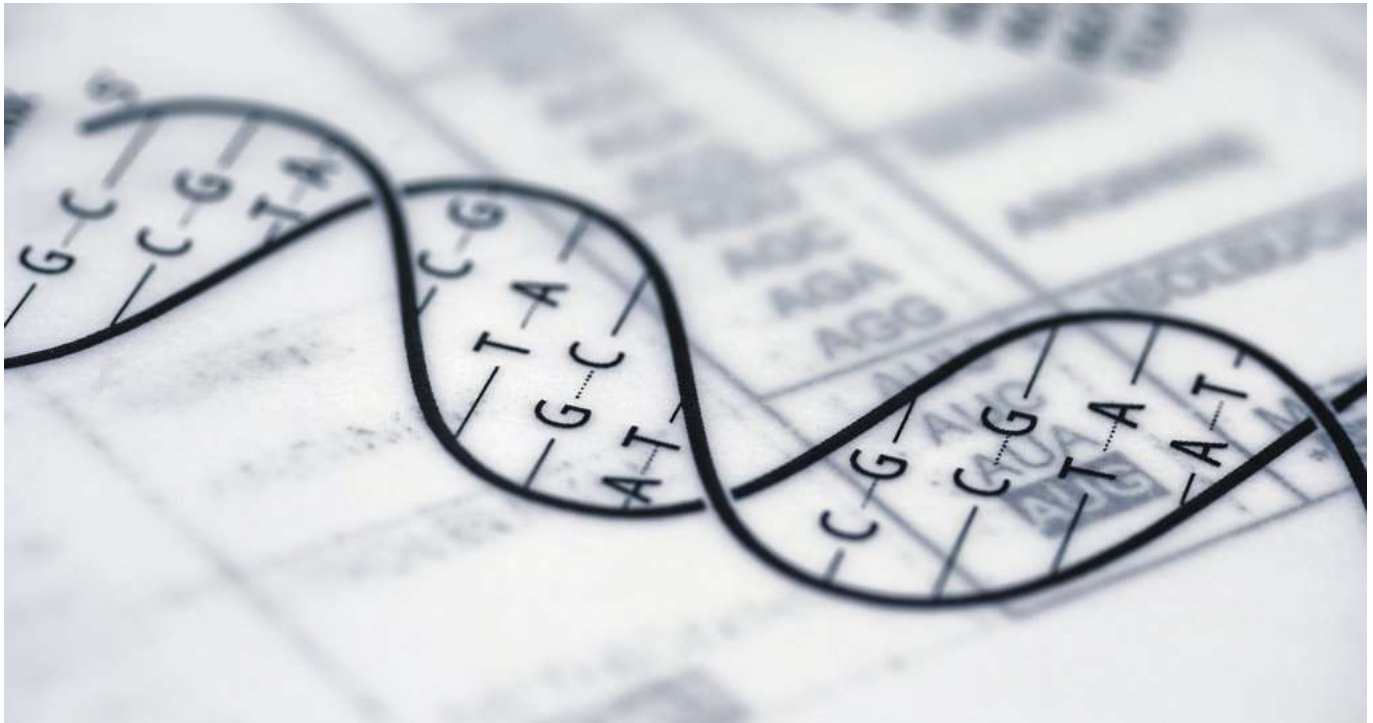


Tien jaar Center for Personalized Cancer Treatment

20-06-2022



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 kijken 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."

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: “Aanvankelijk 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 dataverwerking voor CPCT) vertelde over haar project in het kader van CPCT-02: “Dit had betrekking op WGS bij patiënten met gemetastaseerd 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 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.¹

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645765/>) Hij vertelde: “*Landscaping*, beschrijven wat je ziet, is het begin van alle 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 microsatellietinstabiele 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 (adviserend 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 in de mate waarin patiënten in staat worden gesteld om vanuit alle ziekenhuizen in een DRUP-studie te worden geïncludeerd. “Dat is nog niet helemaal dekkend voor Nederland”, zei Verheul. Maar wetenschap is per definitie een zaak van voortdurende ontwikkeling, daarover waren alle sprekers het eens. Van Waalwijk schetste hierin een vergezicht: “We 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

(<https://www.worldjcancer.com/>)

📅 30 jun 2022 ↗ Villa Jongerius, Utrecht

Real World Evidence en Borstkanker Symposium

(<https://congresscare.com/congress/real-world-evidence-rwe-symposium/>)

COPYRIGHT © 2022. UITGEVERIJ JAAP. ALLE RECHTEN VOORBEHOUDEN

[UITGEVERIJ JAAP \(/UITGEVERIJ-JAAP/\)](#) [ADVERTEREN \(/ADVERTEREN/\)](#)

[COOKIES & PRIVACYSTATEMENT \(/PRIVACY-STATEMENT/\)](#) [CONTACT \(/CONTACT/\)](#)