

University of Groningen

Evolutie van de moleculaire pathologie bij kanker in Nederland

Schuuring, Ed

Published in:
Oncologie Up-to-date

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Schuuring, E. (2021). Evolutie van de moleculaire pathologie bij kanker in Nederland. *Oncologie Up-to-date*, 12(1 (bijlage)), 7-9.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Evolutie van de moleculaire pathologie bij kanker in Nederland

Door de voortdurende groei in het aantal doelgerichte therapieën bij kanker volgen nieuwe ontwikkelingen zich ook in de moleculaire pathologie in rap tempo op. Het aantal predictieve markers blijft zich uitbreiden en nieuwe moleculaire technieken dienen zich regelmatig aan. Klinisch moleculair bioloog in de pathologie prof. dr. Ed Schuurin (UMC Groningen) deelt zijn visie op deze boeiende en uitdagende periode voor de moleculaire pathologie.

De afgelopen jaren is het aanbod van doelgerichte therapieën bij kanker enorm gegroeid, met name bij longkanker.¹ Niet alleen nam het aantal predictieve markers toe, maar ook het aantal doelgerichte therapieën voor dezelfde marker. "Dit betekende voor de moleculaire diagnostiek dat waar het aantal te analyseren markers oorspronkelijk beperkt was, er nu sprake is van een breed palet. Zo werd tot voor kort geadviseerd om bij gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) het tumorweefsel te testen op genetische afwijkingen in alleen *EGFR* en *ALK*. Ondertussen is dit aantal al gegroeid naar twaalf predictieve markers.² Tegelijkertijd had dit tot gevolg dat nieuwe moleculaire methoden hun intrede deden, waarmee grotere aantallen markers tegelijkertijd geanalyseerd kunnen worden. Waar vroeger bijvoorbeeld met de Sangermethode de sequentie van een enkel gendomein werd bepaald, kunnen met *next generation sequencing* (NGS)-panels honderden markers geanalyseerd worden", vertelt Ed Schuurin, hoofd van het Laboratorium voor Moleculaire Pathologie van het UMC Groningen (UMCG). "Een andere belangrijke ontwikkeling is dat nog niet geregistreerde middelen voor doelgerichte therapie, naast klinische studies, vaak beschikbaar zijn in de context van een *compassionate-use*-programma. Hoewel markers waartegen deze middelen gericht zijn per definitie nog niet in richtlijnen voorkomen, worden ze door de grotere centra vaak wel geanaly-

seerd. Als zo'n genetische afwijking dan wordt gedetecteerd, kan dit de patiënt de mogelijkheid bieden om met de betreffende doelgerichte therapie behandeld te worden, en vaak met succes.³ Tegelijkertijd kan dit voor moleculaire laboratoria betekenen dat ze (veel) uitgebreider testen dan wat door de richtlijn wordt geadviseerd", aldus Schuurin. De nieuwe richtlijn adviseert ook dat alle weinig voorkomende, genetische afwijkingen in relevante predictieve markers, inclusief markers die niet in een richtlijn genoemd worden, voorgelegd worden aan een van de acht regionale moleculaire tumorboards.³

KMBP'ERS

De groei van de moleculaire pathologie heeft ook geleid tot verdere professionalisering binnen de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), met

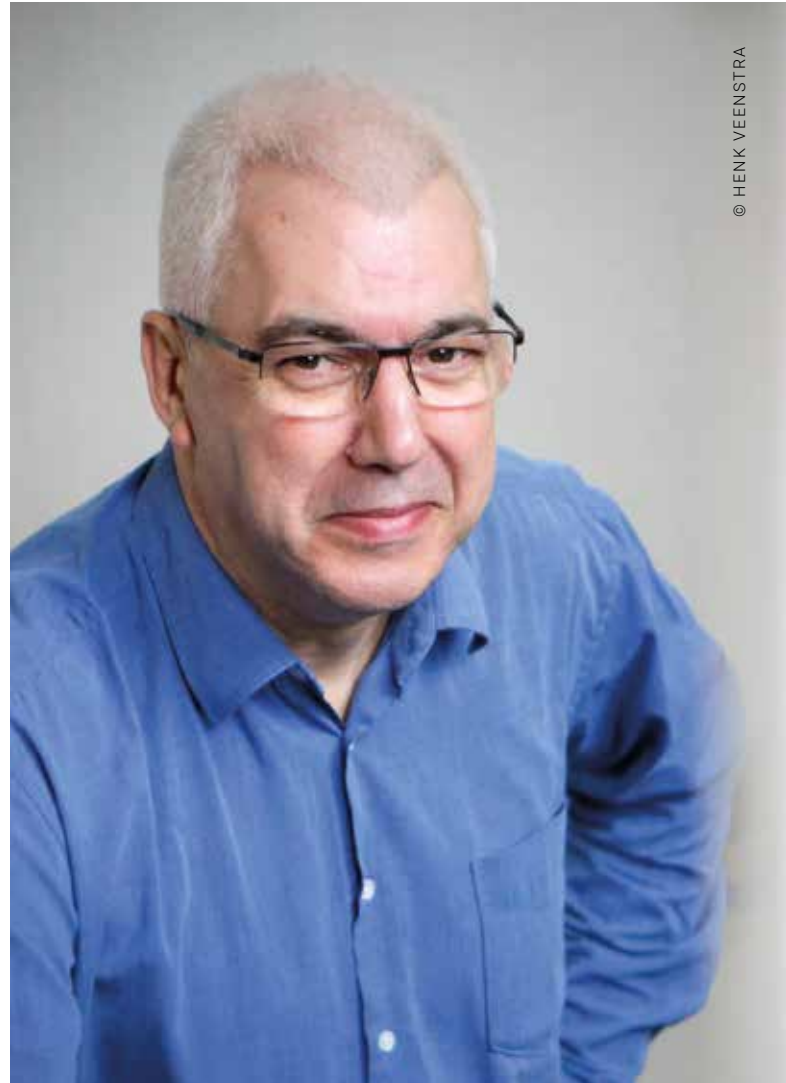
"Hoewel wij in het UMCG bij longkanker relatief veel FISH-analyses deden, zijn wij vorig jaar volledig overgestapt op RNA-gebaseerde methoden"

