



Genomics



And anti cancer treatment.
Wat staat ons te wachten?



Marisa Geukes

Jeroen Bosch ziekenhuis

Disclosure belangen spreker

Potentiele belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relatie met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële vergoeding) • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk...	Geen





Welke kennis zijn jullie rijker over 30 minuten

- Hoe interessant is het ONS.
- Wat is Genomics?
- De stap van Genomics naar gepersonaliseerde medicatie.
- Nieuwe uitdagingen en ontwikkelingen.
- Welke dilemma's zijn er rondom genomics.





ONS CONGRESS WASHINGTON 2018



Genomics

Stichting Oncowijs



Inzicht te krijgen in de opbouw en de werking van het erfelijk materiaal.



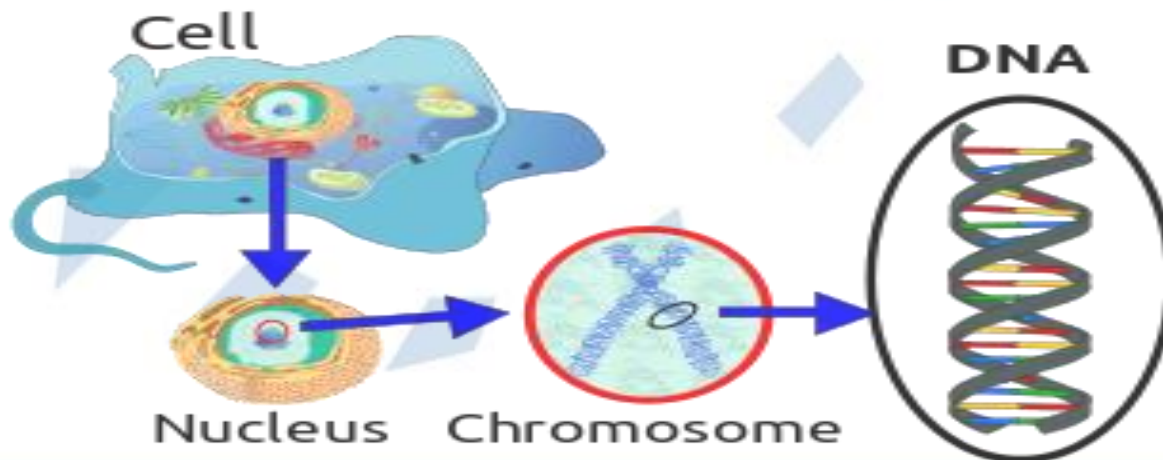
Diagnose kanker

- Jaarlijks >100.000 personen de diagnose kanker
- Jaarlijks overlijden in NL > 40.000 personen ten gevolge van kanker.



Erfelijk materiaal

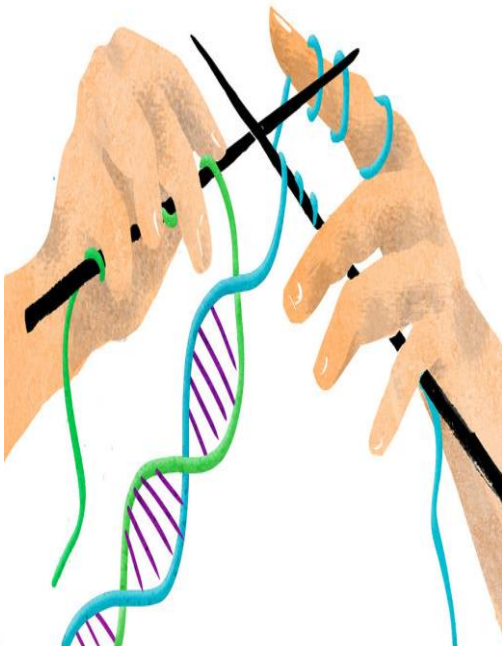
- Eiwit bepaalt de functie van de cel.
- Cel → **Chromosomen** bestaan → **DNA** noemen.
- DNA → **Gen** → soort 'code' van al onze erfelijke eigenschappen.





