief mammacarcinoom is jonger dan 40 jaar. Ingeborg Vriens: “Doordat jongere leeftijd een onafhankelijke risicofactor is voor een slechte uitkomst en prognostische tools minder nauwkeurig zijn bij patiënten  $\leq 40$  jaar, krijgen bijna al deze vrouwen het advies om adjuvante of neoadjuvante chemotherapie te ondergaan. Bij een kinderwens is het belangrijk om goed te adviseren over veiligheid en fertiliteit.”

### Veiligheid en fertiliteit

Aan de hand van verschillende onderzoeken laat Vriens zien dat zwangerschap na behandeling voor borstkanker geen invloed heeft op de totale overleving; zelfs niet bij patiënten met een BRCA-mutatie. Bij vrouwen met een HR-negatieve borstkanker lijkt de totale overleving zelfs beter als na behandeling een zwangerschap is doorgemaakt.

Borstkanker heeft wel invloed op de fertiliteit. “Onder vrouwen die borstkanker overleefden, komt infertiliteit veel voor”, vertelt Vriens.

“Onder andere door gonadotoxiciteit van chemotherapie, maar ook leeftijd speelt een belangrijke rol.” Globaal geeft chemotherapie voor mammacarcinoom  $<15\%$  infertiliteit bij vrouwen van 25 jaar;  $<25\%$  bij 30 jaar; circa 40% bij 35 jaar en  $>80\%$  bij 40 jaar. De invloed van taxanen en T-DM1 lijkt daarbij beperkt.

### Strategieën om kinderwens in te vullen

“De gouden standaard om de fertiliteit te beschermen is embryo- en/of oöcytopreservatie”, vertelt Vriens. Bij oöcytopreservatie worden eicellen na ovariële hyperstimulatie geoogst en ingevroren om ze na de kankerbehandeling te gebruiken voor IVF. Bij embryopreservatie vindt IVF voor het invriezen plaats. Vriens: “Verschillende onderzoeken laten zien dat ovariële hyperstimulatie veilig is bij borstkanker, zelfs bij BRCA-mutatiedraagsters. De procedure zorgt wel voor een latere start van de kankerbehandeling. Dat is in het Maastricht UMC+ twee tot drie weken, maar dat heeft geen impact op de uitkomst van borstkanker.”

### Wachttijd

Voor vrouwen die zwanger willen worden na borstkanker adviseert Vriens na de diagnose twee jaar te wachten met pogingen om zwanger te worden. “Bij een kortere tijd tussen diagnose en geboorte is er een groter risico op een vroeggeboorte, laag geboortegewicht en groeiachterstand. Bovendien is in de eerste twee jaar het risico op een recidief het hoogst, met name bij HER2+ en triple-negatieve tumoren.”

Gebruik van tamoxifen tijdens de zwangerschap resulteert in een ruim drie keer hoger risico op congenitale afwijkingen. “Daarom raden we aan om drie maanden voor een zwangerschapspoging te stoppen met tamoxifen”, zegt Vriens. “Vervolgens kan tijd wor-

zwangere vrouwen met borstkanker. “Alleen HER2-gerichte therapie kun je niet geven in de zwangerschap”, zegt Vriens. “Chemotherapie wel, alleen niet in de eerste twaalf weken van de zwangerschap. Dan is het een optie om eerst te opereren en daarna chemotherapie te



(foto: © iStockphoto.com)

den uitgetrokken voor conceptie, de bevalling en borstvoeding. De planning hangt ook af van de tumorkarakteristieken, respons en de wensen van de patiënt.”

### Kanker in zwangerschap

Voor vrouwen die zwanger zijn en borstkanker blijken te hebben, is de behandeling zoveel mogelijk hetzelfde als de behandeling van niet-

geven. Verder doe je alles zo ‘gewoon’ mogelijk; borstkanker is geen indicatie voor een abortus of een vervroegde sectio caesario.”

Voor meer informatie over kanker tijdens zwangerschap verwijst zij naar de adviesgroep Kanker in de Zwangerschap (zie [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)) en de internationale equivalent INCIP ([www.cancerinpregnancy.org](http://www.cancerinpregnancy.org)). ■

## ANTI-ANGIOGENESE THERAPIE

# Anti-angiogenesetherapie versterkt werkzaamheid immunotherapie door opheffen tumorendotheelcelenergie

CARMEN PAUS, MSc | MEDICAL WRITER

**Anti-angiogenesetherapie reactiveert de immuunrespons tegen tumoren en versterkt de werkzaamheid van immunotherapie. Een belangrijke verklaring voor deze synergistische werking werd al een kwart eeuw geleden gepubliceerd door medisch bioloog prof. dr. Arjan Griffioen (Amsterdam UMC, Amsterdam) en collega's: anti-angiogenesetherapie heft endotheelcelenergie op en versterkt zo de leukocytinfiltratie in de tumor. Hij deelt zijn kennis over de rol van anti-angiogenesetherapie en vertelt over een onlangs gehonoreerd project naar de werkzaamheid van een nieuw vaccin tegen tumorendotheelcellen en CAR-T-celtherapie bij glioblastoom.**

Tumoren hebben verschillende mechanismen om te ontsnappen aan het immuunsysteem en verder te groeien. Angiogenese is de vorming van nieuwe bloedvaten uit het bestaande vaatstelsel en is een essentieel proces voor tumorgroei. Dit proces wordt gestimuleerd door pro-angiogene factoren die naast het stimuleren van angiogenese, ook remmende effecten op het immuunsysteem hebben.

Een van die immunosuppressieve effecten is de inductie van tumorendotheelcelenergie, een verlaagde expressie van adhesiemoleculen op endotheelcellen, waardoor leukocyten minder goed infiltreren in de tumor.<sup>1</sup> Een soortgelijk proces speelt zich af in de embryonale ontwikkeling, waarbij het groeiende embryo door endotheelcelenergie aan het immuunsysteem

“Om resistentie te voorkomen, moet de anti-angiogenesetherapie direct gericht zijn tegen tumorendotheelcellen”

van zichzelf en dat van de moeder ontsnapt.<sup>2</sup> Arjan Griffioen: “Blootstelling aan inflammatoire cytokines verhoogt de expressie van adhesiemoleculen op endotheelcellen uit gezonde weefsels. Endotheelcellen in de tumor en in het embryo hebben een veel lagere expressie van adhesiemoleculen en zijn minder responsief. Al in de jaren 90 publiceerden wij dit fenomeen als een actieve methode van tumoren om te ontsnappen aan het immuunsysteem.<sup>3</sup> Daarnaast blijkt dat anti-angiogene factoren de expressie van adhesiemoleculen op tumorendotheelcellen weer verhogen en zo de endotheelcelenergie opheffen.”<sup>4</sup>

In de afgelopen jaren lieten de resultaten van klinische studies zien dat anti-angiogenesetherapie de werkzaamheid van immunotherapie bij kankerpatiënten versterkt. Bij veel patiënten is de respons echter tijdelijk en treedt er na verloop van tijd resistentie op. Volgens Griffioen is het succes van de combinatiebehandeling grotendeels te danken aan het opheffen van endotheelcelenergie. Hij ziet echter ruimte voor verbetering. “Slechts een deel van de patiënten heeft een langdurige respons na behandeling met immunotherapie alleen. Mijn

verwachting is dat de toevoeging van anti-angiogenesetherapie aan immunotherapie bij veel meer patiënten een langdurige respons bewerkstelligt. De huidige anti-angiogenesemiddelen zijn echter vaak gericht tegen VEGF, en de tumor gaat na verloop van tijd andere



Arjan Griffioen

(foto: © NFP Photography)

groefactoren produceren om deze signaleringsroute te omzeilen. Om resistentie te voorkomen, moet de anti-angiogenesetherapie direct gericht zijn tegen tumorendotheelcellen.”

