



Diagnostiek bij **immuno- en doelgerichte therapie**

Nieuwe ontwikkelingen in
een groeiend vakgebied

**Speciale
uitgave** bij
Oncologie
Up-to-date

Inhoud

Voorwoord	3
Moleculaire diagnostiek in de pathologie: een specialisme komt tot bloei Prof. dr. Ed Schuurin en dr. Winand Dinjens	4
PD-L1 als predictieve biomarker voor immunotherapie bij kanker Dr. Erik Thunnissen	6
Immuno- en doelgerichte therapie bij gevorderde longkanker Prof. dr. Michel van den Heuvel	8
Vroege analyse ovariumcarcinoom identificeert erfelijke en tumorspecifieke <i>BRCA</i> -mutaties Prof. dr. Marjolijn Ligtenberg	10
Doelgerichte therapieën bij het gevorderd ovariumcarcinoom Dr. Ingrid Boere	12
Patiënten delen hun visie op doelgerichte therapie bij kanker Marlene de Regt en Désirée Hairwassers	14

COLOFON

Deze uitgave is een bijlage bij nummer 4 van *Oncologie Up-to-date 2017*, uitgegeven door Uitgeverij Jaap. De special is financieel mogelijk gemaakt door AstraZeneca Nederland.

De meningen van de geïnterviewden die in deze special zijn opgenomen, zijn die van de geïnterviewden en hoeven derhalve niet overeen te stemmen met die van de uitgever of AstraZeneca Nederland.

Teksten

Dr. Robbert van der Voort, medical writer

Fotografie

Erika Derksen, A.P.M. Gil Gonzalez, NFP Photography, Frank van der Panne en Marlou Pulles

Oplage

5.000 stuks

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.

Voorwoord

Immuno- en doelgerichte therapieën hebben de afgelopen jaren de overleving van menig kankerpatiënt verbeterd en bovendien in veel gevallen de behandelingsgerelateerde toxiciteit verminderd. Door deze gunstige uitkomst hebben deze nieuwe behandelopties reeds een stevige positie ingenomen in de dagelijkse praktijk van de oncologische zorg.

De werking van deze therapieën berust op de remming van eiwitten die een cruciale rol spelen bij het voortbestaan en de progressie van de tumor. In het geval van immunotherapie betreft dit immuuncheckpointreceptoren die de antitumorreacties van het afweersysteem onderdrukken, bij doelgerichte therapieën gaat het vooral om gemuteerde eiwitten die de proliferatie, overleving en/of migratie van de tumorcellen bevorderen.

Predictieve biomarkers, zoals specifieke mutaties en de aanwezigheid van immuuncheckpointligand PD-L1, voorspellen de respons op immuno- en doelgerichte therapieën. Voor het merendeel van deze therapieën is de detectie van deze biomarkers dan ook een voorwaarde voor de behandeling. Hierdoor heeft de (moleculaire) diagnostiek zich in korte tijd ontwikkeld tot een vakgebied van formaat. Deze speciale uitgave van *Oncologie Up-to-date* is gewijd aan de nieuwe ontwikkelingen in dit vakgebied.

In het eerste artikel bespreken klinisch moleculair biologen prof. dr. Ed Schuuring en dr. Winand Dinjens op welke genetische afwijkingen momenteel wordt getest en welke moleculaire technieken hiervoor worden gebruikt. Tevens leggen zij uit hoe in Nederland de moleculaire diagnostiek in de pathologie is vormgegeven en tot een prominent vakgebied is uitgroeid.

Vervolgens benoemt klinisch patholoog dr. Erik Thunnissen de kenmerken van PD-L1 als biomarker bij immunotherapie. Daarnaast vertelt hij hoe de PD-L1-expressie momenteel wordt bepaald en hoe pathologen hierin adequaat getraind kunnen worden.

Longarts prof. dr. Michel van den Heuvel zet uiteen welke middelen en predictieve biomarkers een rol spelen bij doelgerichte en immunotherapieën voor gevorderde longkanker. Bovendien deelt hij zijn visie op onder andere de huidige organisatie van deze behandelingen in Nederland.

Laboratoriumspecialist prof. dr. Marjolijn Ligtenberg bespreekt hierna hoe een nieuwe test op *BRCA*-mutaties in het ovariumcarcinoom een gunstige uitwerking kan hebben op de patiënten, hun naaste familieleden en de klinische genetica. Daarnaast benoemt zij het belang van de recentelijk ingestelde moleculaire tumorboards en het verzamelen van gegevens over tumor-specifieke genetische afwijkingen.

Dr. Ingrid Boere bespreekt vervolgens haar ervaringen en visie als internist-oncoloog op doelgerichte therapieën bij kanker, het gevorderd ovariumcarcinoom in het bijzonder. Ook vertelt zij welke genetische afwijkingen deze carcinomen uitzonderlijk gevoelig maken voor doelgerichte therapie met PARP-remmers, zoals olaparib.

Ten slotte delen directeur van Longkanker Nederland Marlene de Regt en Désirée Hairwassers, oprichter en belangenbehartiger van patiëntenorganisatie Oncogen, hun visie, en die van hun achterban, op de succesvolle maar tevens complexe immuno- en doelgerichte therapieën. Zo noemen zij bijvoorbeeld een aantal eigenschappen waaraan een optimale therapie en bijkomende diagnostiek zou moeten voldoen.

Moleculaire diagnostiek in de pathologie: een specialisme komt tot bloei

De identificatie van een moleculaire afwijking vormt de eerste en essentiële stap richting doelgerichte therapie. Door de exponentiële toename in doelgerichte middelen heeft ook de moleculaire diagnostiek zich de afgelopen jaren razendsnel ontwikkeld. Klinisch moleculair biologen prof. dr. Ed Schuuring bij het UMC Groningen en dr. Winand Dinjens bij het Erasmus MC te Rotterdam maakten deze ontwikkeling van dichtbij mee en delen hun visie op de hedendaagse en toekomstige moleculaire diagnostiek in de pathologie.



Ed Schuuring



Winand Dinjens

kenmerken een diagnose kan stellen. Momenteel telt Nederland ongeveer 25 KMBP'ers", aldus Schuuring.

