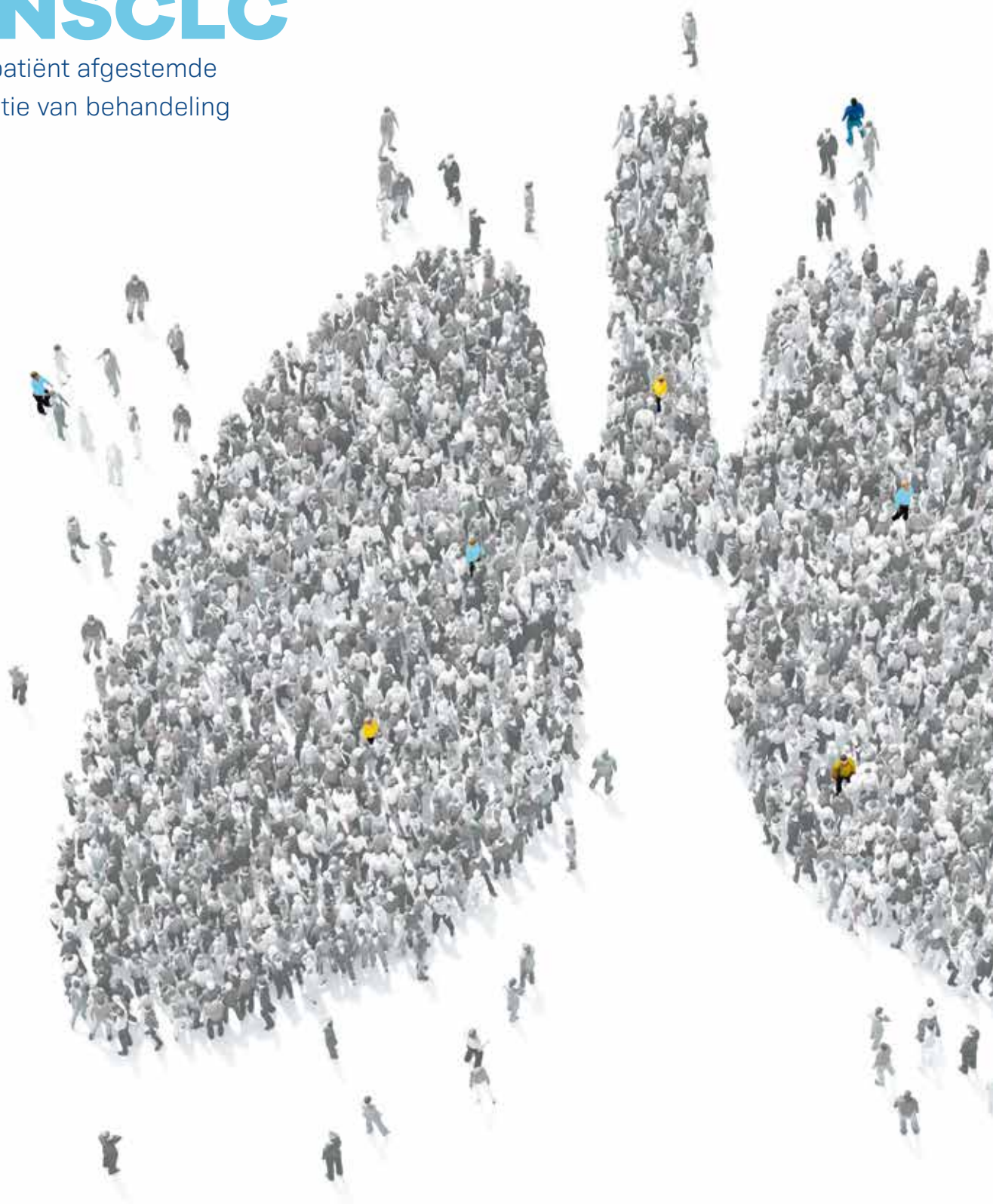


ROS1 **mNSCLC**

op de patiënt afgestemde
sequentie van behandeling



Deze uitgave is uitgegeven door
Uitgeverij Jaap. De special is financieel
mogelijk gemaakt door Pfizer.



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 Pfizer.

Teksten

Dr. Robbert van der Voort,
medical writer

Fotografie

Marlou Pulle, Peter Tahl en
Henk Veenstra
Coverbeeld: iStockphoto

Oplage

1.500 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.

Toezending en adreswijzigingen

Uw gegevens zijn afkomstig van
IQVIA. Voor meer informatie, indien u
wijzigingen wilt doorgeven of indien u
er geen prijs op stelt in de toekomst
mailingen van Uitgeverij Jaap te
ontvangen, kunt u contact opnemen met
IQVIA via nl.onekey@iqvia.com of via
telefoonnummer 035 69 55 355.

PP-CLK-NLD-0177

Voorwoord

Screening op genetische afwijkingen van ROS1 maakt doelgerichte therapie mogelijk

Prof. dr. Ed Schuurung

3



Immunohistochemie wint aan populariteit bij detectie ROS1- translocaties bij mNSCLC