## Eurostars-project

Met het doel om betere behandelcombinaties voor kanker te ontwikkelen, onderzoeken Griffioen en zijn team verschillende vaccins tegen tumorendotheelcellen. Met financiering van Eurostars, een Europees innovatieprogramma en een initiatief van EUREKA en de Europese Commissie, gaat hij binnenkort een onderzoek starten naar de werkzaamheid van een vaccin gericht tegen tumorendotheelcellen in combinatie met CAR-T-cellen tegen glioblastoom.

Griffioen: “Bij glioblastoom is er veel aandacht voor CAR-T-celtherapie, met name omdat im-

muuncheckpointremmers onvoldoende werkzaam zijn bij deze maligniteit. Ons lead vaccin is gericht tegen extracellulair vimentine. Vimentine is een marker van *epithelial-mesenchymal transition* en is in mesenchymale cellen een onderdeel van het cytoskelet. In tegenstelling tot gezonde cellen scheiden tumorendotheelcellen vimentine uit, waarna het vervolgens bindt aan VEGF-receptoren op het celoppervlak. Hierdoor wordt de VEGF-receptor geactiveerd en gaat de expressie van adhesiemoleculen omlaag. Tumorendotheelcellen gebruiken dit extracellulaire vimentine om over te migreren. Het vaccin stimuleert de productie van antistoffen tegen extracellulair vimentine. Omdat de antistoffen gericht zijn tegen de lumenale kant van de bloedvaten, is de bloedhersenbarrière geen belemmerende factor voor de werkzaamheid van het vaccin.

muuncheckpointremmers onvoldoende werkzaamheid van het vaccin met CAR-T-cellen die ook tegen extracellulair vimentine gericht zijn. Naast het remmen van angiogenese, kunnen deze CAR-T-cellen mogelijk bijdragen aan het antitumoreffect door tumorcellen direct te doden. Vimentine wordt namelijk niet alleen uitgescheiden door tumorendotheelcellen, maar ook door sommige tumorcellen, zoals glioblastoom, sarcoom en de latere stadia van verschillende carcinomen.”

## Toekomst

Naast het vaccin tegen extracellulair vimentine, hebben Griffioen en zijn team ook vaccins tegen andere antigenen ontwikkeld. Deze vaccins blijken in muizen geassocieerd met een goede werkzaamheid. Griffioen: “Idealiter gaan we in de toekomst een vaccin gebruiken

“Door CAR-T-celtherapie te combineren met het vaccin, hopen we de immunologische respons tegen glioblastoom te versterken”

dat gericht is tegen meerdere antigenen. Tot nu toe maakt het immuunsysteem bij de combinatie van vaccins een keuze tegen welk antigeen het een respons maakt. We zijn momenteel bezig om de eigenschappen van de antigenen zo te manipuleren om een effectieve immuunrespons tegen meerdere targets in de tumor te stimuleren.”

Griffioen is van mening dat combinatiebehandelingen om het immuunsysteem te activeren een grote rol gaan spelen binnen de behandeling van kanker. “Doelgerichte therapieën zullen zeker een bijdrage leveren, maar vervolgens heb je een back-upplan nodig dat gericht moet zijn op stimulatie van het immuunsysteem. Wanneer blijkt dat het vaccin en CAR-T-cellen onvoldoende effectief zijn, kan dit gecombineerd worden met een immuuncheckpointremmer om de werkzaamheid te verbeteren. CAR-T-cellen zijn, op de geïntroduceerde antigeenreceptor na, namelijk normale T-cellen die gevoelig zullen zijn voor checkpointremming. Met name bij glioblastoom is het een uitdaging om de ziekte te genezen, maar er is zeker een mogelijkheid om de overleving bij patiënten te verbeteren. Een ziekte zo complex als kanker gaan we in ieder geval niet genezen door een enkele signaleringsroute te remmen.” ■

## REFERENTIES

1. Huinen ZR, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:527-40.
2. Huijbers EJ, et al. *Sci Immunol* 2022;7:eabm6388.
3. Griffioen AW, et al. *Blood* 1996;88:667-73.
4. Griffioen AW, et al. *Int J Cancer* 1999;80:315-9.





DRCP-SYMPOSIUM 2022

## Symposium over zeldzame kankers

Op 14 maart jl. vond het tweede (online) symposium plaats van DRCP, het Dutch Rare Cancer Platform. De sprekers waren experts op het gebied van zorg voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker. *Oncologie Up-to-date* belicht vijf presentaties: vier van Nederlandse professionals die zich op deze zorg richten, en één van prof. dr. Jean-Yves Blay, voorzitter van het internationale virtuele netwerk ERN EURACAN.

Het *drug access protocol* (DAP) is een nationaal protocol voor het harmoniseren van bestaande programma's voor *named patient*, *compassionate use* en *expanded access*. "Het doel is patiënten met zeldzame kankers sneller toegang te laten krijgen tot nieuwe geneesmiddelen", zegt Haiko Bloemendal. "Daarbij is het ook het doel om systematisch additionele, *real-time* data over de veiligheid en effectiviteit van de toepassing van deze middelen te verzamelen, in afwachting van een definitieve toelating tot het vergoedingensysteem. Zo kunnen we na een paar jaar beoordelen of we het juiste besluit hebben genomen om patiënten met het middel te gaan behandelen."

De noodzaak hiervan is duidelijk. "Als we al iets nieuws hebben voor de behandeling van kankerpatiënten, duurt het lang voordat we het bij de patiënt hebben", zegt Bloemendal.

# Patiënten met zeldzame kankers sneller toegang geven tot nieuwe middelen

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

Internist-oncoloog prof. dr. Haiko Bloemendal (Radboudumc, Nijmegen) is voorzitter van de commissie DAP (*drug access protocol*). Dit breed gedragen initiatief moet ervoor zorgen dat patiënten met zeldzame kankers minder lang op toegang tot behandeling met nieuwe middelen hoeven te wachten, vertelde hij tijdens het tweede symposium van het Dutch Rare Cancer Platform (DRCP).

"Dit geldt met name waar het om zeldzame kankers gaat. Met het DAP willen we dat probleem oplossen."

### Breed gedragen initiatief

Het DAP wordt breed gedragen. Het is een initiatief van de NVMO, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), Antoni van Leeuwenhoek,

“Bij gebleken effectiviteit neemt de zorgverzekeraar de vergoeding over”

Zorginstituut Nederland en Zorgverzekeraars Nederland.

Voorwaarden voor oncologische middelen om in aanmerking te komen voor toelating tot *drug access* zijn een positieve opinie van de Committee for Medicinal Products for Human

Use (CHMP) of een formele registratie van het European Medicines Agency (EMA) voor de betreffende indicatie, en gepubliceerde resultaten die zijn behaald in een niet-gerandomiseerde studie. "Vaak gaat het hierbij om kleine studies", stelt Bloemendal. "Een andere voorwaarde is de waarschijnlijkheid dat aan de nieuwe PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies wordt voldaan."