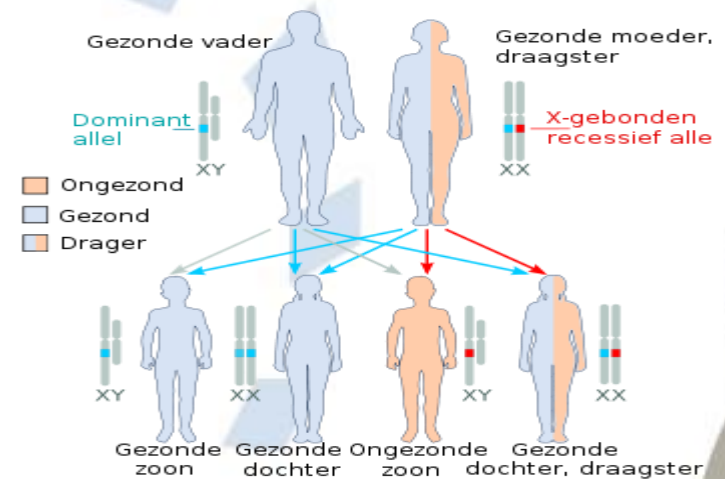
Fout in DNA is oorzaak kanker

- Een gen mutatie is een permanente verandering in de DNA-sequentie waaruit een gen bestaat