Dr. Stefan Willems



Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van ROS1-positief, mNSCLC

Dr. Joop de Langen



De waardevolle bijdrage van kankerpatiënten aan de oncologisch zorg

Drs. Merel Hennink



Verkoorte productinformatie XALKORI (opgesteld: oktober 2018). De volledige productinformatie (SPO) is op aanvraag verkrijgbaar.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** XALKORI bevat als werkzame stof crizotinib en is verkrijgbaar als 200 en 250 mg harde capsules, met respectievelijk 200 en 250 mg crizotinib. **Indicaties:** XALKORI als monotherapie is geïndiceerd voor: De eerstelijns behandeling bij volwassenen met ALK (anaplastisch lymfoom kinase) positief, gevorderd/gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). De behandeling bij volwassenen met eerder behandeld ALK-positief, gevorderd/gemetastaseerd NSCLC. **Farmacotherapeutische categorie:** Antineoplastische stoffen, proteïne-kinaseremmer, ATC-code: L01XE16. **Dosering:** De behandeling met XALKORI dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. **ALK- en ROS1-test:** Voordat de behandeling met crizotinib wordt gestart, dient de ALK-positiviteit of de ROS1-positiviteit status voor NSCLC te worden vastgesteld middels een nauwkeurige en gevalideerde test. De beoordeling dient te worden uitgevoerd door laboratoria die aantoonbare vaardigheid hebben met de specifieke technologie die wordt toegepast. Het aanbevolen doseringsschema van XALKORI is tweemaal daags 250 mg (500 mg per dag) continu. **Dosisaanpassingen:** Op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid kan doseringsonderbreking en/of dosisverlaging naar tweemaal daags 200 mg of eenmaal daags 250 mg vereist zijn. Als dosisaanpassingen nodig zijn wordt verwezen naar de SPC. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** **Levertoxiciteit.** In klinische onderzoeken is geneesmiddelgeïnduceerde levertoxiciteit gemeld (waaronder gevallen met fatale afloop) bij patiënten die werden behandeld met crizotinib. Leverfunctietests inclusief ALAT, ASAT en totaal bilirubine dienen elke week gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee maanden van de behandeling, daarna eenmaal per maand en indien klinisch aangewezen, met vaker herhaling van de testen op verhogingen graad 2, 3 of 4. **Interstitiële longziekte/pneumonitis.** Ernstige, levensbedreigende of fatale interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis kan optreden bij patiënten die behandeld worden met crizotinib. Patiënten met longklachten die wijzen op ILD/pneumonitis dienen gecontroleerd te worden. De behandeling met crizotinib dient gestaakt te worden als ILD/pneumonitis wordt vermoed. Geneesmiddelgeïnduceerde ILD/pneumonitis dient in de differentiatie diagnose te worden overwogen bij patiënten met ILD-achtige aandoeningen. Andere mogelijke oorzaken van ILD/pneumonitis dienen uitgesloten te worden en crizotinib dient permanent gestopt te worden bij patiënten bij wie behandelingen gerelateerde ILD/pneumonitis is vastgesteld. **Verlenging van het QT-interval.** De woorden en mogelijke risico's van crizotinib dienen te worden overwogen voor de therapie wordt gestart bij patiënten met reeds bestaande bradycardie, met een voorgeschiedenis van of een predispositie voor QTc-verlenging, die antiarritmica gebruiken of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, en bij patiënten met een relevante reeds bestaande hartziekte en/of verstoring van de elektrolytenhuishouding. Crizotinib dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten. Als crizotinib wordt gebruikt, dienen ECG en elektrolytenbepaling zo kort mogelijk voor de eerste dosis te worden uitgevoerd en is regelmatige controle met ECG en elektrolytenbepaling aanbevolen, met name in het begin van de behandeling bij braken, diarree, uitdroging of verminderde nierfunctie. **Bradycardie.** Symptomatische bradycardie kan optreden bij patiënten die crizotinib krijgen toegediend. Vermijd, voor zover mogelijk, het gebruik van crizotinib in combinatie met andere geneesmiddelen tegen bradycardie. Controleer regelmatig de hartslag en bloeddruk. **Hartfalen.** Tijdens klinische onderzoeken met crizotinib en tijdens het gebruik nadat het middel op de markt was gebracht zijn ernstige, levensbedreigende of fatale gevallen van hartfalen gemeld. Patiënten met of zonder reeds bestaande hartaandoeningen die crizotinib krijgen, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hartfalen. Dosisonderbreking, dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met crizotinib dienen zo nodig te worden overwogen indien dergelijke symptomen worden waargenomen. **Neutropenie en leukopenie.** Een compleet bloedbeeld dient te worden gecontroleerd op basis van klinische indicatie met vaker herhaling van de testen indien afwijkingen van graad 3 of 4 worden waargenomen of bij het optreden van koorts of infectie. **Gastro-intestinale perforatie.** Crizotinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risico op gastro-intestinale perforatie. Het gebruik van crizotinib dient te worden gestaakt bij patiënten die gastro-intestinale perforatie ontwikkelen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de eerste verschijnselen van gastro-intestinale perforaties en geadviseerd te worden om snel medisch advies in te winnen wanneer deze verschijnselen optreden. **Effecten op de nier.** Aanbevolen wordt om de nierfunctie van patiënten bij baselinie en tijdens behandeling met crizotinib te controleren, met bijzondere aandacht voor patiënten met risicofactoren of een voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie. **Nierinsufficiëntie.** Indien patiënten met ernstige nierinsufficiëntie geen peritoneale- of hemodialyse nodig hebben, dient de dosis aangepast te worden. **Effecten op het gezichtsvermogen.** Bij patiënten met een nieuw optreden van ernstig verlies van het gezichtsvermogen dient de behandeling met crizotinib te worden gestopt. Er dient oogheelkundig onderzoek te worden uitgevoerd. Er is onvoldoende informatie om iets te kunnen zeggen over het risico van hervatting van behandeling met crizotinib bij patiënten met een ernstig verlies van het gezichtsvermogen. Bij het besluit om de behandeling met crizotinib te hervatten dient het mogelijke voordeel voor de patiënt te worden overwogen. Oogheelkundig onderzoek is aanbevolen indien de visusstoornis aanhoudt of vererget. **Interacties met andere geneesmiddelen.** Het gelijktijdige gebruik van crizotinib en sterke CYP3A4-remmers of sterke CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden. Het gelijktijdige gebruik van crizotinib en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte dient te worden vermeden. Vermijd het gebruik van crizotinib in combinatie met andere geneesmiddelen tegen bradycardie, geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen en/of antiarritmica. **Interactie met voeding.** Gebruik van grapefruitsoorten dient te worden vermeden tijdens behandeling met crizotinib. **Histologie van niet-adenocarcinoom.** Bekende informatie is beschikbaar bij patiënten met een ALK-positief en ROS1-positief NSCLC, met histologie van niet-adenocarcinoom, waaronder pleuroepithelioïde. **Bijwerkingen.** Zie vaak (≥1/10): neutropenie, anemie, leukopenie, verminderde eetlust, neuropathie, dysgeusie, visusstoornis, duizeligheid, bradycardie, braken, diarree, misselijkheid, obstipatie, buikpijn, verhoogde transaminasewwaarden, huiduitslag, oedeem, vermoeidheid. Vaak (≥1/100, <1/10): hypofosfatemie, hartfalen, verlenging van het QT-interval op ECG, flauwte, interstitiële longziekte, oesofagitis, dyspepsie, verhoogd alkalische fosfatase in bloed, niercyste, verhoogd creatininegehalte in bloed, verlaagd testosteron in bloed. Soms (≥1/1.000, <1/100): gastro-intestinale perforatie, leverfalen, acuut nierfalen, nierfalen. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking:** XALKORI 200 mg en 250 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 10 harde capsules. Elke doos bevat 60 harde capsules. **Registratienummers:** EU/1/12/793/001,003. **Vergoeding en prijzen:** De kosten voor XALKORI zijn declarabel voor ziekenhuizen via de add-on regeling. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (63346436). Registratiehouder:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 12, 1050 Brussel, België. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

Voorwoord



In Nederland wordt bij ruim 11.000 mensen per jaar longkanker vastgesteld. Bij ongeveer de helft van hen is de kanker dan al gemetastaseerd. Mede hierdoor is niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), representatief voor 80% van de longtumoren, de belangrijkste doodsoorzaak bij kankerpatiënten. Door een verbeterde diagnostiek en de introductie van een groot aantal effectieve behandelingen is de prognose en kwaliteit van leven bij NSCLC-patiënten de laatste jaren echter sterk verbeterd.