### Professionalisering nodig

Als sprake is van een kandidaat-middel, is het *drug-access*-loket er om de eerste beoordeling te doen of het middel kan worden opgenomen in *drug access*. Dit loket is samengesteld uit leden van de NVMO en de NVALT. "Afspraken over potentiële kandidaat-middelen worden overlegd met Zorgverzekeraars Nederland en de nationale coördinator *drug rediscovery protocol* (DRUP). Zij vormen de adviescommissie Drug Access."

Het eerste medicijn dat via het DAP zijn weg

heeft gevonden naar toepassing bij patiënten is cemiplimab voor de behandeling van patiënten met plaveiselcarcinoom van de huid die niet in aanmerking komen voor chirurgie of



dutch rare cancer platform

radiotherapie. De eerste vier maanden komen de kosten van de behandeling voor rekening van de fabrikant. "Bij gebleken effectiviteit neemt de zorgverzekeraar de vergoeding over", vertelt Bloemendal.

Op termijn zullen andere oncologische middelen aan het protocol worden toegevoegd. De bedoeling is dat er een overzicht komt voor alle betrokkenen waar *named patient*-programma's aangeboden worden, zodat behandelaars weten waar ze eventueel patiënten naartoe kunnen verwijzen. Verdere professionalisering van het DAP is nodig, stelt Bloemendal. "Een belangrijk onderdeel hiervan is ook communicatie", zegt hij. ■

# Commissie voor off-label indicatiestelling oncologische middelen

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

De commissie Offlabel-indicatiestelling Oncologische Middelen (cieOOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) vervult een liaisonfunctie tussen de NVMO en Zorgverzekeraars Nederland voor te registreren indicatiecodes voor *add-on* medicatie in de oncologie. Internist-oncoloog dr. Laurens Beerepoot (Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg), lid van de cieOOM, gaf uitleg tijdens het online symposium van het Dutch Rare Cancer Platform (DRCP).

De Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd stelt voorwaarden aan *off-label* medicatie. Een daarvan is dat er geen behandelrichtlijn is of dat deze nog in ontwikkeling is. De arts moet dan nagaan of een andere adequate behandeling mogelijk is met een geneesmiddel dat geregistreerd is voor de specifieke klachten. Ook moet de arts een afweging maken tussen risico's en nut. Hij moet de patiënt informeren over het feit dat het om een *off-label* middel gaat en die moet daarin toestemmen. "Het gaat bij *add-on* medicatie in het algemeen

om dure medicatie die los wordt gedeclareerd bij de zorgverzekeraar", vertelt Laurens Beerepoot. "Die moet weten of de *off-label* indicatie naar de stand der wetenschap en praktijk is en of de betreffende medicatie dus kan worden vergoed. Dat is waar de cieOOM om de hoek komt kijken."

### Drie doelen

De cieOOM heeft drie hoofddoelen. Het eerste is inzicht geven in de bekostiging - als basis voor de aanspraak op verzekerde zorg - voor

alle indicaties van het middel. Het tweede is bekostiging verkrijgen voor *off-label* indicaties die voldoen aan de stand der wetenschap en praktijk. En de derde is het beoordelen van nieuwe verkorte indicatieteksten ten behoeve van het voorschrijven.

“Individuele behandelaars, beroepsgroepen en zorgverzekeraars zijn de partijen die een beroep kunnen doen op de cieOOM”

"Individuele behandelaars, beroepsgroepen en zorgverzekeraars zijn de partijen die een beroep kunnen doen op de cieOOM", zegt Beerepoot. "Het *add-on* middel mag niet in voorbereiding zijn voor registratie binnen de beoogde indicatie. Er mag ook geen registratiestudie lopen die inzicht geeft in de effecten van het middel voor die beoogde indicatie. De behandeling

moet adequaat zijn volgens de standaard der wetenschap en praktijk, zich (onder andere) uitend in een *peer reviewed* artikel waarin de resultaten beschreven worden. Daarnaast moet het doelmatig en economisch zijn voor de zorgverzekeraars. Er kunnen eisen worden gesteld aan dataverzameling en ziekteregistratie. En er moet een prijsafsprake met de fabrikant kunnen worden gemaakt."

### Rol binnen de NVMO

De cieOOM verstrekt advies namens de NVMO. Dit gebeurt in actieve samenspraak met de cieBOM en in continu overleg met behandelaars binnen de NVMO en via de NVMO met andere stakeholders, zoals patiëntvertegenwoordigers, zorgverzekeraars en beroepsgroepen. Criteria zijn in ontwikkeling. De website van de cieOOM (onderdeel van [www.nvmo.nl](http://www.nvmo.nl)) biedt nog geen goed overzicht van dossiers die in behandeling zijn. "Dat moet er wel komen", aldus Beerepoot. ■

# Alternatieven voor gerandomiseerde klinische trials bij zeldzame kankers

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**De geringe patiëntaantallen bij zeldzame kankers maken standaard gerandomiseerde trials veelal onmogelijk. Maar er zijn alternatieven, stelde biostatisticus dr. Peter van de Ven (UMC Utrecht) tijdens het symposium van het Dutch Rare Cancer Platform (DRCP).**

In onderzoek naar de effectiviteit van nieuwe behandelingen zijn gerandomiseerde klinische trials de gouden standaard. “De randomisatie voorkomt *bias*”, stelt Peter van de Ven. “In de oncologie zijn voor dergelijke studies grote *sample sizes* vereist. Het probleem bij zeldzame kankers is dat die veelal niet te realiseren zijn. Randomiseren lijkt dus geen optie en dat leidt meteen tot vragen. Gaan we in een onderzoek data buiten de studie gebruiken? Dat leidt in veel gevallen tot *bias*. Het risico op *bias* is met name groot voor de *time-to-event*-uitkomsten die in de oncologie veelvuldig gebruikt worden.”

## Multi-armstudie

Dit betekent niet dat studies bij zeldzame kankers onmogelijk zijn. “Er zijn alternatieven voor de standaard tweearmige gerandomiseerde studies”, zegt Van de Ven. “Denk bijvoorbeeld aan de mogelijkheid van een multi-armstudie waarin meerdere interventies simultaan worden bekeken. Daarbij zijn dan relatief minder patiënten nodig, doordat elke interventiearm met dezelfde controlearm kan worden vergeleken.”

Een probleem kan zijn dat de farmaceutische

industrie weinig voelt voor een dergelijke aanpak, omdat ook interventiearmen direct met elkaar vergeleken zouden kunnen worden. Een masterprotocol kan dan een alternatieve oplossing bieden. Het blijven dan afzon-



(foto: © iStockphoto.com)

derlijke gerandomiseerde studies, maar het grootste deel van de studies is hierin gestandaardiseerd. “Dat maakt het makkelijker om controledata te delen”, stelt Van de Ven. “Patiënten uit verschillende controlearmen delen biedt efficiencywinst.”

## Basket trial

Een andere optie is de *basket trial*, waarin patiënten met dezelfde mutatie in verschillende tumortypen worden gecombineerd in één trial. In een dergelijke trial, specifiek voor doelgerichte behandelingen, kunnen de uitkoms-

ten mogelijk over verschillende tumortypen worden gepoold.