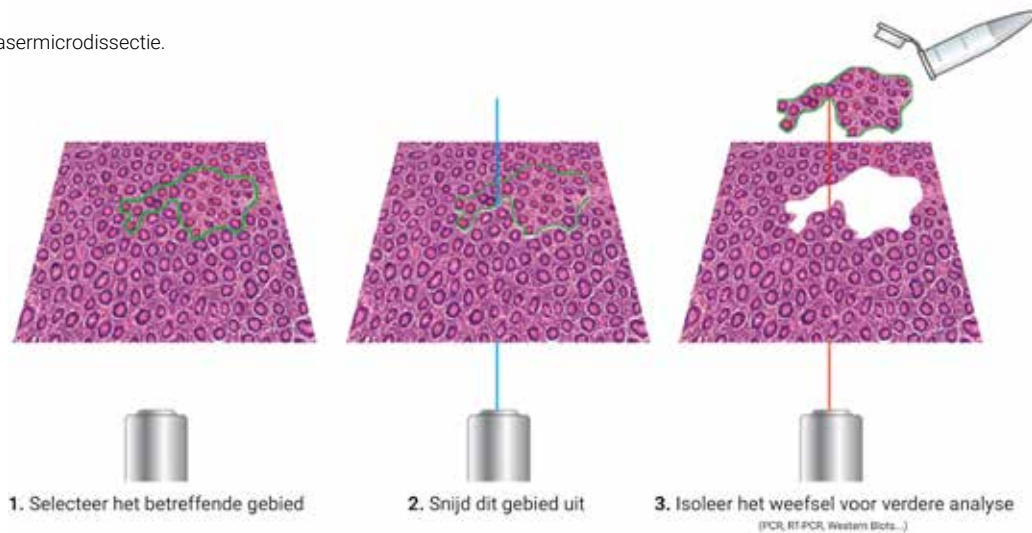
Het primaire doel van de moleculaire pathologie is om in tumoren van kankerpatiënten specifieke genetische afwijkingen te detecteren. Hiervoor is een gedegen kennis van en expertise met dit innovatieve en technisch complexe vakgebied wenselijk. "Bovendien beschikt men regelmatig over een beperkte hoeveelheid materiaal, zoals bij longbiopten, en/of materiaal van mindere kwaliteit, zoals DNA geïsoleerd uit in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed weefsel. Daarnaast bestaat het materiaal gewoonlijk voor slechts een klein percentage uit tumorcellen. Het verrijken van tumorcellen door macro- of microdissectie kan dan uitkomst bieden (zie Figuur 1)", vertelt Dinjens.

Tot een aantal jaren geleden diende de moleculaire diagnostiek vooral ter ondersteuning van de diagnostische pathologie. Door de komst van doelgerichte therapieën heeft de moleculaire diagnostiek zich echter enorm ontplooid en hebben de grotere centra meestal wel een laboratorium voor moleculaire diagnostiek in de pathologie, hematologie en/of klinische genetica. "De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie stelt dat elk laboratorium in de moleculaire pathologie minimaal één Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP) in dienst moet hebben. Daarom bestaat er tegenwoordig een erkende opleiding tot KMBP. Tijdens deze opleiding, die in vijf Nederlandse centra wordt gegeven, leert men onder andere hoe men aan de hand van moleculaire

Therapiegerelateerde genetische afwijkingen

In een zeer korte periode is het aantal gemuteerde eiwitten dat met doelgerichte middelen geneutraliseerd kan worden enorm toegenomen. "Daarom hebben alle Nederlandse pathologielaboratoria in het kader van het Predictive Analysis for Therapy (PATH)-project met elkaar afgesproken welke genetische afwijkingen minimaal geanalyseerd moeten worden om een adequate diagnose te kunnen stellen bij longkanker, melanoom, coloncarcinoom en gastro-intestinale stromaceltumoren.¹ Momenteel bestaat deze set uit 38 verschillende markers (zie enkele voorbeelden in Tabel 1 en 2, op pagina 6). Een patiënt met een genetische afwijking in één van deze markers komt

Figuur 1. Lasermicrodissectie.



dan in aanmerking voor een specifieke doelgerichte therapie. Overigens wordt momenteel nog maar een beperkt aantal predictieve markers in de oncologische richtlijnen genoemd. Patiënten met een zeldzame of onbekende genetische afwijking worden wekelijks besproken in onze moleculaire tumorboard (MTB), bestaande uit KMBP'ers, pathologen, internist-oncologen en longartsen, om samen een optimaal behandeladvies te geven voor de individuele patiënt. We zullen in de nabije toekomst een landelijke, anonieme database opzetten waarin de gevonden afwijkingen en ervaringen van de behandelingen opgeslagen worden”, aldus Schuurung. “Door deze set van markers standaard te gaan gebruiken in de moleculaire pathologie, hopen we dat we alle kankerpatiënten in Nederland dezelfde behandelmogelijkheden kunnen bieden.”

Moleculaire technieken

Volgens Schuurung en Dinjens zijn de meeste genetische afwijkingen goed met *next generation sequencing* (NGS) te benaderen, maar is de detectie van fusieproducten als die van *ALK*, *RET* en *ROS1* bijvoorbeeld al een stuk lastiger. “Voor die

genetische afwijkingen kun je beter een RNA-gebaseerde techniek gebruiken. Om suboptimale benaderingen te vermijden, wordt momenteel op landelijk niveau in kaart gebracht welke moleculaire techniek het geschiktst is om de bekende genetische afwijkingen te analyseren. In het UMCG passen we bijvoorbeeld bij longkanker NGS-mutatatieanalyse toe. In de meeste gevallen wordt deze analyse aangevuld met immunohistochemische kleuringen voor *ALK*, RT-PCR voor *MET*, en fluorescentie-in-situ-hybridisatie voor *RET*- en *ROS*-translocaties. De bedoeling is dat de volledige analyse om tot een definitieve diagnose te komen binnen afzienbare tijd bij iedere patiënt wordt uitgevoerd. Omdat de analyse van bijvoorbeeld coloncarinomen weer een andere benadering vergt, is gedegen kennis van en expertise met de moleculaire diagnostiek gewenst. Niet elk laboratorium is dan ook geschikt om het complete pakket aan analyses uit te voeren”, aldus Schuurung.

Plasmatest

Eén van de innovatiefste technieken van dit moment is de zogenoemde ‘plasmatest’, ofwel *liquid biopsy*. Schuurung:

Tabel 1. Genetische afwijkingen bij het niet-kleincellig longcarcinoom.

Afwijking	Frequentie (%) ¹	Doelgerichte therapie ²
<i>EGFR</i> -mutatie (activerend); <i>EGFR-T790M</i> -mutatie	10-20; 60 ³	erlotinib, gefitinib, afatinib osimertinib ⁴
<i>ALK</i> -herschikking	3-6	crizotinib
<i>ROS1</i> -herschikking	1-2	crizotinib

¹=geschatte frequentie in de Kaukasische populatie; ²=voorbeelden van geregistreerde doelgerichte therapieën; ³=60% van de 10-20% van de patiënten met een *EGFR*-mutatie; ⁴=bij progressie na eerste of tweede generatie *EGFR*-remmers.

Tabel 2. Experimentele bepalingen bij het niet-kleincellig longcarcinoom.

Afwijking	Frequentie (%) ¹	Doelgerichte therapie ²
<i>K-RAS</i> -mutatie	30	-
<i>MET</i> -exon-skipping/amplificatie	1-2	crizotinib, cabozantinib, capmatinib
<i>BRAF</i> -mutatie	1-2	dabrafenib, vemurafenib
<i>HER2</i> -mutatie	2-6	trastuzumab, afatinib
<i>ALK</i> -herschikking (activatie)	3-6	ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, crizotinib
<i>ALK</i> -mutatie (resistentie)	1-2	ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib
<i>RET</i> -herschikking	1	cabozantinib, ponatinib, sunitinib, sorafenib

¹=geschatte frequentie in de Kaukasische populatie; ²=voorbeelden van (beschikbare) experimentele doelgerichte therapieën.