Bij 1-2% van de gevorderd NSCLC (mNSCLC)-patiënten wordt een translocatie van *ROS1* vastgesteld, die resulteert in de expressie van één van verschillende *ROS1*-fusie-eiwitten. Wegens de sterk oncogene eigenschappen van deze fusie-eiwitten zijn er de afgelopen jaren verschillende klinische studies uitgevoerd waarin de werkzaamheid en toxiciteit van een aantal *ROS1*-specifieke tyrosinekinaseremmers (TKI's) werd onderzocht. Op basis van studieresultaten werd crizotinib als eerste TKI geregistreerd voor de behandeling van *ROS1*-positief, mNSCLC.

Ondanks een goede respons op crizotinib worden de longcarcinomen na verloop van tijd refractair tegen deze TKI. In veel gevallen wordt dit veroorzaakt door verworven puntmutaties in het crizotinibbindende domein van het *ROS1*-fusie-eiwit. Daarnaast kunnen resistente tumoren ook mutaties in *downstream* eiwitten of eiwitten uit andere signaaltransductieroutes hebben verworven. Momenteel wordt in het kader van klinische studies onderzocht op welke manier longcarcinomen met secundaire mutaties in *ROS1* het beste behandeld kunnen worden. Nadere bepaling van het mutatieprofiel van refractaire tumoren is hierbij van groot belang.

In deze speciale uitgave bespreekt klinisch moleculair bioloog in de pathologie **prof. dr. Ed Schuuring** onder andere welke diagnostische technieken gehanteerd worden en hoe een hoge kwaliteit van de diagnostiek gewaarborgd wordt. Vervolgens benoemt patholoog **dr. Stefan Willems** de voor- en nadelen van FISH en immunohistochemie als detectiemethode voor *ROS1*-translocaties en deelt hij zijn visie op de huidige en toekomstige pathologiediagnostiek. Longarts **dr. Joop de Langen** bespreekt welke behandelingsopties er zijn voor *ROS1*-positief, mNSCLC. Ten slotte deelt patiënt **drs. Merel Hennink** onder andere haar kijk op de oncologische zorg in Nederland en op de inbreng van kankerpatiënten binnen het wetenschappelijk onderzoek.



Screening op genetische afwijkingen van ROS1 maakt doelgerichte therapie mogelijk

Niet-kleincellig longcarcinomen met een genetische afwijking van ROS1 kunnen over het algemeen effectief worden behandeld met doelgerichte therapie. Daarom maakt de analyse van ROS1 tegenwoordig deel uit van de standaard screening door de grotere pathologielaboratoria. Daarnaast onderzoeken deze laboratoria resistente tumoren op de aanwezigheid van puntmutaties in ROS1 waarvoor andere doelgerichte therapie beschikbaar is. Prof. dr. Ed Schuurings, klinisch moleculair bioloog in de pathologie van het UMC Groningen, vertelt onder andere welke diagnostische technieken momenteel gehanteerd worden en hoe een hoge kwaliteit van de diagnostiek gewaarborgd wordt.

De primaire genetische afwijkingen van ROS1 betreffen, net als bij ALK, vrijwel altijd translocaties. Hierbij ontstaat uit het tyrosinekinasedomein van ROS1 en een deel van een ander gen een oncogeen fusie-eiwit. In longkankercellen komen deze fusie-eiwitten bovendien meestal hoog tot expressie. "Bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) zijn er al ruim tien verschillende ROS1-fusiepartners beschreven, waaronder CD74, EZR en SLC34A2. Van oudsher werden ROS1-translocaties met fluorescentie in-situhybridisatie (FISH) gedetecteerd (Figuur 1A). Voordeel van deze techniek is dat men, door het gebruik van ROS1-flankerende probes, niet afhankelijk is van de partner waarmee ROS1 is gefuseerd. Nadeel is dat FISH arbeidsintensief en relatief duur is. Daarnaast resulteren niet alle ROS1-translocaties in een functioneel

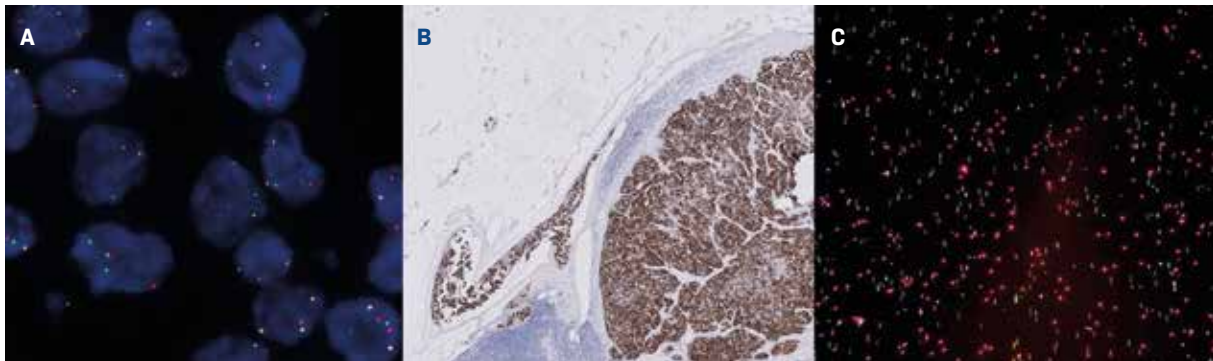
fusie-eiwit. Een alternatieve, en tegenwoordig breed toegepaste, techniek is immunohistochemie (IHC) met ROS1-specifieke antilichamen (Figuur 1B). Deze techniek is vrij eenvoudig uit te voeren en relatief goedkoop. Nadeel is echter dat een deel van de IHC ROS1-positieve tumoren na moleculaire analyse geen ROS1-translocatie blijkt te hebben. Ook is nog onvoldoende bekend of alle IHC ROS1-positieve patiënten wel goed op doelgerichte therapie reageren", aldus Ed Schuurings

Nieuwe technieken

Een andere opkomende methode voor de detectie van ROS1-translocaties is *next generation sequencing* (NGS). Schuurings: "Deze methode staat echter nog in de kinderschoenen en kent hierdoor nog veel beperkingen en vereist veel expertise. Wellicht de beste benadering voor de detectie van ROS1-fusieproducten is de analyse van het ROS1-mRNA, waarmee ook het expressieniveau van het ROS1-fusieproduct bepaald kan worden. Deze mRNA-gebaseerde tests, zoals die op basis van de NanoString-technologie (Figuur 1C), werden tot voor kort met name in Aziatische landen toegepast. Deze innovatieve techniek biedt de mogelijkheid om met één enkele test niet alleen ROS1-fusies, maar alle klinisch relevante fusieproducten tegelijk te analyseren. De verwachting is dat deze techniek de komende jaren ook in Nederland meer gebruikt gaat worden."