Van de Ven noemt nog enkele andere mogelijkheden. Continue uitkomsten gebruiken in plaats van *time to event*, een samengestelde uitkomstmaat gebruiken met meerdere *events*

“Patiënten uit verschillende controlearmen delen biedt efficiencywinst”

zoals progressievrije overleving in plaats van algehele overleving, *natural-history*-protocollen gebruiken voor selectie van de gevoeligste uitkomstmaten, en interimanalyses voor futiliteit doen. “Gerandomiseerde klinische studies blijven de beste optie”, zegt Van de Ven, “de alternatieven zijn interessant doordat ze gerandomiseerde studies efficiënter maken. Daarnaast zijn er ook kansen om vroeg klinisch onderzoek beter te benutten als basis voor fase 2-studies.”

Vergelijking met real-worlddata bij zeldzame kankers stuit op het bezwaar dat direct gebruik in effectiviteitsonderzoek veelal lastig is, omdat niet duidelijk is of de populatie overeenkomt met de populatie uit de studie. “Maar als *supportive* informatie zijn ze wel bruikbaar”, stelt Van de Ven. *N=1*-data zijn - met een duidelijke beperking - ook bruikbaar. “De generaliseerbaarheid is lastig”, zegt hij, “maar je kunt de data zeker meenemen.” ■

# Europabrede aandacht voor zeldzame kankers

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Vooruitgang boeken in de diagnostiek en behandeling van zeldzame kankers vereist internationale samenwerking. Het European Reference Network (ERN) voor rare cancer (EURACAN) is het virtuele netwerk dat tot stand gebracht is om die samenwerking te stroomlijnen, met participatie van professionals en patiënten. Medisch oncoloog prof. dr. Jean-Yves Blay (Lyon, Frankrijk) is voorzitter van dit netwerk. Tijdens het tweede congres van het Dutch Rare Cancer Platform (DRCP) vertelde hij over de activiteiten.**

Ruim één op de vijf kankers is zeldzaam. “Bij elkaar opgeteld maken de zeldzame kankers 22% uit van alle kankers, samen zijn ze dus helemaal niet zeldzaam”, aldus Jean-Yves Blay. Onder EURACAN zijn de zeldzame, solide tumoren ingedeeld in tien subdomeinen en gegroepeerd in overeenstemming met ICD10-codering: sarcomen, vrouwelijke genitale kankers, urologische en mannelijke genitale kankers, neuro-endocriene tumoren, kankers

van het spijsverteringskanaal, endocriene-kliertumoren, hoofd- en nekkankers, thoracale tumoren, huidkankers en non-cutane melanomen en tumoren van het centraal zenuwstelsel.

## Het belang van samenwerking

“Europese samenwerking op het gebied van zeldzame kankers is essentieel”, benadrukt Blay. “Het is nodig om tot snelle en correcte diagnostiek en standaardisatie in behande-

ling te komen en om aan voldoende patiëntaantallen te komen voor wetenschappelijk onderzoek.”

ERN EURACAN onderscheidt hiertoe drie typen leden: volledige leden (ziekenhuizen), geaffiliëerde leden (leden uit kleine landen die niet over een volledige capaciteit voor participatie beschikken) en geassocieerde leden (wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen). “In totaal tellen we 126 leden in 26 Europese landen”, aldus Blay.

## Actieprogramma

ERN EURACAN heeft een actielijst opgesteld die duidelijk maakt hoe groot de ambitie is. “In de eerste plaats werken we aan richtlijnen voor alle gedefinieerde domeinen”, vertelt Blay. “Een *work in progress* dat op basis van wetenschappelijke ontwikkelingen om voortdurende updates vraagt. Daarnaast werken we samen met participerende patiëntenver-

enigingen aan patiënteninformatie, een zeer belangrijk aspect van ons werk. In samenwerkingen met de European School of Oncology, de ESMO en Rare Cancer Europe werken we aan de opzet van een educatieprogramma. We bieden voorts een uitwisselingsprogramma voor zorgprofessionals en onderzoekers. We bieden multidisciplinaire tumorboards om patiëntcases te bespreken. We richten ons op onderzoek. En op dataregistratie op basis van de principes van FAIR.”

“Europese samenwerking op het gebied van zeldzame kankers is essentieel”

Voor onderzoek is samenwerking gezocht met de EORTC. Ondersteuning komt van ERICA, het *European Rare diseases Coordination and support Action*-project van ERN dat de onderzoeks- en innovatiecapaciteit van alle participerende landen in ERN met elkaar verbindt. “We staan nog aan het begin van het realiseren van onze doelstellingen”, aldus Blay. “Gelet op de beperkte financiële middelen die we tot onze beschikking hebben, heeft het vinden van financiering voor de projecten die we willen doen prioriteit.” ■

# De kloof tussen zeldzame en niet-zeldzame kankers dichten

DRS. FRANK VAN WIJCK | WETENSCHAPSJOURNALIST

Zeldzame kankers vormen een uitdaging binnen de gezondheidszorg voor zowel behandelaars als patiënten. Dit heeft gevolgen voor het ziekteverloop van patiënten met een zeldzame kanker. Uit onderzoek van Eline de Heus, junior onderzoeker bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL; team Zeldzame Kankers), blijkt immers dat de overleving bij zeldzame kankers in de afgelopen 25 jaar in mindere mate is gestegen dan bij niet-zeldzame kankers. Tijdens het symposium van het Dutch Rare Cancer Platform (DRCP) presenteerde zij de resultaten van dit onderzoek.

Eline de Heus onderzocht hoe de epidemiologische uitkomsten van zeldzame en niet-zeldzame kankers zich tot elkaar verhouden.<sup>1</sup> Ze deed dit door zeldzame versus niet-zeldzame solide kankers in Nederland te vergelijken, door incidentie, prevalentie en overlevingspercentages per domein te presenteren en overlevingstrends te evalueren met data van uit de Nederlandse Kankerregistratie.

## Kennis opbouwen en concentreren

De vergelijking blijkt duidelijk in het nadeel van de zeldzame kankers uit te vallen, terwijl zeldzame kankers een groot deel uitmaken

van de kankerlast in Nederland. “Bij zeldzame kankers nam de vijfjaarsoverleving in de onderzochte periodes, 1995-1999 versus 2015-2019, duidelijk minder toe dan bij de niet-zeldzame

“Concentratie van de zorg bij zeldzame kanker is van belang voor verbetering van de overleving”

kankers”, vertelt ze. “Er zijn uitzonderingen. Bij enkele vormen van zeldzame kanker was wel een verbetering te zien in de vijfjaarsover-

leving. Die kunnen als *best practice* dienen voor de andere zeldzame kankers, om ook daar tot verbetering te leiden. Hierbij is het belangrijk zowel te richten op investeringen in de diagnostiek als in de behandeling, het wetenschappelijk onderzoek en de organisatie van de zorg. Het maakt duidelijk dat patiënten met zeldzame kankers in expertisecentra moeten worden behandeld en dat concentratie van deze zorg van belang is voor verbetering van de overleving.”