“Mijn inschatting is dat voor de detectie van deze fusieproducten (ROS1, RET en NTRK) veel winst valt te behalen door over te stappen op RNA-gebaseerde methoden”

de erkenning van een nieuwe functie, de klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP'er). De KMBP'er is verantwoordelijk voor de keuze, kwaliteit, interpretatie en rapportage van een moleculaire analyse. Vervolgens neemt de patholoog het resultaat van deze analyse mee in zijn beoordeling en advies. Zo behoort Nederland tot de paar landen met een officiële opleiding. “Deze opleiding duurt twee jaar en momenteel zijn er in Nederland 36 KMBP'ers en worden er nog eens tien opgeleid. Overigens verwacht ik dat er over een paar jaar twee soorten KMBP'ers zijn: zij die in de grotere expertcentra onder andere verantwoordelijk zijn voor de innovatieve en complexe moleculaire analyses, en KMBP'ers die aan centra verbonden zijn die vooral verantwoording hebben voor betrouwbare routinematige moleculaire analyses. Via de NVVP heeft men afgesproken dat in Nederland elk pathologielaboratorium dat moleculaire diagnostiek uitvoert aan de ISO15189-kwaliteitsnorm moet voldoen. Om de hoge kwaliteit van de moleculaire pathologie te waarborgen, dienen de laboratoria bovendien minimaal één KMBP'er in eigen dienst te hebben, dan wel een samenwerkingsverband met een KMBP'er van een ander centrum.”⁴

MOLECULAIRE ANALYSES

Een groot deel van de moleculaire analyses richt zich op de detectie van driver- en resistentiemutaties, zoals die in *EGFR*. Daarnaast bepaalt de moleculaire diagnostiek ook andere genetische afwijkingen zoals deleties, amplificaties en het ontstaan van genfusieproducten ten gevolge van translocaties, zoals bij *ROS1*, *ALK*, *RET* en *NTRK*. Waar lange tijd verschillende genetische afwijkingen, zoals translocaties, bij voorkeur werden gedetecteerd met fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH), verliest deze techniek volgens Schuurung nu terrein. “Hoewel wij in het UMCG bij longkanker relatief veel FISH-analyses deden, zijn wij in 2019 volledig overgestapt op RNA-gebaseerde methoden. Deze technieken zijn goedkoper dan FISH, kosten minder tumorweefsel en tonen de expressie van de genfusies aan.”



© HENK VEENSTRA

ED SCHUURING

Naast genoemde technieken verrichten moleculaire laboratoria ook relatief goedkope immunohistochemische (IHC) kleuringen op tumorweefsel. “Zo kan met een eenvoudige IHC een verhoogde expressie van ALK aangetoond worden, die vaak het gevolg is van een *ALK*-translocatie. IHC-kleuringen voor de fusie-eiwitten van *ROS1*, *RET* en *NTRK* zijn door achtergrondkleuring en/of fout-positieve resultaten momenteel echter nog onvoldoende geoptimaliseerd. Mijn inschatting is dat voor de detectie van deze fusieproducten veel winst valt te behalen door over te stappen op RNA-gebaseerde methoden. Verder doen wij in het UMCG ook veel onderzoek naar het gebruik van *liquid biopsies*, waarbij we moleculaire analyses uitvoeren op circulerend tumor DNA (ctDNA). Deze ctDNA-analyses, die met name worden uitgevoerd als er geen tumor-