“Deze moleculaire techniek is gebaseerd op de analyse van circulerend tumor-DNA (ctDNA) in het plasma. Een paar jaar geleden publiceerden Murtaza en collega’s dat je met deze test bijvoorbeeld in het plasma van longkankerpatiënten *EGFR*-mutaties kunt detecteren.² In de Nederlandse richtlijn voor longkanker staat zelfs dat indien het niet mogelijk is om een geschikt tumorbiopst te nemen men op mutaties in het ctDNA mag testen. Wel is de hoeveelheid ctDNA een beperkende factor en is de verhouding ctDNA versus ander circulerend DNA vaak klein. Aan de andere kant biedt de plasmatest juist weer de mogelijkheid om in de tijd de respons op een behandeling te volgen. Daarom slaan wij tegenwoordig standaard bloedplasma op van patiënten met long- of gastro-intestinale stromaceltumoren die bij ons in het ziekenhuis komen. Op die manier is het mogelijk om bijvoorbeeld te monitoren of een tumor resistent wordt tegen *EGFR*-remmers daar bij de helft

van de patiënten in de tumor een nieuwe tweede mutatie (*EGFR-T790M*) optreedt. Door het beschikbaar komen van een specifieke doelgerichte therapie tegen deze *EGFR-T790M*-mutatie eerder in 2017 (zie *Tabel 1*, pagina 5), bieden we deze klinisch gevalideerde plasmatest standaard aan en kunnen we deze patiënten verder behandelen. Vanwege deze mogelijkheden en het minder-invasieve karakter van de bloedafname verwacht ik dat de plasmatest in de toekomst een steeds belangrijkere plaats gaat innemen in de moleculaire diagnostiek en de patiëntenzorg.”

6

Referenties

1. PATH-project. Te raadplegen via zonmw.nl
2. Murtaza M, et al. *Nature* 2013;497:108-12.

PD-L1 als predictieve biomarker voor immunotherapie bij kanker

De expressie van PD-L1 in de tumor wordt gezien als een predictieve biomarker voor immunotherapie met PD-1- of PD-L1-remmers bij kanker. Toch is de voorspellende waarde van de PD-L1-expressie niet onomstreden. In dit artikel deelt expert dr. Erik Thunnissen, klinisch patholoog bij het VUmc te Amsterdam, zijn mening over deze en andere (potentiële) predictieve biomarkers voor immunotherapie bij kanker.

Biomarkers spelen een belangrijke rol bij het selecteren van patiënten die baat hebben bij een specifieke therapie. Bij immunotherapie van kanker heeft tot op heden vooral PD-L1 veel aandacht gekregen. PD-L1 is de ligand van de immuuncheckpointreceptor PD-1 en komt met name tot expressie op het celmembraan van antigeen presenterende cellen en een verscheidenheid aan tumortypen. Verschillende klinische studies lieten zien dat er over het algemeen een positieve correlatie bestaat tussen expressie van PD-L1 in de tumor en de respons op PD-1- en PD-L1-remmers bij verschillende maligniteiten, waaronder het gevorderd niet-kleincellig long-

carcinoom (NSCLC).^{1,2} Deze correlatie is echter niet eenduidig, aangezien bijvoorbeeld ook een klein deel van de patiënten zonder aantoonbare PD-L1-expressie op immuuncheckpoint-blokkade kan reageren. Mogelijk speelt onder andere enige inter- en intravariabiliteit van de PD-L1-expressie in de tumor hierbij een rol. Toch is een PD-L1-expressie van respectievelijk 50% en 1% een voorwaarde voor de behandeling van gevorderde NSCLC met pembrolizumab in de eerste en tweede lijn omdat het op dit moment de best beschikbare biomarker is.

Verskillende assays

De implementatie van PD-L1 als predictieve biomarker kwam extra onder druk te staan toen iedere producent van een PD-1- of PD-L1-remmer een eigen immunohistochemische assay voor PD-L1 ontwikkelde. Het ontwikkelen van een eigen assay is noodzakelijk om FDA-goedkeuring te krijgen voor elke doelgerichte therapie. Elk van de ontwikkelde assays heeft zijn eigen antilichaam dat is gekoppeld aan een specifiek kleuring-apparaat en eigen cutoffwaarde(n). Thunnissen: "Dit is momen-



Erik Thunnissen

"Ik denk dat het in de toekomst mogelijk is om op basis van één PD-L1-kleuring tot een eenduidige uitslag voor de behandelend longarts te komen"

teel een praktisch en kostbaar probleem voor de patholoog omdat niet elk laboratorium alle benodigde apparatuur heeft en omdat het niet haalbaar is om voor alle middelen die op hetzelfde eiwit aangrijpen een aparte assay in huis te halen. Men is dan ook op zoek naar harmonisatie van de PD-L1-kleuring en interpretatie. In Nederland ontwikkelt men onder leiding van prof. dr. Wim Timens en dr. Nils 't Hart van het UMC Groningen een gestandaardiseerd protocol voor de immunohistochemische kleuring van PD-L1. Als dit goed blijkt te werken en geïmplementeerd is, zouden laboratoria die dit protocol hanteren en de bijbehorende antilichamen en apparaten gebruiken tot een vergelijkbare uitslag moeten komen. Verder bestaat er op internationaal niveau bijvoorbeeld het Blueprint PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison Project.³ De eerste resultaten van dit project lieten zien dat ondanks vergelijkbare analytische prestaties van drie van de vier onderzochte assays, het uitwisselen van assays en cutoff-

waarden bij sommige patiënten zou leiden tot een niet-eenduidige classificatie van de PD-L1-expressie.

Training

Omdat de immunohistochemische bepaling van de PD-L1-expressie nieuw is, is een adequate training van de patholoog een vereiste voor een correcte interpretatie van de PD-L1-kleuring. "De meeste farmaceutische bedrijven hebben daar inmiddels een trainingsprogramma voor opgezet. Daarnaast bieden sommige organisaties en instituten scholing voor pathologen. Het overkoepelende International Quality Network for Pathology is bijvoorbeeld bezig met het opzetten van een online training voor de beoordeling van PD-L1-kleuringen. Op deze manier zou de training meer gecentraliseerd worden en kunnen deelnemers bovendien geaccrediteerd worden", verwacht Thunnissen.

Referenties

1. Topalian SL, et al. N Engl J Med 2012;366:2443-54.
2. Garon EB, et al. N Engl J Med 2015;372:2018-28.
3. Hirsch FR, et al. J Thorac Oncol 2017;12:208-22. Te raadplegen via <http://www.aacr.org/AdvocacyPolicy/GovernmentAffairs/Documents/FDA-AACR-ASCO-Complexities-in-Personalized-Medicine-Blueprint-Proposal.pdf>

Immuno- en doelgerichte therapie bij gevorderde longkanker

Immuno- en doelgerichte therapieën vormen succesvolle en steeds vaker toegepaste behandelingsopties bij het gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom. Expert prof. dr. Michel van den Heuvel, longarts bij het Radboudumc te Nijmegen, deelt zijn visie op de moleculaire diagnostiek en de huidige en toekomstige toepassing van immuno- en doelgerichte therapieën bij longkanker.

