

Patiëntgedreven studie geeft boost aan wetenschappelijk onderzoek naar *ROS1*-positieve longkanker

DR. ROBBERT VAN DER VOORT, MEDICAL WRITER

De behandelopties zijn beperkt bij patiënten met *ROS1*-positief, gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, en nieuwe, effectieve en veilige behandelingen zijn dan ook hard nodig. Om de ontwikkeling van deze behandelingen een boost te geven, startte recentelijk in Groningen een patiëntgedreven studie. Initiatiefnemers drs. Merel Hennink, voormalig docent-onderzoeker bij de Hanzehogeschool Groningen en patiënt met *ROS1*-positieve longkanker, en longarts dr. Anthonie van der Wekken (UMC Groningen) vertellen over de *ins* en *outs* van deze unieke studie.

Crizotinib is vooralsnog de enige ge-registreerde behandeling bij *ROS1*-positief, gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (*ROS1*+ mNSCLC). “Wel wordt de uitkomst van een aantal veelbelovende middelen in klinische studies onderzocht. Hiervan lijkt repotrectinib het verst te zijn in het klinisch onderzoek. Zo blijkt uit de wereldwijde, éénarmige fase 1/2-TRIDENT-1-studie dat deze tyrosinekinaseremmer (TKI) in de eerste lijn geassocieerd is met een objectief responspercentage van 93% bij patiënten met *ROS1*+ mNSCLC in het expansiecohort van fase 2.¹ Bij (uitgebreid) voorbehandelde patiënten is de respons echter beduidend lager. Ook entrectinib is geassocieerd met goede responsen bij patiënten met *ROS1*+ mNSCLC die niet eerder met een *ROS1*-remmer zijn behandeld.² In Nederland wordt entrectinib op grond van het klinisch onderzoek echter niet gezien als een te vergoeden optie bij patiënten met *ROS1*+ mNSCLC. In de context van de DRUP-studie, of eventueel een *compassionate-use*-programma, is lorlatinib echter wél beschikbaar voor patiënten die eerder behandeld zijn met crizotinib. Verder is NVL-520 een veelbelovende en vrij specifieke remmer van zowel wildtype als gemuteerd *ROS1*, waaronder *ROS1* met de G2032R-resistentiemutatie”,³ aldus Anthonie van der Wekken.

Biobank

Omdat het aantal patiënten met *ROS1*+ mNSCLC beperkt is, is het een uitdaging om preklinisch en klinisch onderzoek te doen. De ontwikkeling van nieuwe behandelingen loopt dan ook achter bij die van vaker voorkomende vormen van kanker. “Om bij *ROS1*-positieve longkanker sneller tot nieuwe behandelingen te komen, werd in de Verenigde Staten door patiënten met *ROS1*+ mNSCLC het ‘*Global ROS1 Initiative*’ gestart. Tumormateriaal van patiënten met *ROS1*+ mNSCLC werd verzameld, zodat cellijnen en muismodellen konden worden ontwikkeld die voor onder-

zoekers vrij toegankelijk zouden zijn. Omdat het vanwege de lange reistijd niet mogelijk is om tumorweefsel uit Europa te doneren en de bank sterk gericht was op de Verenigde Staten, besloten we om in Groningen een soortgelijk initiatief voor Europa op te zetten”, vertelt Merel Hennink. Volgens Van der Wekken sloot dit idee uitstekend aan bij het in het UMC Groningen lopende onderzoek naar resistentie bij de behandeling van kanker met TKI’s. “Omdat het lang niet altijd mogelijk is om dit onderzoek te doen op het beperkte tumorweefsel dat resteert na de reguliere diagnostiek, waren wij al een tijdje op zoek naar een andere manier om aan weefsel te komen. Bovendien hadden wij de wens om tumorcellen uit de weefsels te isoleren en te kweken, zodat er meer materiaal voor ons onderzoek beschikbaar zou zijn. Daarom hebben we meteen het initiatief van Hennink omarmt en resistentie bij *ROS1*-positieve longkanker pijler van dit onderzoek gemaakt”, aldus Van der Wekken.

Logistiek

Om aan zoveel mogelijk tumorweefsel te komen, zocht Hennink contact met

een aantal *ROS1*-patiëntvertegenwoordigers in Europa. Hennink: “Deze vertegenwoordigers vertel ik over het belang van ons initiatief en voorzie ik van informatie. Zij delen dit vervolgens met hun achterban. De meeste patiënten zijn heel enthousiast over het project en soms versterkt hun deelname zelfs het contact met hun behandelaar.”