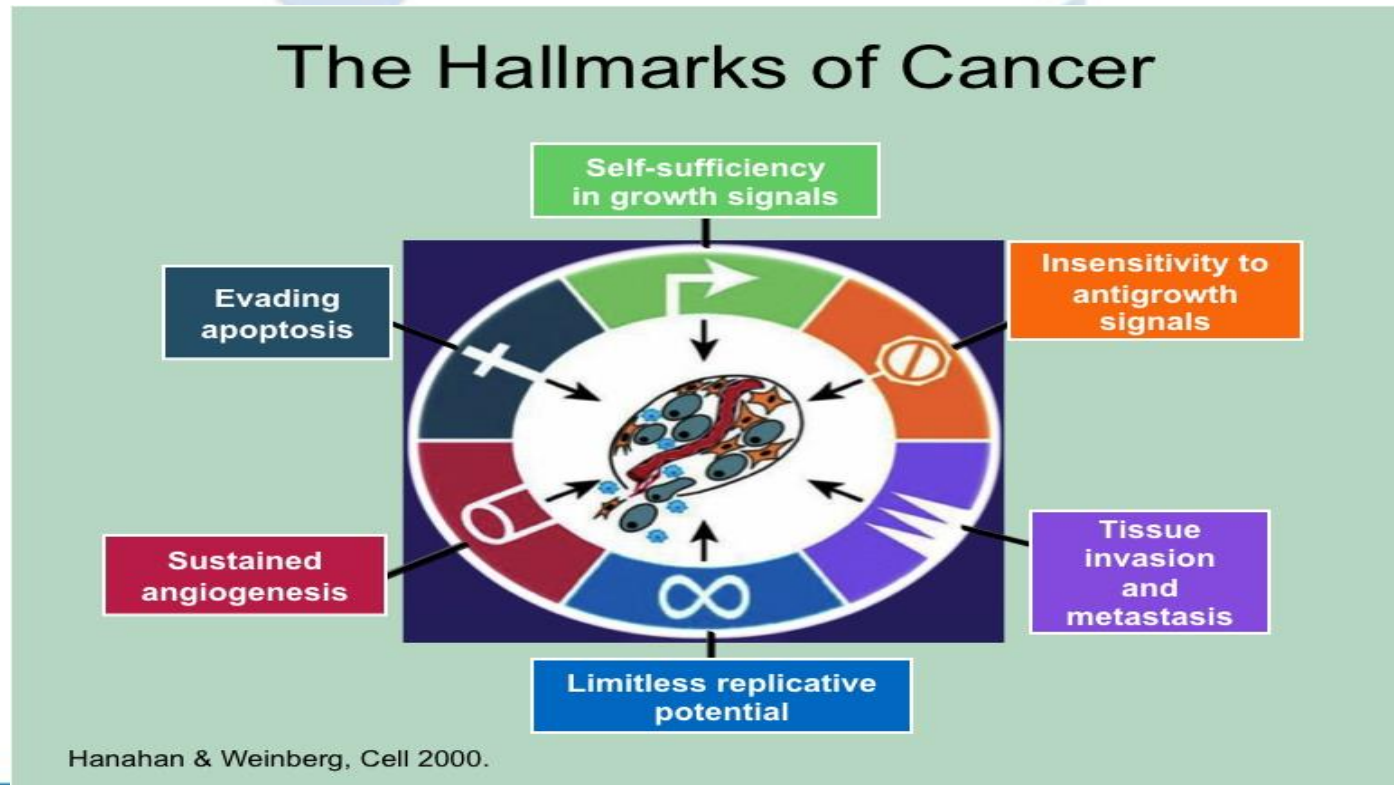
Beschadiging van het DNA

- Spontaan
- Invloeden van buitenaf
- Erfelijk



The Hallmarks of Cancer

De auteurs geloven dat de complexiteit van kanker kan worden teruggebracht tot een klein aantal onderliggende principes.





Revisie artikel 2011



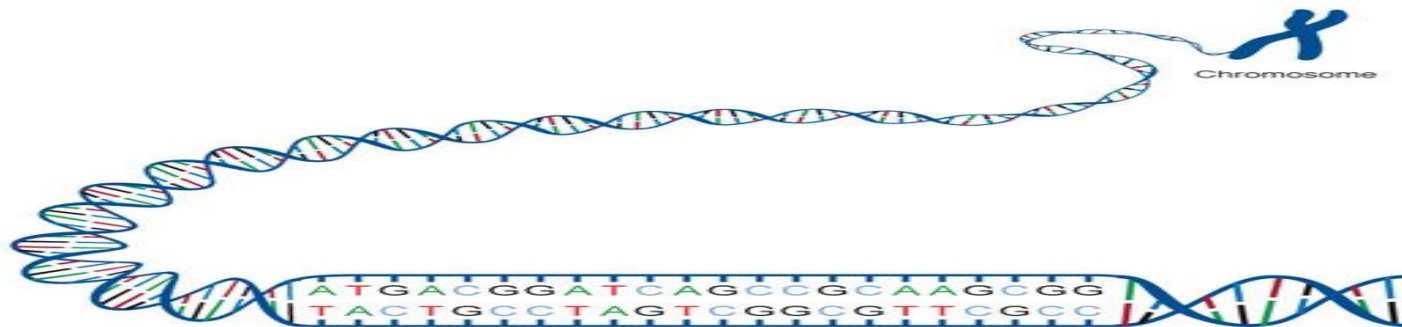
Kankercellen stimuleren hun eigen groei	Hebben geen externe factoren nodig om te kunnen groeien
Ongevoelig voor anti groeisignalen	Kankercellen hebben geen contactremming en zullen blijven groeien
Weerstaan van een geprogrammeerde celdood (apoptose)	Een mechanisme Indien cellen beschadigd zij zullen afsterven
Onbegrensde replicatieve mogelijkheden	Gezonde cellen kunnen niet oneindig delen, kankercellen wel
Aanhoudende angiogenese	Kankercellen lijken zelf nieuwe bloedvaten te kunnen vormen
Weefsel invasie en metastase	Kankercellen kunnen zich losmaken van hun plaats en omringende weefsels binnen dringen
Gereguleerde metabolisme	Abnormale metabole routes om energie te genereren
Ontwijken van het immuunsysteem	Kankercellen kunnen interactie van het immuunsysteem vermijden
Genoom instabiliteit	Kankercellen hebben ernstige chromosomale afwijkingen die verslechterd naarmate de ziekte vordert
Ontsteking	Recente ontdekkingen hebben de rol van lokale chronische ontsteking benadrukt in het induceren van vele soorten kanker.