Maar dat alleen is niet voldoende, benadrukt

ze ook. “Het begint bij vroegdiagnostiek en herkenning”, zegt ze. “Dit betekent dus dat het onderwerp zeldzame kankers voldoende aandacht moet krijgen in bijvoorbeeld het geneeskundig onderwijs. Dit is niet alleen belangrijk voor behandelaars in het ziekenhuis, ook huisartsen moeten kennis op dit gebied hebben.” ■

## REFERENTIE

1. De Heus E, et al. Eur J Cancer 2022;167:103-11.



(foto: © iStockphoto.com)

## ALS ZIJ REAGEERT OP CHEMOTHERAPIE



## KUNT U NU REAGEREN MET ZEJULA<sup>1</sup>

## Zejula (niraparib) is vergoed als onderhoudsbehandeling

- bij **primair ovariumcarcinoom** (1L) voor alle BRCAwt patiënten
- bij **gerecidiveerd ovariumcarcinoom** (2L) ongeacht biomarkerstatus

Zejula is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met<sup>1</sup>:

- gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronden van een primaire, met op platina gebaseerde chemotherapie.
- platinagevoelige, gerecidiveerde, hooggradige sereuze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die (volledig of partieel) reageren op platina gebaseerde chemotherapie.

Zie voor referenties en productinformatie elders in deze uitgave. PM-NL-NRP-ADVT-220003 - Apr 2022

1 DAGELIJKSE DOSIS

**Zejula**  
niraparib  
capsules 100 mg

gsk



# PERISCOPE II: operatie plus HIPEC bij maagkanker met beperkte peritoneale uitbreiding

DR. MARINUS LOBBEZOO | WETENSCHAPSJOURNALIST

In een gerandomiseerde, multicenter fase 3-studie - de PERISCOPE II-studie - wordt onderzocht of een (sub)totale maagresectie met cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van alleen palliatieve systemische chemotherapie bij patiënten met maagkanker en beperkte peritoneale metastasering. Het is een sinds 2017 lopende studie, waarvan chirurg dr. Johanna van Sandick *principal investigator* is en arts-onderzoeker drs. Karen van der Sluis studiecoördinator. Beiden zijn werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

Momenteel komen patiënten met maagkanker en buikvliesuitzaaiingen volgens de richtlijn niet in aanmerking voor chirurgie; palliatieve systemische chemotherapie is voor hen de standaardbehandeling, zoals voor iedere patiënt met gemetastaseerde maagkanker. Systemische chemotherapie komt niet goed aan in de peritoneale holte als gevolg van de peritoneumplasmabarrière. Voor patiënten met buikvliesuitzaaiingen van een colon- of ovariumcarcinoom is de meerwaarde van chirurgie in combinatie met HIPEC in gerandomiseerde studies aangetoond. Johanna van Sandick: "Wij onderzoeken in de PERISCOPE II-studie of dit ook geldt voor patiënten met maagkanker en beperkte peritoneale metastasering." Van Sandick en Karen van der Sluis benadrukken dat het wereldwijd een unieke studie bij maagkankerpatiënten is vanwege het gerandomiseerde ontwerp, met een controlegroep die alleen palliatieve systemische chemotherapie, de huidige standaard, krijgt.

## PERISCOPE I als feasibilitystudie

Om de veiligheid en haalbaarheid van een procedure bestaande uit chirurgie en buikspoelingen met chemotherapie te testen bij patiënten met maagkanker en beperkte buikvliesuitzaaiingen is de PERISCOPE I-studie uitgevoerd.<sup>1</sup> Van Sandick: "Omdat maagkanker een andere gevoeligheid voor chemotherapeutica heeft dan colon- of ovariumcarcinoom, is onder andere gekeken of docetaxel veilig intraperitoneaal gebruikt kon worden. Er was tot dan toe in Europa geen ervaring met docetaxel in de HIPEC-setting. Daarom is dosisescalatie van docetaxel, in combinatie met een vaste dosis oxaliplatin, uitgevoerd om tot een optimaal en veilig spoelschema te komen." Met deze resultaten in handen was de weg vrij om in PERISCOPE II de onderzoeksvraag te beantwoorden of de procedure bestaande uit een maagresectie en HIPEC een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van alleen systemische behandeling.

## Ontwerp van PERISCOPE II

Het ontwerp van de PERISCOPE II-studie is uitgebreid beschreven in een publicatie en als stroomdiagram weergegeven in *Figuur 1*.<sup>2</sup> Patiënten met een resectabel, lokaal gevorderd

adenocarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom van de maag met heel beperkte peritoneale uitbreiding (PCI <7) of tumorpositieve peritoneale cytologie kunnen eraan deelnemen. Verder mag er geen ziekteprogressie zijn tijdens de eerste twee tot drie kuren systemische chemo-

en daarna met docetaxel. Alles bij elkaar een uitgebreide procedure die vrijwel een hele dag in beslag neemt. Na de operatie blijven patiënten relatief lang - zo'n twee à drie weken - in het ziekenhuis. De belangrijkste reden is dat veel patiënten een ileus ontwikkelen. Gedurende die tijd wordt intraveneuze voeding gegeven.

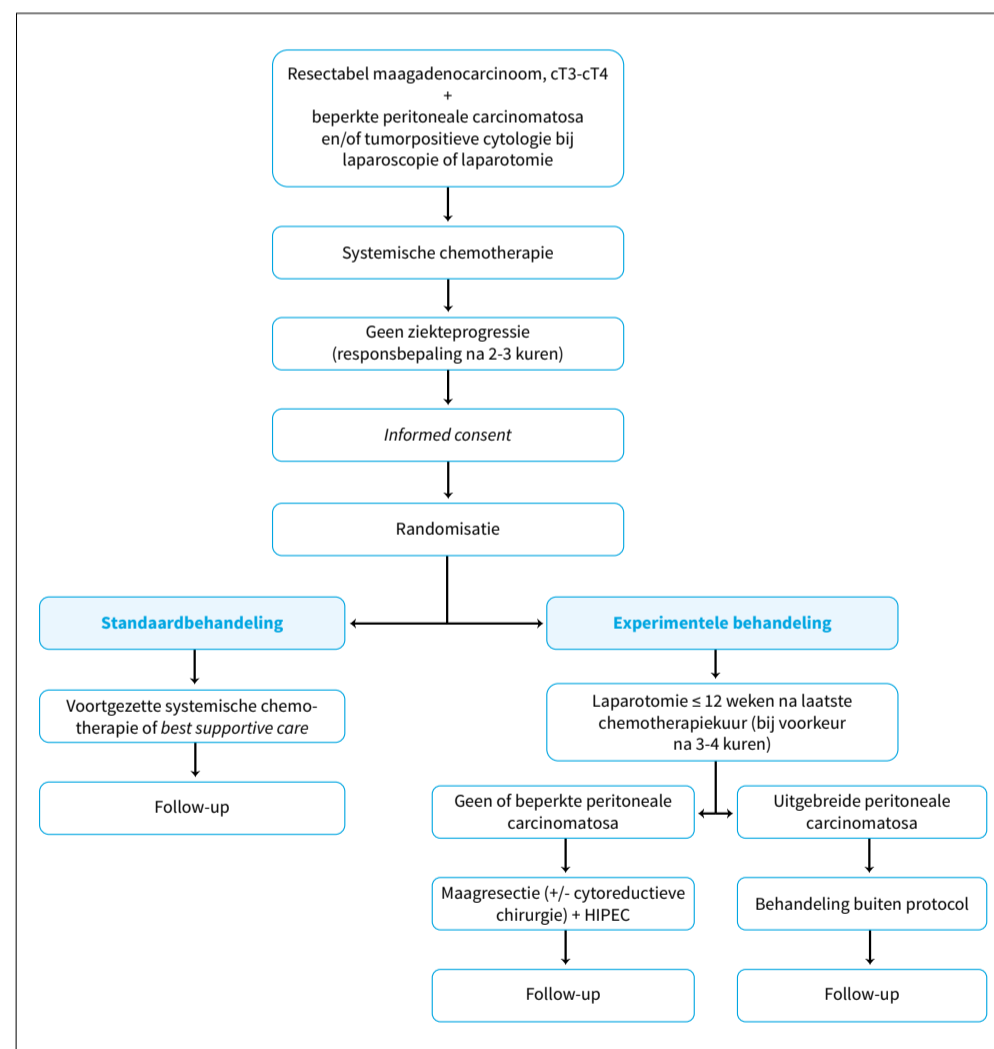
De primaire uitkomstmaat van de studie is de algehele overleving. "We hopen dat we op zijn minst een selecte groep patiënten langdurig ziektevrij kunnen maken," stellen Van Sandick en Van der Sluis. Secundaire uitkomstmaten van het onderzoek zijn de progressievrije overleving en de toxiciteit van de behandeling. Ook wordt de kwaliteit van leven geëvalueerd en wordt een kosten-batenanalyse uitgevoerd.