Analoog aan ALK, worden bij ROS1-positieve tumoren die resistent geworden zijn tegen ROS1-tyrosinekinaserepressoren (TKI's) vaak puntmutaties in ROS1 gevonden.





Figuur 1. Voorbeelden van FISH (A), IHC (B) en NanoString mRNA-analyse (C) op tumorweefsel van een patiënt met ROS1-positief, gevorderd NSCLC. Bronnen: A, Schuurung; B, van Kempen; C, Timens (allen Pathologie, UMCG Groningen).

Meestal bevinden deze mutaties zich in de bindingsplaats van de TKI waarvoor de patiënt refractair werd. “Bij ongeveer 55% van ROS1-positieve NSCLC-patiënten die refractair werden tegen crizotinib wordt een puntmutatie gevonden. Aan de hand van gegevens uit de literatuur, ervaringen van eerder behandelde patiënten met verschillende TKI's en recent ook met 3D-eiwitmodellen proberen we te voorspellen welk TKI's nog wel aan het gemuteerde eiwit kunnen binden en daardoor mogelijk dus wel nog kunnen remmen”, vertelt Schuurung.

Moleculair Tumor Board

In het UMC Groningen worden longkankerpatiënten met zeldzame of onbekende genetische afwijkingen, zoals ROS1-mutaties, wekelijks in een Moleculair Tumor Board (MTB) besproken. Hierin zitten naast de klinisch moleculair biologen in de pathologie (KMBP'ers) ook minimaal één longpatholoog en internist-oncoloog en meestal rond de vijf longartsen. “Daarnaast schuiven tegenwoordig bij ons ook experts aan die met behulp van 3D-modellen voorspellen hoe groot de kans is dat een gemuteerd eiwit gevoelig is voor doelgerichte therapie met een bepaalde TKI. Die informatie wordt dan meegenomen bij de behandelkeuze en kan de doorslag geven indien bijvoorbeeld één van de twee, anders vergelijkbare, middelen een grotere kans heeft om het gemuteerde eiwit nog te remmen. Verder bespreken wij tijdens het MTB, via een *teleconference*, samen met ten minste één patholoog en longarts van Isala in Zwolle, longkankerpatiënten met zeldzame of onbekende genetische afwijkingen uit dat ziekenhuis. Momenteel bekijkt een van onze artsen of en hoe deze opzet van het MTB afgestemd kan worden met andere centra in Nederland. Daarnaast werken wij in het UMC Groningen aan een landelijke database waarin zeldzame en onbekende genetische veranderingen in tumoren waarvoor een doelgerichte therapie beschikbaar is, worden opgeslagen.

Omdat deze gegevens samen met de klinische gegevens worden opgeslagen kunnen artsen bijvoorbeeld inschatten op welke middelen tumoren met een bepaalde mutatie nog zouden kunnen reageren.

Naar verwachting is de database over een half jaar operationeel en via het platform cBioPortal bereikbaar. Deze projecten maken deel uit van het landelijk PATH-project, een consortium dat drie jaar geleden geïnitieerd werd door prof. dr. Marjolijn Ligtenberg, prof. dr. Katrien Grünberg (beiden Radboudumc), dr. Stefan Willems (UMC Utrecht), prof. dr. Harry Groen en Schuurung (beiden UMC Groningen) en financieel ondersteund door ZonMW.¹

Eén van de doelen van PATH is dat patiënten met melanoom, gastro-intestinale stromaceltumor, long- of colonkanker in Nederland die in aanmerking komen voor doelgerichte therapie, ook daadwerkelijk allemaal getest worden met een predictieve moleculaire test. Verder willen we binnen het PATH-project de verslaglegging van moleculaire resultaten standaardiseren. Door verschillende oorzaken is dit namelijk lang niet altijd het geval”, aldus Schuurung.

Kwaliteitsbeoordeling

Om de kwaliteit te beoordelen van de moleculaire diagnostiek bij longkanker organiseert de European Society of Pathology (ESP) regelmatig rondzendingen. Sinds 2014 maakt ook de analyse van ROS1-afwijkingen daar deel van uit. In het kader van de rondzending ontvangt elk van de ruim 100 deelnemende laboratoria vijf verschillende tumormonsters die, met de in dat centrum gangbare methoden, op afwijkingen in een aantal predictieve biomarkers geanalyseerd dienen te worden. Daarnaast moeten de centra vijf foto's van verschillende FISH-analyses beoordelen.

De resultaten van de rondzending leveren een schat aan informatie op over de moleculaire diagnostiek in Europa. Zo bleek recentelijk uit onderzoek van de ESP

dat er in de periode 2014-2015, kort na de introductie van de *ROS1*-analyses, nog relatief veel foute conclusies werden getrokken.² Schuurin: "In de periode van 2016 tot 2017 verbeterde het percentage correcte FISH-analyse van *ROS1*-translocaties echter van 70% naar 82%. Verder kwam 94% van de laboratoria in zowel 2016 als 2017 tot een correcte conclusie op basis van een *ROS1* IHC-analyse. Overigens voldoen in Nederland de meeste pathologielaboratoria voor moleculaire diagnostiek aan het Europese ISO 15189-keurmerk waardoor een hoge kwaliteit gewaarborgd is. Om aan het keurmerk te voldoen dienen laboratoria die bijvoorbeeld op het gebied van de *ROS1*-analyses minder goed presteren, een ver-

beteringstraject te volgen. Onderzoek van de ESP laat zien dat geaccrediteerde laboratoria beter presteren dan laboratoria zonder accreditatie.³ Daarnaast bleken ook laboratoria die relatief veel moleculaire analyses verrichten beter te scoren dan laboratoria die weinig tests uitvoeren."