Ongeveer 1-15% van de patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) heeft een afwijking in een van de kinases zoals EGFR, ALK, ROS1 en BRAF. Die afwijking kan bijvoorbeeld bestaan uit een aminozuurverandering door een puntmutatie, overexpressie door genamplificatie of de expressie van een fusie-eiwit als gevolg van een translocatie. "Voor deze gemuteerde kinases beschikken we nu over ongeveer vijftien remmers die reeds geregistreerd zijn, of in studieverband of een compassionate-useprogramma aangeboden kunnen worden. De EGFR-remmers zijn het langste in gebruik en omvatten ondertussen middelen van de eerste tot derde generatie. Hiervan behoren erlotinib en gefitinib tot de eerste generatie, afatinib tot de tweede en osimertinib tot de derde generatie. Osimertinib wordt op dit moment ingezet bij tumoren met een *EGFR-T790M*-mutatie. Verder zijn er voor tumoren met een afwijkende *ALK*-expressie drie geregistreerde middelen: crizotinib, ceritinib en alectinib. Daarnaast is de verwachting dat binnenkort tevens de *ALK*-remmers brigatinib en lorlatinib geregistreerd zullen worden. Ook bij *ALK*-positieve tumoren bestaan er dan drie potentiële behandelingslijnen. Voor tumoren met een afwijkende *ROS1*-expressie beschikken we nu over crizotinib als eerstelijnsbehandeling. Daarnaast is mijn verwachting dat lorlatinib snel als tweedelijnsbehandeling geregistreerd zal worden", aldus Van den Heuvel. Ook zijn recentelijk dabrafenib en trametinib beschikbaar gekomen. Deze middelen remmen de proliferatie van tumorcellen met een *BRAF-V600*-mutatie en mogen zowel in de eerste lijn gegeven worden als ná chemotherapie.

Andere afwijkingen

Naast remmers van EGFR, ALK, ROS1 en BRAF is er een groeiend aantal middelen beschikbaar dat gericht is tegen andere eiwitten. Van den Heuvel: "Hiervan zijn enkele reeds in studieverband onderzocht en is de verwachting dat ze binnenkort geregistreerd zullen worden. Denk bijvoorbeeld aan de TKI crizotinib die toegepast wordt bij overexpressie van de groeifactorreceptor MET. Daarnaast is er nog een groep middelen die gericht zijn tegen afwijkende eiwitten die bij



Michel van den Heuvel

longkanker gewoonlijk (zeer) weinig voorkomen. In Nederland kennen we de Drug Rediscovery Protocol (DRUP)-studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van middelen wordt onderzocht bij andere tumoren dan waarvoor het middel oorspronkelijk werd geregistreerd. Binnen deze studie konden wij bijvoorbeeld een longkankerpatiënt behandelen met het voor eierstokkanker geregistreerde olaparib. Verder kunnen patiënten ook afwijkingen hebben van *RET* en *HER2*. Dat betreft dan meestal puntmutaties en niet amplificaties zoals die van *HER2* bij borstkanker. Het is echter nog onvoldoende duidelijk hoe deze patiënten het beste behandeld kunnen worden. Momenteel bestaan er bijvoorbeeld voor *RET* alleen TKI's die naast *RET* ook andere tyrosinekinases remmen en geassocieerd zijn met een relatief beperkt responspercentage."

"Nederland loopt voorop in de toepassing van immuno- en doelgerichte therapie"

Verder vertelt Van den Heuvel dat de plaats van remmers bij *K-RAS*-gemuteerde longkanker momenteel nog onduidelijk is. Zo bleek recentelijk bij patiënten met *K-RAS*-gemuteerd, gevorderd NSCLC dat toevoeging van de MEK-remmer selumetinib aan docetaxel niet geassocieerd was met een verbeterde progressievrije overleving.¹ "Dat is jammer, want ongeveer 25% van de patiënten met gevorderd NSCLC heeft een afwijking in *K-RAS*. Wel lopen er in Nederland verschillende studies waarbij meerdere signaaltransductieroutes geremd worden. Daarvan is de keerzijde dat er meer toxiciteit kan ontstaan. Het is dan ook vaak een uitdaging om de juiste dosis te vinden", aldus Van den Heuvel.

Immunotherapie

Naast doelgerichte behandeling met TKI's heeft ook de immunotherapie bij kanker de afgelopen jaren grote stappen gemaakt en werden verschillende middelen geregistreerd. Voor de tweedelijnsbehandeling van het gevorderde NSCLC zijn dat momenteel twee remmers van de immuuncheck-pointreceptor PD-1: nivolumab en pembrolizumab. Pembrolizumab is recent ook als eerstelijnsbehandeling geregistreerd bij patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom met een tumor-PD-L1-expressie van $\geq 50\%$.

Hoewel beide middelen een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben, lieten klinische studies een verschillende invloed zien van PD-L1, één van de twee liganden van PD-1. Voldoende PD-L1-expressie in de tumor is dan ook een voorwaarde voor de behandeling met pembrolizumab. "Nivolumab mag echter in tweede lijn worden aangeboden aan alle patiënten met gevorderd NSCLC, dus onafhankelijk van de PD-L1-expressie. Van deze patiënten heeft 20-30% daadwerkelijk baat bij de behandeling en heeft een deel een duurzame respons. Het enige nadeel is dat we niet goed kunnen voorspellen welke patiënten zullen reageren. Wel kunnen we de populatie op basis van de PD-L1-expressie verrijken. Uit de KEYNOTE-024, een gerandomiseerde fase 3-studie, blijkt bijvoorbeeld dat bij patiënten met een PD-L1-expressie $\geq 50\%$ eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab geassocieerd is met een responspercentage van 44%.² Kortom, dit zijn prachtige middelen bij de behandeling van gevorderde longkanker. De verwachting is dat ze in de toekomst naast toepassing als monotherapie ook als combinatiebehandeling gegeven kunnen worden. Daarnaast zal deze vorm van immunotherapie ook een rol gaan spelen in de behandeling van stadium I-III-NSCLC", aldus Van den Heuvel.

Moleculaire tumorboards

Volgens Van den Heuvel zijn de meeste longartsen van mening dat de zeldzame longtumoren niet in elk ziekenhuis behandeld moeten worden. "Praktisch gezien houdt dit in dat longkankerpatiënten met een andere drivermutatie dan een *EGFR*-mutatie in een expertisecentrum behandeld dienen te worden. Deze centra beschikken onder andere over een moleculaire tumorboards (MTB) waarin onder andere longartsen, pathologen, internist-oncologen en de KMBP'ers participeren.