waardelijke toelating (VT) van de HIPEC-procedure tot het basispakket van de zorgverzekering; dit VT-traject staat onder toezicht van Zorginstituut Nederland, dat het ministerie van VWS adviseert. Er is ook een financiële subsidie van ZonMw. Andere nauw betrokken partijen zijn de Dutch Upper GI Cancer Group, de Dutch Peritoneal Oncology Group, de patiëntenvereniging SPKS en Zorgverzekeraars Nederland. Omdat het onderzoek plaatsvindt in een VT-traject, zijn de onderzoekers verplicht twee keer per jaar met de klankbordgroep, bestaande uit vertegenwoordigers van deze partijen, bij elkaar te komen, met als doel informatieverschaffing over de voortgang van het onderzoek.

## Kwestie van lange adem

Oorspronkelijk was berekend dat 106 patiënten benodigd zouden zijn om met voldoende power de primaire onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Van der Sluis: "Inmiddels is op basis van nieuwe, gunstiger overlevingsdata voor deze patiëntenpopulatie berekend dat aanzienlijk meer patiënten benodigd zijn. Tot nu toe hebben we met de vijf hiervoor genoemde centra 63 van de nu 226 benodigde patiënten geïncludeerd. Om de inclusie te versnellen, wordt deelname aan de studie uitgebreid met tien extra ziekenhuizen in Nederland, verdeeld over de verschillende regio's; deze nieuwe centra geven alleen de standaardbehandeling. Zo blijft de reisafstand voor patiënten in de controlegroep beperkt." Daarnaast wordt de studie naar het buitenland uitgebreid. Tot op heden zijn er zes centra in zes verschillende Europese landen waar de PERISCOPE II-studie open is of open gaat. De verwachting is dat de inclusie in juli 2025 voltooid zal zijn en dat in januari 2027 de overlevingsresultaten beschikbaar zullen komen.

Ten slotte doen Van Sandick en Van der Sluis een oproep: "Zoals de inclusiecijfers laten zien, is er ruimte voor nieuwe patiënten. We roepen collega's op om patiënten met een resectabel maagcarcinoom bij wie tijdens een kijkoperatie sprake blijkt te zijn van beperkte peritoneale metastasering en/of tumorpositief buikvocht over de studie te informeren en desgewenst contact te leggen met een van de deelnemende Nederlandse centra. Op dit moment is niet te zeggen of de HIPEC-procedure voor deze patiëntengroep van toegevoegde waarde is. De hamvraag van de studie is juist of de stevige investering die patiënten hiervoor moeten doen, zich op de een of andere manier terugbetaalt in de rest van hun leven." ■



Figuur 1. Stroomdiagram van de PERISCOPE II-studie.

therapie waar alle patiënten mee beginnen. Patiënten die aan alle inclusiecriteria voldoen, worden gerandomiseerd tussen voortzetting van de palliatieve systemische chemotherapie versus de experimentele behandeling. Van Sandick: "Bij de operatie bekijken we eerst of de peritoneale uitbreiding nog steeds beperkt is. Als dat zo is, wordt de feitelijke procedure ingezet, te beginnen met de maagresectie." Patiënten met zichtbare buikvliesuitzaaiingen ondergaan tevens cytoreductieve chirurgie. Daarna volgt de HIPEC, eerst met oxaliplatin

In het translationele deel van de studie hopen de onderzoekers antwoord te krijgen op een aantal basale onderzoeksvragen.

## Stand van zaken

De PERISCOPE II-studie is in 2017 van start gegaan als een multicenterstudie waaraan, naast het Antoni van Leeuwenhoek, nog vier andere Nederlandse centra deelnemen: Catharina Ziekenhuis (Eindhoven), Erasmus MC (Rotterdam), UMC Groningen en UMC Utrecht. De studie is mede mogelijk dankzij de voor-

## REFERENTIES

1. Van der Kaaij RT, et al. Br J Surg 2020;107:1520-8.
2. Koemans WJ, et al. BMC Cancer 2019;19:420.

# Nog volop ruimte voor meer maatwerk bij de behandeling van AML

DR. MARTEN DOOPER | WETENSCHAPSJOURNALIST

**Acute myeloïde leukemie (AML) is een zeer heterogene ziekte. De toegenomen kennis over deze heterogeniteit maakt het mogelijk de behandeling van AML meer te personaliseren dan nu al het geval is, legt prof. dr. Jan Jacob Schuringa, hoogleraar Experimentele hematologie in het UMC Groningen, uit.**

Jan Jacob Schuringa is optimistisch gestemd. “We zitten inmiddels in de oogsttijd. De afgelopen decennia is onze kennis over het proces van de leukemische transformatie bij AML enorm toegenomen. We snappen nu hoe het werkt en kennen heel veel spelers. Dat heeft ertoe geleid dat er nu in rap tempo nieuwe medicijnen beschikbaar komen voor de behandeling van AML. Medicijnen die, anders dan de klassieke chemotherapie die meer dan een halve eeuw de basis vormde van de behandeling van AML, alleen de tumorcellen doden of een specifieke, afwijkende metabole route normaliseren.”

## Iedere patiënt is anders

Even een stapje terug. AML is met name voor oudere en niet-fitte patiënten nog steeds een

aandoening met een vrij sombere prognose. De gemiddelde vijfjaarsoverleving bedroeg in de periode 2011-2019 25%. Wat overigens ruim het zesvoudige is van de vijfjaarsoverleving in 1971-1980: 4%.<sup>1</sup> Schuringa: “Die toename van 4% naar 25% is te danken aan de komst van chemotherapie, stamceltransplantatie en verbeteringen in de organisatie van de zorg voor AML-patiënten.