Referenties

1. PATH-project. Te raadplegen via www.netwerk-path.nl/index.php.
2. Keppens C, et al. *Oncotarget*. 2018;9:20524-38.
3. Tack V, et al. *Br J Cancer* 2018;119:605-14.

Immunohistochemie wint aan populariteit bij detectie *ROS1*-translocaties bij mNSCLC



Doelgerichte therapie met *ROS1*-remmers is de behandeling van voorkeur bij patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (mNSCLC) en een *ROS1*-translocatie. Een snelle en eenduidige screening op deze herschikking is dan ook zeer wenselijk bij deze patiëntengroep. Hoewel FISH hiervoor van oudsher de aangewezen methode is, wint immunohistochemie snel aan populariteit. Patholoog dr. Stefan Willems (UMC Utrecht) vertelt over de voor- en nadelen van beide technieken, en deelt zijn visie op de huidige en toekomstige pathologiediagnostiek bij mNSCLC.

Volgens de richtlijn dient bij alle patiënten met stadium IV-NSCLC zonder *EGFR*-, *KRAS*- of *ALK*-herschikking, de status van *ROS1* bepaald te worden. "Mutaties in bijvoorbeeld *EGFR*, *KRAS* en *BRAF* worden meestal met *next generation sequencing* (NGS) bepaald, terwijl herschikkingen in *ALK*, *ROS1* en *RET* met fluorescentie insituhybridisatie (FISH) en/of immunohistochemie (IHC) worden vastgesteld. Waar IHC voor *ALK* vaak een eenduidig en betrouwbaar resultaat oplevert, is IHC voor *ROS1*-translocaties echter een stuk minder eenduidig. Anders dan bij *ALK*, is de aankleuring van *ROS1* namelijk veel heterogener qua intensiteit en percentage positieve cellen (zie *Figuur 1*, op pagina 7). Daarnaast kunnen naast tumorcellen ook andere cellen, waaronder hyperplastische pneumocyten, positief kleuren voor *ROS1*.¹ Bovendien is overexpressie van *ROS1* niet altijd het gevolg van een translocatie. Positieve kleuringen dienen daarom op de aanwezigheid van *ROS1*-translocatie getest te worden, bijvoorbeeld met FISH. Daarentegen heeft de *ROS1*-IHC wel een hoge negatief voorspellende waar-

de. Dat wil zeggen dat als de kleuring negatief is, de kans op een *ROS1*-translocatie nagenoeg nul is. Verder is *ROS1*-IHC over het algemeen sneller, goedkoper en



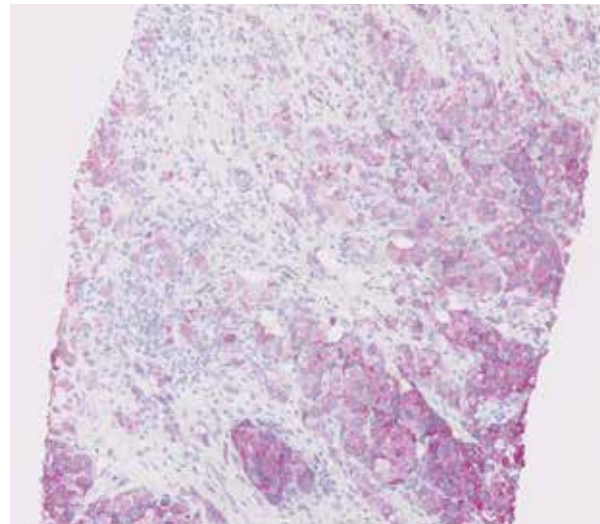
eenvoudiger uit te voeren dan FISH. Het is dus een prima methode om mee te screenen, en de positieve casus vervolgens op de aanwezigheid van een translocatie te testen”, aldus Stefan Willems. Overigens voeren niet alle centra zelf een moleculaire analyse van *ROS1* uit. Willems: “Als een centrum slechts sporadisch moleculaire bepalingen bij patiënten met gevorderde longkanker verricht, is het vanuit kwaliteits- en financieel oogpunt niet verstandig om zelf IHC en/of FISH voor *ROS1* te doen. In dat geval werken de meeste centra samen met een groter pathologisch laboratorium in de regio. Een soort van (semi)-centralisatie die op een natuurlijke wijze tot stand komt.”

Spaarzaam

Met name wegens gebrek aan kwalitatief goed materiaal blijkt het in de praktijk bij ongeveer 20-30% van de patiënten helaas niet mogelijk om de moleculaire status van de tumor te bepalen. Willems: “Daarom moet er zo secuur en spaarzaam mogelijk met het beschikbare weefsel worden omgegaan. Hierbij is een goede communicatie tussen de betrokken artsen, waaronder de aanvragend arts, de patholoog en de klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP'er), van groot belang. Daarnaast speelt ook de volgorde van de moleculaire analyses een rol. Waar in het verleden de verschillende bepalingen naar *EGFR*, *KRAS*, *ROS1* en andere markers getrapt werden uitgevoerd, wordt tegenwoordig meestal een simultane analyse ingezet. Hierdoor wordt efficiënter met het weefsel omgegaan, sneller een diagnose gesteld en kan, indien aan de orde, de patiënt eerder behandeld worden. Nadeel is dat veel tests, voornamelijk IHC's voor ALK en *ROS1*, achteraf overbodig blijken te zijn omdat de gangbare mutaties bij longkanker in veruit de meeste gevallen *mutually exclusive* zijn.”

Retrospectief onderzoek

In samenwerking met Pfizer, Roche en AstraZeneca onderzochten Willems en collega's de Nederlandse pathologiediagnostiek bij longkanker in de afgelopen jaren. “Hiervoor verzamelden wij de gegevens van duizenden stadium IV-NSCLC-patiënten, afkomstig van PALGA en IKNL, en bepaalden onder andere de uitvoering, volgorde en uitslag van de gehanteerde moleculaire analyses. Tot op heden analyseerden we de gegevens van 3.200 en 3.300 patiënten bij wie in respectievelijk 2013 en 2015 stadium IV-NSCLC werd geconstateerd. Daarnaast onderzoeken wij momenteel de gegevens van patiënten bij wie de ziekte in 2017 werd gediagnosticeerd. Uit het onderzoek blijkt dat tegenwoordig beduidend vaker simultaan wordt getest, hoewel dit niet voor alle centra geldt.²



Figuur 1. *ROS1*-expressie in mNSCLC-weefsel.