Momenteel zijn er in Nederland vijf tot tien centra met een MTB en vijf expertisecentra voor doelgerichte therapie bij longkanker. Het is nog wel een discussiepunt hoe dergelijke centralisatie daadwerkelijk moet worden vormgegeven", besluit Van den Heuvel.

Referenties

1. Jänne PA, et al. *JAMA* 2017;317:1844-53.
2. Reck M, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.

Vroege analyse ovariumcarcinoom identificeert erfelijke en tumorspecifieke *BRCA*-mutaties

Eierstokkanker kan ontstaan als gevolg van mutaties in *BRCA1* of -2. Aanwezigheid van deze mutaties in een tumor kan duiden op een erfelijke aanleg en biedt mogelijkheden voor aanpassing van de therapie. Prof. dr. Marjolijn Ligtenberg, laboratoriumsPECIALIST in het Radboudumc te Nijmegen, en haar collega's ontwikkelden een nieuwe test voor de detectie van *BRCA*-mutaties in tumorweefsel. Momenteel wordt de toegevoegde waarde van deze test in de regio Zuidoost-Nederland onderzocht.

Als hoofd van het Laboratorium Tumorgenetica van de afdelingen Genetica en Pathologie is Ligtenberg dagelijks betrokken bij de moleculaire diagnostiek van tumoren. Hierbij is de moleculaire benadering van ovariumcarcinomen de laatste tijd aan het veranderen. Ligtenberg: "Volgens de huidige richtlijn 'Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom' dienen *alle* vrouwen met een nieuw-gediagnosticeerd epitheliaal ovarium-, tuba- of primair extra-ovarieel carcinoom voor een consult en genetisch onderzoek doorverwezen te worden naar een klinisch geneticus.¹ Vroeger bestond er een maximale leeftijdsgrens of werd gekeken naar het voorkomen van borst- of ovariumkanker bij andere familieleden, maar ondertussen is bekend dat alle vrouwen met een ovariumcarcinoom een verhoogd risico hebben om drager te zijn van een erfelijke *BRCA1*- of -2-mutatie. Van al deze vrouwen heeft slechts ongeveer 18% een erfelijke aanleg voor het ontwikkelen van deze tumoren." Om een voorselectie te maken leidt Ligtenberg samen met prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge, internist-oncogeneticus in het Radboudumc, een project waarin het Radboudumc samen met een groot aantal andere ziekenhuizen in de regio Zuidoost-Nederland evalueert wat de meerwaarde is als het tumorweefsel van patiënten met een nieuw-gediagnosticeerd ovariumcarcinoom direct op *BRCA*-mutaties getest wordt.

Tumortest

Voor bovenstaande analyse ontwikkelden Ligtenberg en collega's een nieuwe sequentieanalyse die een hoge gevoeligheid kent en weinig last heeft van artefacten die door de formalinefixatie van het tumorweefsel veroorzaakt worden.² "Na de analyse bespreekt de behandelend gynaecoloog de uitslag

met de patiënt. Patiënten met een afwijkende *BRCA*-tumortest hebben een risico op een erfelijke *BRCA*-mutatie en worden doorverwezen naar een klinisch geneticus om dit nader te laten bepalen. Bij ongeveer 75% van de patiënten met een mutatie in de tumor zal een erfelijke *BRCA*-mutatie in het bloed kunnen worden aangetoond. Bij de overige patiënten is de *BRCA*-mutatie alleen in de tumor aanwezig (zie *Figuur 1*). Beide patiëntengroepen kunnen in aanmerking komen voor doelgerichte therapie. Het doel van onze studie is dus tweeledig: ten eerste willen we op een efficiënte manier

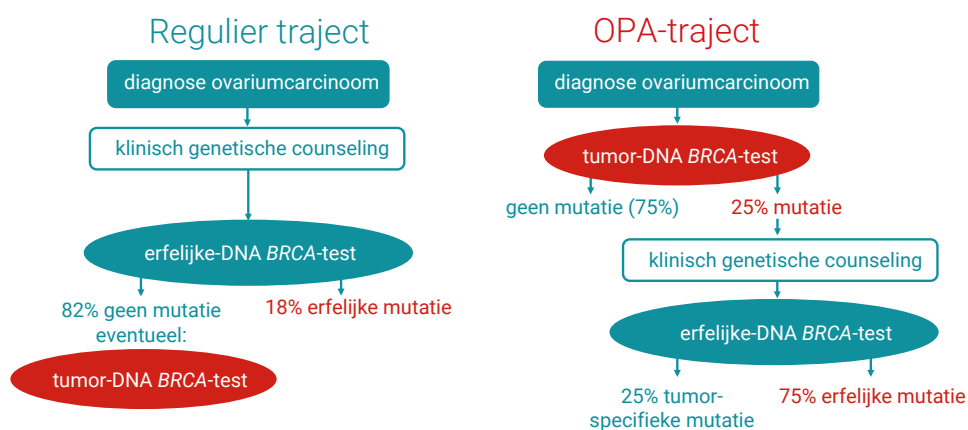


Marjolijn Ligtenberg

vrouwen opsporen die vanwege een erfelijke *BRCA*-mutatie een verhoogd risico hebben op het krijgen van eierstokkanker. Het tweede doel is om in een vroeg stadium vrouwen te identificeren die (op termijn) van doelgerichte therapie kunnen profiteren. Bovendien besparen we op deze manier veel vrouwen zonder kiembaanmutatie een gesprek met de klinisch geneticus", aldus Ligtenberg.

De studie verloopt voorspoedig. Ligtenberg en collega's hebben al voldoende patiënten kunnen includeren voor een robuuste analyse van de gegevens en evaluatie van de ervaringen van de betrokken zorgverleners en patiënten. Bij 250 vrouwen

Figuur 1. BRCA-tumortesten.



werd de test succesvol uitgevoerd. Daarnaast blijft het gehanteerde klinische traject voorlopig zo doorlopen.

PARP-remmers

Naast vrouwen met een nieuw-gediagnosticeerd ovariumcarcinoom kunnen ook vrouwen bij wie deze ziekte in het verleden werd vastgesteld mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met doelgerichte therapie. Zo kunnen patiënten met een *BRCA*-gemuteerd, platinumgevoelig recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom behandeld worden met remmers van de poly-(ADP-ribose)-polymerases (PARP's), eiwitten die met name enkelstrengs DNA-breuken herkennen en deze laten repareren. Omdat tumoren met een afwijking in *BRCA1* of *-2* minder goed DNA-schade kunnen repareren zijn ze extra gevoelig voor PARP-remmers als olaparib. Zo liet 'Studie 19', een gerandomiseerde fase 2-studie, zien dat patiënten met een *BRCA*-mutatie, na behandeling met olaparib een verbeterde progressievrije overleving hadden in vergelijking met patiënten behandeld met placebo.^{3,4} Ligtenberg: "Verder bleek recentelijk dat ook vrouwen met een homologe-recombinatiedeficiëntie (HRD) bovengemiddeld baat hebben bij behandeling met niraparib.⁵ Deze bevinding kan betekenen dat op termijn naast *BRCA*-mutaties mogelijk ook andere moleculaire afwijkingen een indicatie worden voor behandeling met PARP-remmers." Ligtenberg voegt daaraan toe dat patiënten die op PARP-remmers falen aan de Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT)-02-studie kunnen deelnemen en daarin een whole-genome-sequentieanalyse aangeboden kunnen krijgen.⁶ Als daarmee een nieuwe mutatie wordt gevonden waarvoor een doelgerichte therapie bestaat, kan de patiënt mogelijk in het kader van de Drug Rediscovery Protocol (DRUP)-studie voor een specifieke behandeling in aanmerking komen.⁷