Maar parallel aan die klinische ontwikkelingen is ook de basale kennis over AML fors toegenomen. We weten nu dat AML een sterk heterogene ziekte is. En we kennen inmiddels ruim 200 genen die, in gemuteerde vorm, een rol kunnen spelen bij het ontstaan van AML. In de meeste gevallen is één zo'n afwijking niet voldoende; er zijn diverse mutaties nodig - meestal drie tot tien - om leukemie te ontwik-

kelen. De combinatie van mutaties is bijna bij iedere patiënt verschillend. Dat maakt dat de ziekte bij iedere patiënt anders is voor wat betreft het beloop en de respons op therapie. Het

“We kennen inmiddels ruim 200 genen die, in gemuteerde vorm, een rol kunnen spelen bij het ontstaan van AML”

is trouwens ook nog zo dat de ziekte binnen de patiënt meestal heterogeen is. De patiënt heeft vaak verschillende AML-kloons, waarvan tijdens het beloop van de ziekte onder de druk van de behandeling telkens een andere de boventoon kan gaan voeren.”

## Behandeling op maat

Deze inzichten maken duidelijk dat de verdere vooruitgang in de behandeling van AML hand in hand zal moeten gaan met een behandeling op maat. “Bij zo'n heterogene ziekte is het niet zinvol een *one size fits all*-behandeling in

te zetten. Om succes te hebben, moet de behandeling zo goed mogelijk aansluiten bij het precieze profiel van de patiënt.” Dat is natuurlijk geen nieuw idee; sterker nog, de behandeling van AML is momenteel al tot op zekere hoogte afgestemd op zowel het genetische profiel als specifieke kenmerken van de patiënt. De aan- of afwezigheid van diverse mutaties als ook de leeftijd en conditie van de patiënt bepalen de risicogroep van de patiënt en daarmee de keuze van de behandeling.

Schuringa: “De huidige fundamentele kennis over AML biedt echter de mogelijkheid de behandeling van AML nog veel meer te personaliseren. Van veel van de ruim 200 mutaties die bij AML betrokken kunnen zijn, weten we uit in-vitro-onderzoek inmiddels bij welk proces in de cel ze betrokken zijn. Dat wijst de weg naar het ontwikkelen van specifieke medicijnen die het door de mutatie verstoorte proces kunnen normaliseren.”

## Gemuteerd enzym blokkeren

Voor enkele specifieke mutaties is dit inmiddels met succes gedaan, bijvoorbeeld mutaties in het gen *IDH2*. “Het gen *IDH2* codeert voor het

Schrijf u nú  
in voor:

## E-learning De Olifant in de kamer

Seksualiteit &  
intimiteit bij  
hematologie

Seksualiteit is vaak ‘de olifant in de kamer’: het probleem is duidelijk aanwezig en je weet dat je het als zorgteam, ergens in het zorgpad, bespreekbaar zou moeten maken. En toch gebeurt het niet, of niet altijd. In de geaccrediteerde e-learning Seksualiteit en Intimiteit bij hematologie, gegeven door **Henk Elzevier**, uroloog en seksuoloog, en **Corien Eeltink**, verpleegkundig specialist, wordt ingegaan op seksualiteit en intimiteit bij hematologische maligniteiten en hoe je hierover in gesprek gaat met patiënten.

De e-learning duurt 1 uur en 20 minuten en is geaccrediteerd voor 1 punt bij de VSR, V&VN en NIV.

Scan de QR-code of meld je  
aan via: [www.oncologie.nu/  
hematologie-seksualiteit/](http://www.oncologie.nu/hematologie-seksualiteit/)

Deze e-learning is tot stand gekomen in samenwerking met:



Corien Eeltink



Geaccrediteerd  
voor 1 punt bij  
de VSR, V&VN  
en NIV



## Persoonlijk werkboekje

Naast de e-learning hebben we een werkboekje ontwikkeld. In dit werkboekje vind je allereerst meer informatie over seksualiteit en intimiteit bij hematologische maligniteiten. Verder is dit werkboekje bedoeld voor het noteren van belangrijke informatie, inspiratie en eigen ervaringen.

Wil je meer informatie over de e-learning of wil je vast het bijbehorende werkboekje bestellen, neem dan contact op met [info@pfizer.nl](mailto:info@pfizer.nl)



## ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE



Jan Jacob Schuringa

eiwit IDH2, voluit isocitraatdehydrogenase”, vertelt Schuringa. “Dat is een enzym dat betrokken is bij de energiehuishouding van de cel, preciezer gezegd bij de citroenzuurcyclus. Het zet isocitraat om in alfa-ketoglutaraat. Alfa-ketoglutaraat is echter niet alleen van belang als brandstof in de citroenzuurcyclus, het regelt ook dat cellen op de juiste manier differentiëren. In gemuteerde vorm zet IDH2 isocitraat echter om in 2-hydroxyglutaraat, weten we inmiddels. De overmaat aan 2-hydroxyglutaraat die daardoor ontstaat, leidt tot een ontsporing van het proces van celdifferentiatie. Het medicijn enasidenib is in staat gebleken specifiek de werking van het gemuteerde IDH2 te blokkeren en daarmee het proces van celdifferentiatie te herstellen. Voor een verwant enzym, IDH1, geldt hetzelfde verhaal. De gemuteerde vorm van IDH1 is specifiek te blokkeren met het medicijn ivosidenib.”

Nog een voorbeeld is het gen *FLT3*. Dat codeert voor het enzym *FMS-like tyrosinekinase-3*, dat betrokken is bij zowel de groei als de rijping van hematopoëtische voorlopercellen. Bij ongeveer één op de drie mensen met AML zijn mutaties in *FLT3* betrokken bij het ziekteproces. Inmiddels is er een handvol middelen bekend dat in staat is de werking van het gemuteerde *FLT3* te blokkeren, waaronder gilteritinib en midostaurine.

### Metabole routes

Schuringa: “Er zijn inmiddels een stuk of zes, zeven geneesmiddelen op de markt die specifiek werken bij AML-patiënten met een bepaalde mutatie. De diagnostiek en het klinisch beleid spelen hier - althans in Nederland - ook op in. Maar dit is pas het begin. Ik verwacht dat er de komende jaren nog tal van dergelijke gerichte medicijnen met succes door de klinische studies heen zullen rollen. Maar je kunt ook verder kijken dan de specifieke mutaties en hun eiwitproducten. We zoeken momenteel binnen een internationaal netwerk van onderzoekers naar afwijkingen in de metabole routes bij AML. En aansluitend natuurlijk naar mogelijkheden met nieuwe of reeds bestaande medicijnen die metabole routes weer

te normaliseren. Recentelijk hebben we bijvoorbeeld aangetoond dat de aanwezigheid van een aantal mutaties de manier van energieproductie in de cel beïnvloedt. AML-cellen kunnen op grond van hun metabolisme verdeeld worden in ‘glycolyse-gedreven’ of ‘oxidatieve fosforylering-gedreven’. Verder onderzoek moet nu uitwijzen in hoeverre dit verschil in energiehuishouding te gebruiken is om de behandeling van de ziekte verder te personaliseren.”