weefsel beschikbaar is, vormen momenteel echter nog wel een uitdaging. Dit komt mede doordat het percentage DNA afkomstig van de tumor in de circulatie vaak minder is dan 0,1-1% van het totale DNA in het plasma. Daardoor zijn de methoden vaak complex en is een hoge specificiteit en selectiviteit noodzakelijk. Om de klinische implementatie van ctDNA-analyses in Nederland te bevorderen, werd recentelijk het multidisciplinaire, door ZonMw gefinancierde, project COIN gestart.⁵ Zelf schat ik in dat in de nabije toekomst de moleculaire analyses op *liquid biopsies* een belangrijke plek in de diagnostiek zullen krijgen. Deze zullen de weefseltests echter niet vervangen, maar eerder aanvullen.”

BREDER TESTEN

Volgens Schuurings is het raadzaam om bij het opzetten van tests voor genetische afwijkingen alvast in kaart te brengen welke andere predictieve markers in de (nabije) toekomst nodig zullen zijn. “Bijvoorbeeld in het kader van het recentelijk geregistreerde middel alpelisib bij HR+/HER2- borstkanker zullen we in het UMCG een NGS-panel gebruiken voor de detectie van mutaties in het *PIK3CA*-gen, waarmee we bepalen of patiënten in aanmerking komen voor deze doelgerichte therapie. Omdat de verwachting is dat er binnenkort ook middelen beschikbaar komen voor patiënten met borstkanker met een afwijking in *BRCA1*, *ESR1* of *AKT1*, kiezen we voor een NGS-panel dat al deze vier predictieve markers bevat. Op deze manier hoeven we niet continu de NGS-panels aan te passen. Een andere ontwikkeling is dat ook voor andere vormen van kanker nieuwe doelgerichte therapieën beschikbaar komen en daarmee afwijkingen in meerdere andere predictieve markers bepaald moeten worden. Het gebruik van een NGS-panel waarmee we afwijkingen in alle relevante predictieve markers kunnen bepalen, heeft het voordeel dat we in één run hetzelfde NGS-panel kunnen inzetten bij patiënten met verschillende typen tumoren, wat de doorlooptijd en kosteneffectiviteit van de diagnostiek ten goede komt. Verder verplaatst ook *whole*

genome sequencing (WGS) zich als moleculaire techniek binnen de pathologie langzaam van het onderzoek naar de diagnostiek. Ik verwacht echter niet dat WGS in de komende jaren de huidige technieken zal vervangen, maar met name zal worden ingezet voor lastige klinische uitdagingen, zoals bij tumoren met een onbekende oorsprong.”

cieBOD

In Nederland zijn de moleculair diagnostische laboratoria vrij om te kiezen welke methode voor het bepalen van genetische afwijkingen in predictieve markers wordt gebruikt. Volgens Schuurings is het wenselijk met elkaar de optimale methoden te bepalen. “De Commissie Beoordeling Diagnostiek (cieBOD), die momenteel in oprichting is, zal dan ook multidisciplinaire werkgroepen instellen die gaan onderzoeken en adviseren welke moleculaire technieken wel of niet geschikt en betaalbaar zijn voor de detectie van genetische afwijkingen in predictieve markers waarvoor een doelgerichte therapie beschikbaar komt bij verschillende aandoeningen, waaronder kanker. De cieBOD zal dus een belangrijke taak hebben in het harmoniseren en verbeteren van de moleculaire diagnostiek in Nederland. Verder is mijn verwachting dat de adviezen van de cieBOD als onafhankelijke organisatie ook van waarde zijn voor de zorgverzekeraars en Zorginstituut Nederland. Momenteel wordt in de helft van alle pathologielaboratoria in Nederland moleculaire diagnostiek verricht. Met de enorme ontwikkelingen, de complexiteit van de technologie en de toename van het aantal aanvragen, ben ik zelf een groot voorstander om de uitvoering van de moleculaire diagnostiek te organiseren in een beperkt aantal regionale netwerken. Hierbij voert één groot centrum de complexere moleculaire diagnostiek uit en de kleinere centra een beperkt aantal standaard moleculaire bepalingen.”

REFERENTIES

1. Karim NA, et al. *Oncologist* 2019;24:1270-84.
2. Van den Broek D, et al. *Front Oncol* 2020;9:1521.
3. Koopman B, et al. *JCO Precis Oncol* 2020;4:393-410.
4. Normendocument Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie. Te raadplegen via https://pathology.nl/wp-content/uploads/PDF/kwaliteit/veldnormen/Normendocument_Mol_Diagn_def_20141011.pdf
5. COIN-project. Te raadplegen via www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/ctdna-on-the-way-to-implementation-in-the-netherlands-coin/

“De Commissie Beoordeling Diagnostiek zal een belangrijke taak hebben in het harmoniseren en verbeteren van de moleculaire diagnostiek in Nederland”