Verder liet het onderzoek zien dat er in 2013 nog geen *ROS1*-bepalingen werden gedaan. Toen de bepaling van *ROS1*-translocaties in 2015 een nieuw onderdeel van de richtlijn werd, werd 51% van de stadium IV-NSCLC-patiënten binnen drie maanden op *ROS1*-translocaties getest en nog eens 5% daarna. Mijn verwachting is dat uit ons onderzoek zal blijken dat in 2017 ongeveer 70-80% van de patiënten op *ROS1*-translocaties werd getest, een ontwikkeling die vergelijkbaar is met de diagnostiek voor *ALK*-herschikkingen”, aldus Willems.

Kwaliteit

Verder vertelt Willems dat, hoewel de gebruikte gegevens uit PALGA in eerste instantie geblindeerd zijn, centra op verzoek de gegevens en resultaten uit het onderzoek kunnen inzien. “Centra die minder goed presteren hebben op grond van die informatie de mogelijkheid om hun kwaliteit te verbeteren, iets wat mijns inziens voor alle centra wenselijk is. Daarnaast hebben wij recentelijk met een aantal goed presterende centra rond de tafel gezeten en een *best practice* bijeenkomst georganiseerd. Tijdens die bijeenkomst werd besproken welke factoren bijdragen tot kwalitatief goede diagnostiek. De volgende stap is om deze informatie met zoveel mogelijk centra te delen en zo de moleculaire diagnostiek in Nederland te verbeteren.”

Een andere manier van kwaliteitsverbetering is de pathologische rondzending. Willems: “In Nederland doen alle pathologieafdelingen met enige regelmaat mee aan rondzendingen, waaronder de landelijke rondzending, georganiseerd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten, en de External Quality Assessment van de

European Society of Pathology. Voor deze rondzending worden weefselcoupons door elk pathologielaboratorium gekleurd en door een patholoog beoordeeld. Over de kleuring en de beoordeling krijgt de afdeling vervolgens feedback van de organiserende instantie. In de praktijk blijkt deze methode uitstekend te werken om de kwaliteit van de pathologische diagnostiek te waarborgen.”

Liquid biopsies

Naast weefsel van primaire tumoren en metastasen wordt binnen de oncologische diagnostiek in toenemende mate gebruik gemaakt van liquid biopsies. Willems: “Mijn verwachting is dat de longoncologie een van de disciplines is waar de analyse van liquid biopsies het snelst geïmplementeerd zal worden. Daar zijn een aantal redenen voor. Een daarvan is de wens om bij 100% van de mNSCLC-patiënten een moleculaire analyse uit te voeren, iets wat nu, met name door de beperkte hoeveelheid weefsel, niet haalbaar is. Moleculaire analyse van circulerend tumor-DNA in bloed zou dan uitkomst kunnen bieden. KMBP'er dr. John Hinrichs van het UMC Utrecht onderzoekt momenteel in studieverband of liquid

biopsies voor de eerste screening op mutaties toegepast kunnen worden. Positieve uitslagen kunnen dan vervolgens met een analyse op tumorweefsel bevestigd worden. Preliminair resultaten suggereren dat via deze benadering bij een hoger percentage patiënten een moleculaire analyse ingezet kan worden en een groter aantal patiënten met een doelgerichte therapie behandeld. Overigens lenen liquid biopsies zich niet goed voor het bepalen van *ROS1*-translocaties met IHC, omdat hiervoor het aantal circulerende tumorcellen te klein is. Verder is het wel zo dat voor een brede toepassing van liquid biopsies er eerst afspraken moeten komen om deze methode uit het basispakket te vergoeden. Omdat het toepassen van liquid biopsies bij longkanker duidelijk een meerwaarde kan hebben, zou het logisch zijn dat die vergoeding er wel komt.”

Referenties

1. Sholl LM, et al. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1441-9.
2. Kuijpers C, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2019, *accepted for publication*

Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van *ROS1*-positief, mNSCLC



Patiënten met *ROS1*-positief, gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (mNSCLC) kunnen in de eerste lijn effectief behandeld worden met crizotinib met een hoge responskans en lange responsduur. Daarnaast bestaan er voor patiënten met progressieve ziekte op crizotinib verschillende behandelopties. Door deze behandelopties te benutten benadert de levensverwachting van patiënten met *ROS1*-positieve longkanker ongeveer de vijf jaar. Het is echter onvoldoende duidelijk wat de beste sequentie is. Dr. Joop de Langen, longarts bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam, vertelt onder andere welke behandelstrategieën in Nederland gehanteerd worden en wat de verwachtingen voor de toekomst zijn.

Bij 1-2% van de patiënten met mNSCLC kan een *ROS1*-translocatie worden gevonden. Over het algemeen zijn deze patiënten relatief jong (mediaan 50 jaar), niet-rokers en is 60-65% vrouw.^{1,2} De mediane overleving na behandeling ligt rond de viereneenhalf jaar.² “In Nederland is afgesproken dat patiënten met gevorderde longcarcinomen met een incidentie van 5% of lager, waaronder *ROS1*- en *ALK*-positief NSCLC, in vijf centra behandeld worden. Dit zijn het Antoni van Leeuwenhoek en het Amsterdam UMC, locatie VUmc, het UMC Groningen,

het Erasmus MC te Rotterdam en het Maastricht UMC+. Binnen deze centra worden deze patiënten in een moleculair tumor board besproken en door gespecialiseerde longartsen behandeld. Zelfs in deze situatie is het aantal *ROS1*-positieve patiënten dat door elk van deze vijf centra behandeld wordt vrij laag. Ik schat bijvoorbeeld dat wij momenteel in het Antoni van Leeuwenhoek ongeveer twintig *ROS1*-positieve patiënten onder behandeling hebben. Het is mijns inziens dan ook goed dat deze zorg gecentraliseerd is”, aldus Joop de Langen.

Tyrosinekinaseremmers

Mede door de lage incidentie zijn er, in tegenstelling tot bij *EGFR*- of *ALK*-positief NSCLC, bij patiënten met *ROS1*-positief NSCLC geen gerandomiseerde studies uitgevoerd waarin een tyrosinekinaseremmer (TKI) van *ROS1* werd vergeleken met chemotherapie of chemo-immunotherapie. Wel zijn er verschillende eenarmige studies gedaan waarin bij patiënten met *ROS1*-positief, mNSCLC de werkzaamheid en toxiciteit van een aantal TKI's werd onderzocht. Zo bleek uit de resultaten van een expansiecohort van vijftig *ROS1*-positieve patiënten in een fase 1-studie dat crizotinib geassocieerd is met een responspercentage van 72%, waaronder 6% complete responders.³ De mediane progressievrije overleving was 19,2 maanden en de mediane responsduur 17,6 maanden. Daarnaast werd crizotinib goed verdragen, conform wat we gewend zijn uit de *ALK*-setting. De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 waren hypofosfatemie (10%), neutropenie (10%) en een verhoogd alanine-aminotransferaseniveau (4%). Behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 4 of 5 werden niet gezien. Op grond van deze positieve resultaten besloten de FDA en EMA in 2016 om crizotinib te registreren als monotherapie bij gevorderd, *ROS1*-positief NSCLC.