Gegevens verzamelen

Naast nieuwe doelgerichte therapieën verwacht Ligtenberg dat er in de toekomst veel aandacht zal zijn voor immunotherapie bij kanker. "Mogelijk zal de moleculaire diagnostiek een significante rol gaan spelen bij de selectie van patiënten die baat hebben bij immunotherapie. Daarnaast denk ik dat we door het gezamenlijk verzamelen van moleculaire afwijkingen en de resultaten van het off-labelgebruik van middelen, zoals in de DRUP-studie, beter inzicht kunnen krijgen in de biomarkers die correleren met een gunstige uitkomst. In ditzelfde kader ging aan het begin van dit jaar de door ZonMw gesubsidieerde studie Predictive Analysis for Therapy (PATH) van start.⁸ Doel van deze landelijke studie is onder andere om bij melanoom, long-, colon- en gastro-intestinale stromaceltumoren de moleculaire afwijkingen die voor doelgerichte therapie in aanmerking kunnen komen, beter in kaart te brengen. Daarnaast wordt onderzocht in hoeverre patiënten met deze afwijkingen inderdaad met doelgerichte therapie behandeld worden. Een ander doel van de studie is om een netwerk te vormen van alle moleculaire tumorboards (MTB's) in Nederland", besluit Ligtenberg.

Referenties

1. Richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom. Te raadplegen via oncoline.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom
2. Weren RD, et al. *Hum Mutat* 2017;38:226-35.
3. Ledermann J, et al. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.
4. Ledermann J, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
5. Mirza MR, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
6. CPCT-02-studie. Te raadplegen via cpct.nl/cpct-02.
7. DRUP-studie. Te raadplegen via cpct.nl/drup-drug-rediscovery-protocol-studie.
8. PATH-studie. Te raadplegen via zonmw.nl

Doelgerichte therapieën bij het gevorderd ovariumcarcinoom

Door de successen van doelgerichte therapieën krijgen ook internist-oncologen steeds vaker te maken met deze relatief nieuwe behandelopties en bijkomende predictieve diagnostiek. In dit artikel bespreekt dr. Ingrid Boere haar ervaringen en visie als internist-oncoloog in het Erasmus MC te Rotterdam op doelgerichte therapieën bij kanker, het gevorderd ovariumcarcinoom in het bijzonder.

Tot voor kort adviseerde de richtlijn voor het ovariumcarcinoom om vrouwen met een nieuw-gediagnosticeerd ovariumcarcinoom op basis van een familieanamnese door te verwijzen naar een klinisch geneticus. "Toen bleek dat de kans op een onderliggende *BRCA1*- of *-2*-kiembaanmutatie veel groter was dan aanvankelijk werd gedacht, werd de richtlijn aangepast zodat vervolgens *alle* vrouwen met een nieuw-gediagnosticeerd ovariumcarcinoom in aanmerking zouden komen voor een consult met een klinisch geneticus en eventueel bijkomend genetisch onderzoek. Indien uit dit onderzoek naar voren komt dat de patiënt een *BRCA*-mutatie heeft komen bovendien ook haar naaste familieleden in aanmerking voor een consult bij de klinisch geneticus. Hierdoor worden niet alleen de patiënten en hun directe familieleden geïnformeerd over de risico's van een *BRCA*-mutatie, maar komt ook doelgerichte therapie beter in beeld voor patiënten met een recidief ovariumcarcinoom. Om de druk op de Klinische Genetica te verlichten onderzoeken de grotere centra momenteel of een analyse van *BRCA*-mutaties in de tumor een selectie kan maken (zie ook het interview met dr. Marjolijn Ligtenberg op pagina 10-11). Bij die analyse zullen dan naast kiembaan- ook somatische *BRCA*-mutaties gevonden worden en zal het totale percentage *BRCA*-mutaties op ongeveer 15-20% neerkomen", aldus Boere.

Doelgerichte therapie

Omdat *BRCA-1* en *-2* een belangrijke bijdrage leveren aan het herstel van DNA-schade, zijn tumoren met *BRCA*-mutaties

bijzonder gevoelig voor de remming of inactivering van andere DNA-hersteleiwitten, zoals de poly-(ADP-ribose)-polymerases (PARP's). Verschillende klinische studies lieten bijvoorbeeld zien dat met name patiënten met een *BRCA*-gemuteerd ovariumcarcinoom baat hebben bij de PARP-remmers olaparib en niraparib.^{1,2} Deze positieve resultaten leidden tot de registratie van olaparib door de FDA en EMA in 2014. Niraparib werd maart jl. door de FDA geautoriseerd als onderhoudsbehandeling voor patiënten met een recidief ovariumcarcinoom



Ingrid Boere

na respons op platinumbevattende chemotherapie, en wordt momenteel door de EMA beoordeeld. Volgens Boere is het aantal patiënten dat momenteel met PARP-remmers wordt behandeld nog beperkt, maar kan dit in de toekomst veranderen. Naast *BRCA*-mutaties blijken namelijk ook andere genetische afwijkingen in het DNA-reparatiesysteem tumoren gevoelig te maken voor PARP-remmers. "Uit de resultaten van de gerandomiseerde ENGOT-OV16/NOVA-studie bleek bij

dere fase 1- en 2-studies hebben veelbelovende resultaten laten zien voor verschillende PARP-remmers als mono- of combinatietherapie bij patiënten met *BRCA*-gemuteerde, gevorderde borstkanker met over het algemeen hanteerbare toxiciteit.^{3,4} Echter verder onderzoek blijft nodig en meer resultaten van een aantal lopende studies met verschillende PARP-remmers bij het mammacarcinoom moeten worden afgewacht.

"Ik verwacht dan ook dat er voor de doelgerichte behandeling met PARP-remmers in de toekomst niet alleen gescreend zal worden op *BRCA*-mutaties"

voorbeeld dat naast patiënten met een *BRCA*-gemuteerd ovariumcarcinoom ook patiënten met een niet-*BRCA*-geassocieerde homologe-recombinatiedeficiëntie (HRD) bovengemiddelde baat hebben bij behandeling met niraparib.² Ik verwacht dan ook dat er voor de doelgerichte behandeling met PARP-remmers in de toekomst niet alleen gescreend zal worden op *BRCA*-mutaties, maar op HRD in een bredere zin, dan wel op andere voorspellers van de respons op PARP-remmers. Indien dat gebeurt zullen veel meer patiënten met eierstokkanker in aanmerking komen voor behandeling met een PARP-remmer en dat zou een goede zaak zijn voor de patiënt", aldus Boere.