Het lezen van de DNA code

- Code bestaat uit de letters A,C,G,T.
- Het menselijk DNA bestaat uit 3,2 miljard letters
- Het bepalen van de basenvolgorde is sequencen.



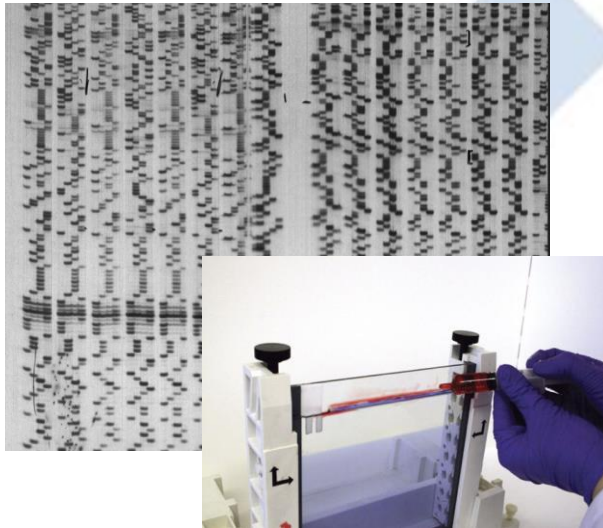
- [illegible]



Nieuwe technologieën creëren nieuwe mogelijkheden

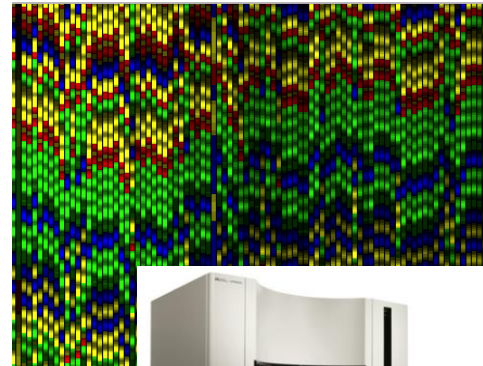


1990
~3.000 bp/dag



Ontdekking van ziektegenen

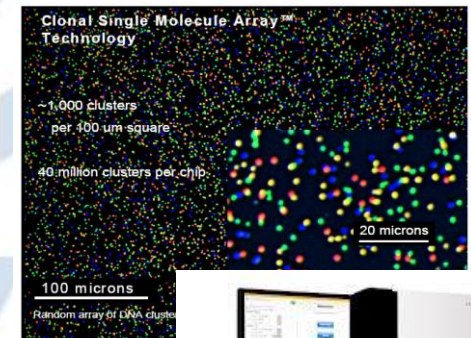
2000
500.000 bp/dag



**Complete genoom van
de mens ontcijferd**



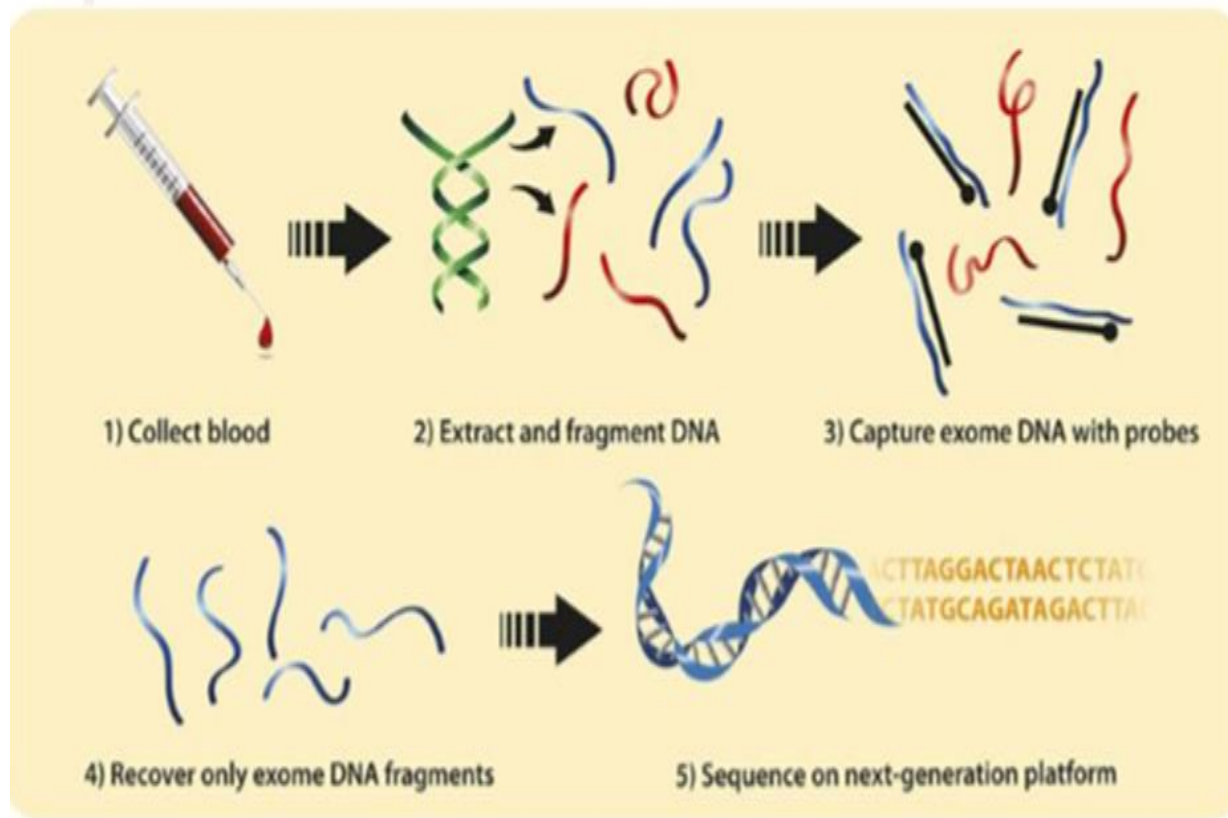
2015
100 miljard bp/dag



**Persoonlijk
genoom**

Met whole genome sequencing kunnen we alle DNA veranderingen in de tumor in 1 keer in kaart brengen