De Langen: "Naast crizotinib is ook de werkzaamheid van nieuwere TKI's voor *ROS1*-positief NSCLC onderzocht. Deze studies suggereren dat deze TKI's - met over het algemeen een sterkere affiniteit voor *ROS1* - actief kunnen zijn nadat de tumor resistent is geworden voor crizotinib. De meeste TKI's die werkzaam zijn tegen *ALK*-positieve tumoren zijn ook actief tegen tumoren met een *ROS1*-translocatie. Niet alle TKI's zijn echter geregistreerd voor beide indicaties. Op grond van de structurele overeenkomsten tussen *ALK* en *ROS1* ligt dit ook wel in de lijn der verwachting. Toch zijn er ook verschillen in werkzaamheid bij *ROS1*- versus *ALK*-positieve tumoren. Waar bijvoorbeeld ceritinib in de tweede lijn geassocieerd is met een aanzienlijke respons bij *ALK*-positieve patiënten die eerder met crizotinib behandeld werden, is dit bij patiënten met *ROS1*-positieve tumoren niet het geval.⁴ Daarnaast vormt alectinib een uitzondering, omdat deze TKI niet effectief is bij *ROS1*-positief NSCLC."

Resistent

Ondanks een goede respons op crizotinib in de eerste lijn worden *ROS1*-positieve tumoren na verloop van tijd resistent, met name door de verwerving van puntmutaties in *ROS1*. "Deze patiënten worden bij voorkeur in studieverband met een andere TKI behandeld. Indien dit niet mogelijk is, worden patiënten met een goede



conditie in de tweede lijn behandeld met chemotherapie of chemo-immunotherapie (cis- of carboplatine, pemetrexed en pembrolizumab). Daarna bestaat de mogelijkheid voor crizotinib *retreatment*, zoals we gewend zijn uit de *EGFR*-setting. Dit beleid kan anders zijn bij patiënten met hersenmetastasen. Indien hersenmetastasen met stereotactische radiotherapie behandeld kunnen worden, is dat veelal de beste optie. Vanwege de geassocieerde (langetermijn) toxiciteit stellen we whole-brainradiotherapie echter zo lang mogelijk uit, met name omdat het over het algemeen gaat om jonge patiënten met een relatief lange levensverwachting. Bij hersenmetastasen die niet met stereotactische radiotherapie kunnen worden behandeld of bij patiënten die niet geschikt zijn voor chemo(immuno)therapie, geven we daarom bij voorkeur een nieuwere generatie *ROS1*-TKI die we in compassionate-useprogramma's kunnen voorschrijven. Daarnaast is de wens van de patiënt uiteraard een belangrijke factor in de behandelkeuze."

"Net als bij de andere oncogengedreven longtumoren is de kans klein dat PD-1/PD-L1-remmers als monotherapie bij *ROS1*-positieve longkanker resulteren in een goede respons. Immunotherapie wordt dan ook vaak achter de hand gehouden tot het moment dat alle andere behandelingen gefaald hebben of worden gegeven tezamen met chemotherapie", aldus De Langen.

Hoewel er voor patiënten met *ROS1*-positief, mNSCLC na progressie op crizotinib dus verschillende behandelopties zijn, moeten ook in deze lijn nog veel vragen worden beantwoord. "Kort samengevat is er bij deze patiëntenpopulatie een gebrek aan vergelijkende studies naar de beschikbare eerste- en tweedelijnsbehandelingen. Wel is er een groot aantal middelen dat heel mooie resultaten heeft laten zien. Ik verwacht dan ook

dat er op korte termijn meerdere nieuwe ROS1-TKI's zullen worden geregistreerd. Vervolgens komt het dilemma dan, net als bij EGFR- en ALK-positief NSCLC, wat de beste sequentie zal worden om deze behandelingen in te zetten", besluit De Langen.

Referenties

1. Bergethon K, et al. J Clin Oncol 2012;30:863-70.
2. Park S, et al. J Thorac Oncol 2018;13:1373-82.
3. Shaw AT, et al. N Engl J Med 2014;371:1963-71.
4. Lim SM, et al. J Clin Oncol 2017;35:2613-8.

De waardevolle bijdrage van kankerpatiënten aan de oncologisch zorg

Los van hun deelname aan klinische studies neemt de bijdrage van kankerpatiënten aan de oncologische zorg steeds verder toe. Zo ook binnen het onderzoek naar ROS1-positieve longkanker. Een mooi voorbeeld is de tomeloze inzet van drs. Merel Hennink, docent-onderzoeker in Groningen, moeder van twee kinderen, maar ook patiënt met ROS1-positieve longkanker. Openhartig deelt ze haar kijk op de oncologische zorg in Nederland en daarbuiten, op de inbreng van kankerpatiënten binnen het wetenschappelijk onderzoek en vertelt ze over haar florerende Stichting Merels Wereld.

Zelf kreeg Merel Hennink in 2014 de diagnose gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (mNSCLC). Met FISH werd een ROS1-translocatie vastgesteld, wat aanleiding gaf tot doelgerichte therapie met crizotinib. En met succes. In de beginfase verliep de communicatie met de artsen echter minder goed. "Ik weet nog dat ik twijfelde aan de deskundigheid van de artsen van het streekziekenhuis, omdat ze herhaaldelijk een biopsië moesten nemen. Achteraf bleek dat nodig te zijn voor het mutatieonderzoek waaruit zou blijken dat de tumor een ROS1-translocatie had en met crizotinib behandeld kon worden. Toen ik dat eenmaal begreep was ik natuurlijk heel blij met het aanvullende onderzoek en de nieuwe behandeloptie. Ik vond echter dat ik wel beter geïnformeerd had kunnen worden over de procedure en de consequenties van een ROS1-translocatie.