Mammacarcinoom

BRCA-mutaties spelen niet alleen een rol bij het ontstaan en de behandeling van eierstokkanker, maar ook bij borstkanker. Boere: "Borstkankerpatiënten worden vaak behandeld met adjuvante chemotherapie. Omdat een *BRCA*-mutatie gevolgen kan hebben voor de keuzes met betrekking tot de operatie en omdat behandeling met carboplatine bij patiënten met een *BRCA*-mutatie mogelijk een meerwaarde kan hebben, komen ook borstkankerpatiënten soms in aanmerking voor een sneltraject bij de klinisch geneticus. Verder zijn er weliswaar voor borstkanker nog geen PARP-remmers geregistreerd, maar lopen er wel verschillende studies naar de werkzaamheid en toxiciteit van deze middelen bij patiënten met een mammacarcinoom in adjuvante of gemetastaseerde setting." Meer-

Genetisch profiel

Door de successen van de doelgerichte therapieën bij kanker verwacht Boere dat de predictieve diagnostiek een steeds belangrijkere rol gaat spelen. Daarnaast signaleert zij de grote technologische vooruitgang in dat vakgebied. "Waar het vroeger nog vrij lang duurde om een stukje DNA te sequencen is het tegenwoordig, met name door de implementatie van *next generation sequencing*, mogelijk om in een relatief korte tijd en tegen lagere kosten een veelvoud aan sequenties te analyseren. In de landelijke Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT)-02-studie komt deze vooruitgang in de moleculaire diagnostiek mooi tot uiting. Doel van deze studie is om bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde ziekte het genetisch profiel van de tumor te bepalen en dit te relateren aan de respons op behandeling.⁵ Tegelijkertijd kan uit het genetisch profiel een mutatie naar voren komen waarvoor een remmer bestaat die voor een andere indicatie is geregistreerd. In dat geval kan de patiënt in een later stadium mogelijk in bijvoorbeeld de Drug Rediscovery Protocol (DRUP)-studie onder specifieke voorwaarden met die remmer behandeld worden", besluit Boere.⁶

Referenties

1. Ledermann J, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
2. Mirza MR, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
3. Tutt A, et al. *Lancet* 2010;376:235-44.
4. Lee JM, et al. *Oncotarget* 2017 Mar 25 [Epub ahead of print]
5. CPCT-02-studie. Te raadplegen via cpct.nl/cpct-02.
6. DRUP-studie. Te raadplegen via cpct.nl/drup-drug-rediscovery-protocol-studie.

Patiënten delen hun visie op doelgerichte therapie bij kanker

Met de komst van doelgerichte therapieën is de behandeling van een aantal maligniteiten weliswaar aanzienlijk verbeterd, maar ook complexer geworden. Hoe ervaren kankerpatiënten deze veranderingen in de oncologische zorg? Om daar een idee van te krijgen delen Marlene de Regt, directeur Longkanker Nederland, en Désirée Hairwassers, oprichter en belangenbehartiger van patiëntenorganisatie Oncogen, een onderdeel van de Borstkankervereniging Nederland, hun visie op de nieuwe therapieën en bijkomende predictieve diagnostiek.



Marlene de Regt



Désirée Hairwassers

nostiek en behandeling krijgt die het beste bij hem of haar past. Goede diagnostiek en communicatie, beperkte bureaucratie en een gepast gebruik van de beschikbare middelen dragen daar volgens ons aan bij”, aldus De Regt.

Testen

In contrast met andere vormen van kanker is er bij de behandeling van longkanker lang weinig vooruitgang geboekt. Pas de laatste jaren worden er, met name door de komst van doelgerichte en immunotherapieën, bij longkanker verbeteringen in overleving geboekt. Om voor deze succesvolle therapieën in aanmerking te komen, moeten de patiënten in de meeste gevallen wel een tumor hebben met een specifieke biomarker. De Regt: “Daarom vindt Longkanker Nederland het belangrijk dat alle longkankerpatiënten getest worden op mutaties waarvoor doelgerichte therapieën beschikbaar zijn. Hierin is volgens ons nog wel een wereld te winnen want niet iedere longkankerpatiënt wordt automatisch op alle relevante mutaties getest. Soms komt dit doordat het (oudere) patiënten betreft die niet behandeld en dus ook niet getest willen worden of omdat er onvoldoende tijd is. In andere gevallen zijn niet alle tests in een ziekenhuis beschikbaar of bekend. Voor het verbeteren van de kwaliteit van de predictieve diagnostiek bij longkanker en met name het gepaste gebruik van medicatie achten wij concentratie daarom wenselijk. Hierbij moeten wel de spreiding en toegankelijkheid van de zorg in acht worden genomen.”

Hoewel succesvol kennen de meeste doelgerichte therapieën bij kanker een complex werkingsmechanisme en gaat er vaak een technisch uitdagende diagnostiek aan vooraf. Toch zijn kankerpatiënten en hun naasten over het algemeen steeds beter geïnformeerd over de biologische en klinische achtergronden van de oncologische zorg. Patiëntenverenigingen en -organisaties spelen hierbij een belangrijke rol. Een voorbeeld is Longkanker Nederland, een professionele organisatie die de belangen behartigt van longkankerpatiënten in Nederland.¹ “Onze drie kerntaken zijn voorlichting, belangenbehartiging en het faciliteren van contacten tussen patiënten onderling. Wij vinden het met name belangrijk dat iedere patiënt de diag-

Tabel 1. Preventieve eierstok- en borstverwijdering bij *BRCA*-mutatiedraagsters.²

Leeftijd (jaar)	Preventieve borstamputaties (%)	Preventieve eierstokverwijderingen (%)
40-50	40,6	80,7
45-55	41,9	84,3
50-60	35,8	83,6

Oncogen

Een tweede organisatie die zich sterk maakt voor de belangen van kankerpatiënten is Oncogen.² "Oncogen maakt zich sterk voor iedereen met een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker. Dit varieert van het verschaffen van informatie en het adviseren bij wetenschappelijk onderzoek tot het opkomen voor de ideeën en wensen van onze achterban. Daarbij is een belangrijk gegeven dat, in tegenstelling tot de Borstkankervereniging Nederland (BVN), onze achterban voor

"Iedere kankerpatiënt die er pas bij de diagnose achter komt dat er sprake is van een erfelijke mutatie is er één teveel"

een deel bestaat uit mensen die geen kanker hebben. Hierdoor hebben wij ook gekozen voor een andere uitstraling dan die van de BVN. Verder zetten wij ons ervoor in dat dragers van een kankergerelateerde erfelijke mutatie daarvan zo snel mogelijk op de hoogte zijn. Iedere kankerpatiënt die er pas bij de diagnose achter komt dat er sprake is van een erfelijke mutatie is er één teveel", aldus Hairwassers.