### Eiwitten op het celmembran

Schuringa ziet daarnaast nog enkele mogelijkheden om de behandeling van AML meer te personaliseren. “Een deel van de mutaties in de AML-cellen heeft als uiteindelijk gevolg dat de cel afwijkende eiwitten op het celmembran tot expressie brengt. Daarvan kun je ook gebruikmaken bij de behandeling, namelijk door chemotherapie meer gericht te maken. Een van de belangrijkste grenzen aan het gebruik van chemotherapie is dat deze niet alleen de tumorcellen, maar ook gezonde cellen doodt. Met toxiciteit als gevolg. De aanwezigheid van specifieke, afwijkende eiwitten op het membraan van de tumorcellen kun je gebruiken om de chemotherapie gericht toe te dienen. Bijvoorbeeld door de chemotherapie te koppelen aan een antilichaam dat specifiek bindt aan het afwijkende eiwit op het membraan van de AML-cellen, een zogeheten antilichaam-geneesmiddelconjugaat. Of door CAR-T-cellen te maken, lichaamseigen cytotoxische cellen die - in vitro - zijn voorzien van een T-celreceptor die specifiek het afwijkende eiwit op de AML-cel herkent.”

### Uitgebreid profiel

Kortom, er zijn nog tal van mogelijkheden om de behandeling van AML meer te personaliseren. “Ik verwacht dat we in de toekomst van de AML-patiënt een uitgebreid genetisch en metabool dan wel biochemisch profiel opstellen en op basis daarvan de ideale therapie kiezen. Waarbij het denkbaar is dat we die therapie-keuze eerst in vitro testen op de AML-cellen alvorens de behandeling toe te dienen aan de patiënt.” ■

## Agenda

### JUNI 2022

11 - 14 juni 2022

#### ENDO 2022

<https://endo2022.endocrine.org/>

12 - 15 juni 2022

#### The 20<sup>th</sup> International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology

<https://www.ispno2022.de/>

14 - 15 juni 2022

#### 19<sup>e</sup> Bossche Mamma Congres

<https://www.boschemammacongres.nl/>

17 juni 2022

#### 4<sup>e</sup> Nederlandse cfDNA Themadag 2022

<https://cfdna.nl/>

17 - 18 juni 2022

#### ESMO Gynaecological Cancers Congress 2022

<https://www.esmo.org/meetings/esmo-gynaecological-cancers-congress-2022>

18 - 24 juni 2022

#### 22<sup>nd</sup> Methods in Clinical Cancer Research Workshop

<https://event.eortc.org/mccr2021/>

19 - 21 juni 2022

#### 30<sup>th</sup> Meeting of the European Society of Thoracic Surgeons

<https://www.emma.events/ests2022>

20 - 23 juni 2022

#### European Association for Cancer Research (EACR) Congress

<https://www.eacr2022.org/>

23 juni 2022

#### NVMO Post-ASCO 2022

<https://congresscare.com/congress/nvmo-post-asco-2022/>

23 juni 2022

#### VSO Masterclass Gynaecologie-Oncologie

<https://netwerkvso.nl/agenda/masterclass-gynaecologie-oncologie/>

23 - 25 juni 2022

#### Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO) Annual Meeting

<https://www.mascc.org/2022-annual-meeting-invitation>

23 - 26 juni 2022

#### 8<sup>th</sup> World Congress of the International Academy of Oral Oncology

<https://iaoo2022.com/>

28 - 29 juni 2022

#### 5<sup>e</sup> Multidisciplinair Gastro-intestinaal Oncologie Congres

<https://www.vijfds.nl/>

29 juni - 2 juli 2022

#### ESMO World Congress on Gastro-intestinal Cancer

<https://www.worldgicancer.com/>

### JULI 2022

1 - 4 juli 2022

#### 37<sup>th</sup> Annual EAU Congress

<https://eaucongress.uroweb.org/>

### AUGUSTUS 2022

6 - 9 augustus 2022

#### IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer

<https://wclc2022.iaslc.org/>

29 augustus - 2 september 2022

#### International Psycho-Oncology Society (IPOS) 2022 World Congress

<https://www.capo.ca/IPOS2022>

### SEPTEMBER 2022

7 - 10 september 2022

#### 31<sup>st</sup> EADV Congress

<https://eadvcongress2022.org/>

7 - 13 september 2022

#### 13<sup>th</sup> Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

<http://www2.c-linkage.co.jp/wfnmb2022/>

9 - 13 september 2022

#### ESMO Congress 2022

<https://www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2022>

12 - 14 september 2022

#### 2<sup>nd</sup> Translational Research Conference: Immune & Cellular Therapies: Focus on Advanced Gene-Engineered Immune Cells

<https://www.esh.org/conference/2nd-translational-research-conference-immune-cellular-therapies-focus-on-advanced-gene-engineered-immune-cells/>

15 - 18 september 2022

#### European Association of Neuro-Oncology (EANO) Meeting 2022

<https://www.eano.eu/eano2022/>

20 - 21 september 2022

#### VSO Masterclass Mamma-oncologie

<https://netwerkvso.nl/agenda/masterclass-mamma-oncologie-2/>

25 - 27 september 2022

#### Wadden Workshop Melanoom

<https://www.waddenworkshoponcologie.nl/melanoom>

27 september 2022

#### V&VN Symposium Immunotherapie

<https://congresscare.com/congress/vn-immuno-oncologie-symposium/>

27 - 28 september 2022

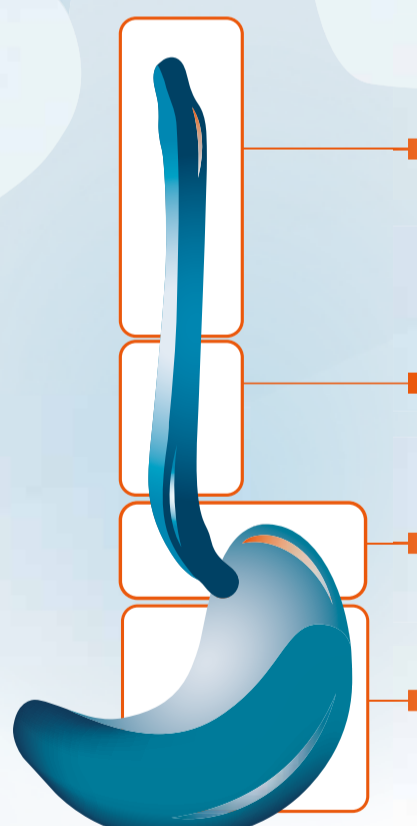
#### VSO Masterclass Palliatieve zorg

<https://www.oncologie.nu/agenda/>



Zie [Oncologie.nu](https://www.oncologie.nu) voor een uitgebreide agenda

# OPDIVO<sup>®</sup> geeft nieuw perspectief in de behandeling van gastro-oesofageale tumoren



	Adjuvante behandeling	1L behandeling	
	OPDIVO monotherapie (CM577) <sup>1</sup> <i>Positief CieBOM advies<sup>4</sup></i>	Combinatie met OPDIVO (CM649) <sup>2</sup>	Combinatie met OPDIVO (CM648) <sup>3</sup>
SLOKDARM Plaveiselcel	OPDIVO		OPDIVO + chemo OPDIVO + ipilimumab
SLOKDARM Adenocarcinoom	OPDIVO	OPDIVO + chemo	
MAAG SLOKDARM JUNCTIE	OPDIVO	OPDIVO + chemo	
MAAG		OPDIVO + chemo	

**OPDIVO**<sup>®</sup>  
(nivolumab)

#### Referenties:

1. OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben.
2. OPDIVO in combinatie met chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met HER2 negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD L1 expressie vertonen met een CPS (combined positive score)  $\geq 5$ .
3. OPDIVO is in combinatie met ipilimumab of is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$ .
4. Medische Oncologie 2021; 9: 32-37