Gelukkig verbeterde de communicatie aanzienlijk toen ik vervolgens in het UMC Groningen onder behandeling kwam. Ik vind het dan ook een zeer goede situatie dat het beperkte aantal longkankerpatiënten met een ROS1-herschikking in Nederland gecentraliseerd wordt behandeld. Centralisatie verbetert de zorg voor deze patiëntengroep en bevordert de expertise en het onderzoek naar nieuwe behandelingen. Verder denk ik dat het voor de communicatie goed zou zijn als iedere longkankerpatiënt een vaste verpleegkundig specialist als aanspreekpunt zou hebben. Vergeleken bij artsen staan verpleegkundigen meestal wat dichterbij de patiënt en spreken zij dezelfde taal. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld onderwerpen als psychische problemen, seksualiteit en

het ouderschap laagdrempeliger besproken worden. Daarnaast verbetert naar mijn idee de communicatie als het voor de behandelend arts voldoende duidelijk is aan welke informatie de patiënt behoefte heeft en welke wensen hij of zij heeft bij het zorgtraject. Dat kan voor een jonge patiënt met ROS1-positief NSCLC anders zijn dan voor een patiënt op leeftijd", aldus Hennink.

Krachtenbundeling

Doordat longkankerpatiënten met een ROS1-translocatie te maken krijgen met specifieke diagnostiek en behandelingen, en bovendien een relatief kleine groep vormen, hebben zij vaak de behoefte om zich te verenigen. Hennink: "Door ons internationaal te verenigen als 'ROS1ders' hebben wij gemakkelijker toegang tot informatie over de biologische achtergrond en specifieke zorg bij deze zeldzame vorm van kanker.¹ Zo houden we elkaar onder andere op de hoogte van nieuwe behandelingsopties en de opening en voortgang van klinische studies. Kankerpatiënten willen namelijk altijd een plan B achter de hand hebben, zeker met de kennis dat de tumor in de toekomst resistent zal worden. Hoop op een goede tumorrespons en langdurige overleving houdt ons dagelijks op de been. Daarbij is het wel belangrijk dat dit geen valse hoop is."

Hennink hoopt dat in de toekomst steeds meer ROS1-positieve patiënten zich verenigen in het mondiale netwerk. "Hoewel daarbij regelmatig taal- en cultuurbarrières in de weg staan, vindt er al steeds vaker contact plaats tussen patiënten(groepen) uit verschillende landen. Zelf





heb ik bijvoorbeeld een zeer goed contact met patiënten in de Verenigde Staten, België en Duitsland. Door die contacten zie ik ook dat door centralisatie de zorg voor *ROS1*-positieve longkankerpatiënten in Nederland op een hoog niveau staat en regelmatig als voorbeeld wordt genoemd. Hartstikke goed, maar aan de andere kant dwingt die situatie Nederlandse patiënten minder om voor zichzelf op te komen. In de Verenigde Staten zijn de patiënten bijvoorbeeld veel mondiger en vaker actief. Daarnaast stimuleert hun betrokkenheid ook het (pre-) klinisch onderzoek, zoals bij het Global *ROS1* Initiative.”

Stichting Merels Wereld

Natuurlijk zijn er ook Nederlandse patiënten die zich inzetten voor een betere zorg bij *ROS1*-positief, mNSCLC of andere vormen van kanker. Een sprekend voorbeeld is Merel Hennink zelf. Door tal van activiteiten zamelde zij samen met een groot aantal vrijwilligers geld in voor de door haar geïnitieerde Stichting Merels Wereld.² Doel van deze stichting is om enerzijds bekendheid te creëren omtrent *ROS1*-positieve longkanker en anderzijds bij te dragen aan een betere overleving en kwaliteit van leven voor patiënten met deze vorm van kanker. Om dit te bereiken verstrekt de stichting informatie, werkt zij samen met diverse partijen en ondersteunt zij wetenschappelijk onderzoek.

Hennink: “Oorspronkelijk was de stichting bedoeld om geld in te zamelen voor de ondersteuning van het Amerikaanse onderzoek naar de behandeling van *ROS1*-positieve longkanker. Alleen geld storten gaf mij echter te weinig voldoening. Tegelijkertijd kwam ik over dit onder-

werp in contact met medewerkers van de Hanzehogeschool Groningen en onderzoekers van het UMC Groningen. Dit contact pakte zo positief uit dat er nu een gedegen onderzoeksproject is opgezet. Zo was de stichting recentelijk betrokken bij de realisatie van een celkweeklab bij Henninks werkgever, de Hanzehogeschool Groningen, waarin het ontstaan van resistentie bij *ROS1*-positieve longkanker onderzocht zal worden. Het zou mooi zijn als we in het kader van dat project onze kracht met andere (internationale) partijen kunnen bundelen. Daarnaast is het mooi om te zien dat er inmiddels voor studenten van de Hanzehogeschool de leerlijn ‘Merels Wereld’ bestaat waarin de studenten leren over onder andere de biologische achtergrond van tumoren met een drivermutatie, zoals de *ROS1*-translocatie. Regelmatig word ik ook zelf bij die leerlijn betrokken.”

Patiënteninbreng

Hoewel Hennink overwegend positief is over de kwaliteit van het onderzoek naar (*ROS1*-positief) NSCLC is zij wel van mening dat er meer onderzoek mag worden gedaan, waarbij patiënten tijdig bij dat onderzoek worden betrokken. “Over het algemeen worden patiënten(organisaties) pas ingezet als het studieontwerp reeds is vastgesteld. Mijns inziens zou het echter beter zijn als patiënten ook bij het ontwerp betrokken worden. Voor ons speelt bijvoorbeeld kwaliteit van leven een belangrijke rol. Deze uitkomstmaat wordt echter nog onvoldoende in het ontwerp van klinische studies naar longkanker meegenomen. Daarnaast zou er meer aandacht besteed kunnen worden aan de palliatieve zorg bij patiënten met gevorderde longkanker. Ook spelen bijwerkingen op de langere termijn een steeds belangrijkere rol, omdat de patiënten door de verbeterde behandelingen een steeds langere levensverwachting hebben. Voor de realisatie van deze verbeteringen zouden de patiënten beter gehoord, gezien en gekend moeten worden. Gelukkig constateer ik dat dit ook steeds vaker gebeurt. Een mooi voorbeeld is de mogelijkheid voor mijn Amerikaanse lotgenote Janet Freeman-Daily om tijdens een wetenschappelijke sessie van de World Conference on Lung Cancer 2018 in Toronto (Canada) te spreken. Ten slotte hoop ik dat door een verbeterde zorg *ROS1*-positief, mNSCLC in de toekomst een chronische ziekte kan worden.”

Referenties

1. Sholl LM, et al. Am J Surg Pathol 2013;37:1441-9.
2. Kuijpers C, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2019, accepted for publication