BRCA-mutaties

Bij eierstok- en borstkanker is de meest voorkomende erfelijke mutatie een mutatie in de *BRCA1*- of *-2* genen. Hairwassers: "De huidige richtlijn adviseert om alle nieuw-gediagnosticeerde vrouwen met eierstokkanker naar een klinisch geneticus te verwijzen en op *BRCA*-mutaties te testen, maar wij zouden graag zien dat dit ook geldt voor eierstokkankerpatiënten die langer geleden gediagnosticeerd zijn. Daarnaast zijn er helaas nog steeds teveel gezonde mensen met een verhoogd risico op borst- en eierstokkanker die niet op *BRCA*-mutaties getest worden. Dat komt soms doordat ze onvoldoende kennis hebben van de materie en/of van de gezondheidsgeschiedenis

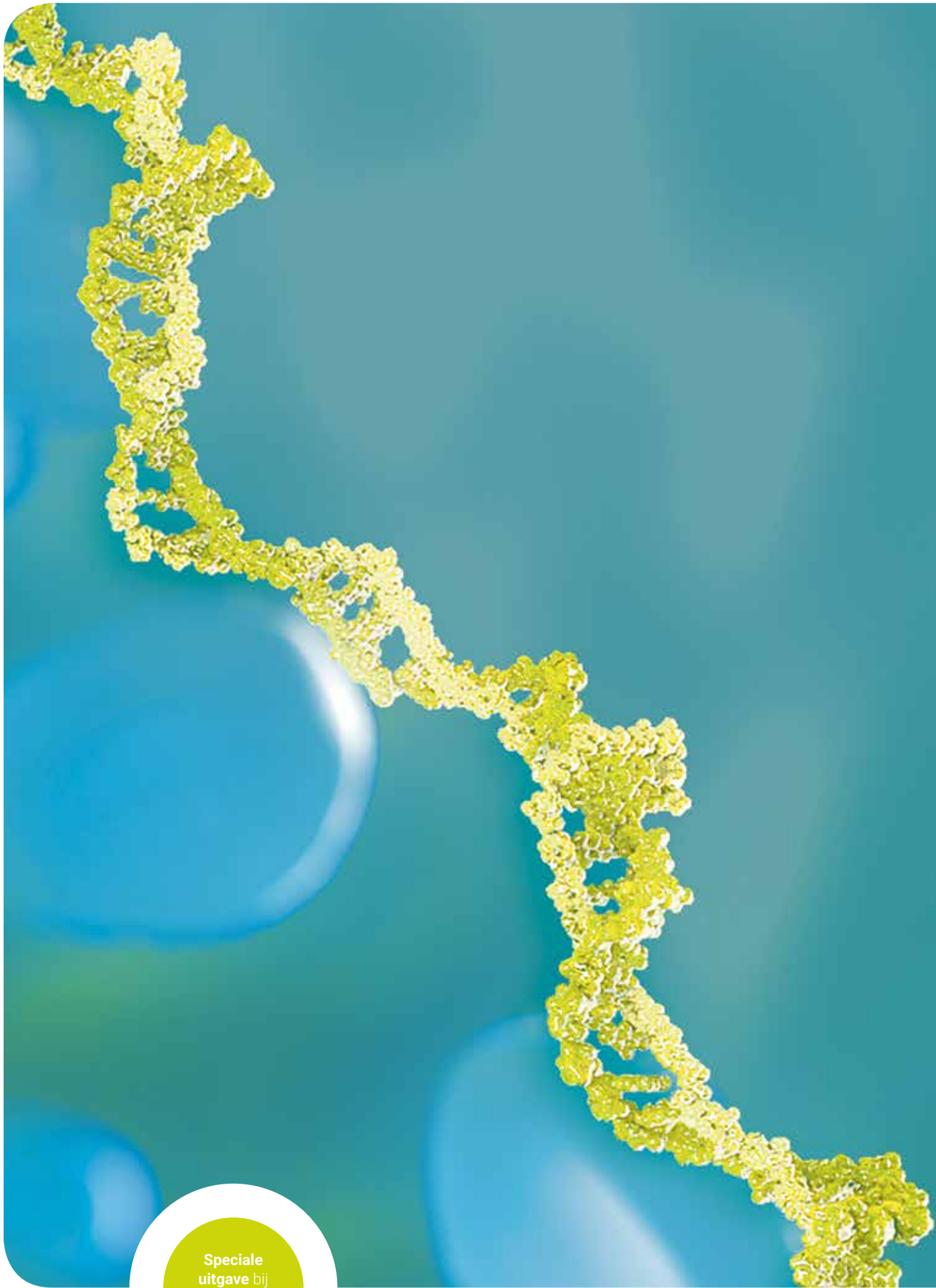
van hun familie of omdat ze ervoor kiezen om niet te willen weten of ze de mutatie hebben. Hoewel het op iemand een aanzienlijke impact heeft om te vernemen drager te zijn van een *BRCA*-mutatie, heeft men er wel degelijk baat bij om daarvan op de hoogte te zijn. Op die manier kunnen zij bijvoorbeeld extra alert zijn op de ontwikkeling van een tumor of tijdig maatregelen treffen. Het preventief verwijderen van de ovaria van een *BRCA*-mutatiedraagster verkleint de kans op eierstokkanker bijvoorbeeld van ongeveer 60% naar minder dan 2%. Uit de landelijke HEBON-studie blijkt dat 81% van de *BRCA*-mutatiedraagsters in de leeftijd van 40 tot 50 jaar voor het preventief verwijderen van hun eierstokken kiest (zie Tabel 1).³ Daarnaast laat ruim 40% van hen preventief hun borsten verwijderen."

PARP-remmers

De detectie van *BRCA*-mutaties levert niet alleen informatie op over het risico op eierstok- of borstkanker, maar biedt tevens een deel van de vrouwen met eierstokkanker de mogelijkheid om met PARP-remmers behandeld te worden. "Sinds de komst van deze PARP-remmers bestaat er dan ook een toegenomen interesse voor het testen op *BRCA*-mutaties. In Nederland lopen er momenteel meerdere studies waarin men onderzoekt wat de meerwaarde is om al in het tumorweefsel van eierstokkankerpatiënten op *BRCA*-mutaties te testen (zie ook het interview met dr. Marjolijn Ligtenberg op pagina 10). Als deze studies positief uitvallen zal de groep patiënten met een risico op een *BRCA*-mutatie die naar een klinisch geneticus wordt doorverwezen in de toekomst veel kleiner zijn. Hierdoor staat de klinische genetica minder onder druk en wordt er tijd en geld bespaard. Het zou heel mooi zijn als een vergelijkbare ontwikkeling bij borstkanker plaats zou vinden", besluit Hairwassers.

Referenties

1. Longkanker Nederland. Te raadplegen via www.longkankernederland.nl
2. Oncogen. Te raadplegen via www.oncogen.nl
3. HEBON-studie. Te raadplegen via www.hebon.nl



**Speciale
uitgave** bij
Oncologie
Up-to-date