Op het moment dat een patiënt weefsel aan de biobank wil doneren en dit past in zijn of haar behandeltraject, neemt het UMC Groningen contact op met de lokale behandelaar en wordt een kit opgestuurd met alle benodigdheden voor het transport naar Groningen. Daar aangekomen wordt het materiaal verwerkt, gekweekt en (deels) opgeslagen in de databiobank Oncolifes. De patiënt levert daarnaast de benodigde patiënt- en tumorgegevens aan.

Onderzoek

Naar verwachting zal de Groningse biobank een sterke boost geven aan het preklinische onderzoek naar *ROS1*+ longkanker. Van der Wekken: “Binnen dit onderzoek hebben we ons de afgelopen periode vooral gericht op het optimaliseren van het kweek-

Merel Hennink (foto: © Peter Tahl)



Anthonie van der Wekken (foto: © UMC Groningen)

proces. Dit zal ons in staat stellen om ons onderzoek naar resistentiemechanismen bij *ROS1*+ mNSCLC uit te breiden. Dit gebeurt in samenwerking met de Universiteit van Antwerpen. Een van de vragen die we daarbij hebben, is of er tussen de Europese en Amerikaanse populatie verschillen zijn in resistentiemechanismen. Een andere vraag is in welke mate 3D-modelling van gemuteerde *ROS1*-eiwitten kan voorspellen of tumoren op een TKI zullen reageren. In parallel richt de Hanzehogeschool zich vooral op het kweken en onderzoeken van *ROS1*+ longkankercellijnen. Zo kijken ze bijvoorbeeld naar het gedrag van de cellen als deze met verschillende *ROS1*-remmers worden gekweekt. Ook kunnen ze sommige cellijnen modifieren met verschillende *ROS1*-resistentiemutaties.”

Financiering

Van der Wekken vertelt dat hij samen met zijn collega’s en Hennink al enkele jaren het project aan het voorbereiden was. “In die tijd heb ik van de farmaceutische industrie geld gekregen om een pilotstudie op te zetten naar resistentiemechanismen van *ROS1*. Daarnaast heb ik via het PPP Allowance Fonds aanvullende financiering kunnen binnenhalen en financiert Stichting Merels Wereld het transport van het tumorweefsel. Hiermee hebben we bij het UMC Groningen een promovendus kunnen aanstellen die de komende jaren aan dit project zal werken. Bij de Hanzehogeschool werkt een docent die ook op dit onderzoek hoopt te promoveren. In de toekomst hopen we met de eerste onderzoeksresultaten

een aanvraag voor vervolgonderzoek in te kunnen dienen bij bijvoorbeeld KWF Kankerbestrijding.”

Netwerk

Hennink vertelt dat het haar grootste wens is om in Europa een netwerk op te zetten van experts op het gebied van *ROS1* en andere zeldzame oncogene drivers. “Hiervoor heb ik inmiddels contact gelegd met experts in onder andere Antwerpen, Keulen en Barcelona. Ik hoop dat deze centra door samenwerking hun krachten kunnen bundelen en van één plus één drie maken.” Van der Wekken vult aan: “Zelf merk ik dat door de inbreng van Hennink, de door haar opgerichte Stichting Merels Wereld en andere patiëntenorganisaties sneller bereid zijn tot samenwerking. Ook voor het behoud van die samenwerking spelen patiëntenorganisaties een enorm belangrijke rol.” Hennink vertelt dat het huidige project ook een uitstekende kapstok blijkt te zijn voor tal van andere *ROS1*-gerelateerde zaken. “Zo kwamen we recentelijk in contact met een lotgenoot die ons project en Stichting Merels Wereld graag wil helpen met haar expertise als bedrijfskundige. We kunnen mensen nu laten zien op welke manier de stichting bijdraagt aan het wetenschappelijk onderzoek naar *ROS1*+ longkanker en dat werkt aanstekelijk.”

Referenties

1. Cho BC, et al. WCLC 2020: abstr MA11.07.
2. Drilon A, et al. Lancet Oncol 2020;21:261-70.
3. Pelish HE, et al. Cancer Res 2021;81(suppl): abstr 1465.