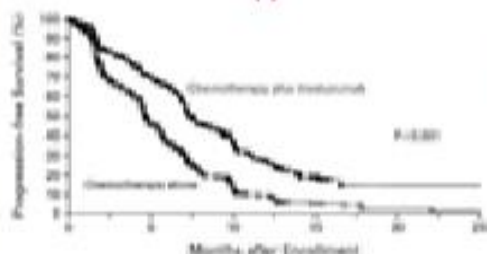
Stichting Oncowijs



Targeted therapies has revolutionized cancer

Targeted therapies has revolutionized cancer

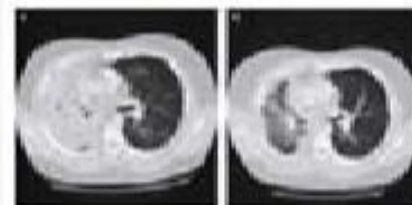
HER2 directed therapy in breast cancer



Slamon DJ, et al. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.

EGFR-mutated tumors in lung cancer

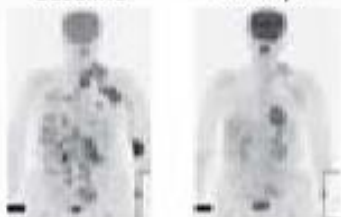
Baseline 6 weeks



Lynch TJ, et al. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-39.

BRAF V600E mutations in melanoma

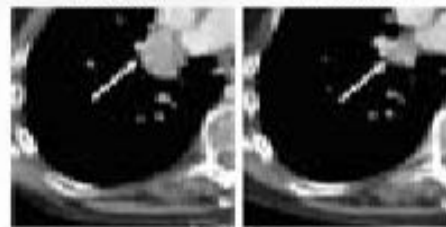
Baseline 15 days



Flaherty KT, et al. *N Engl J Med.* 2010;363(9):809-19.

MET gene mutations in lung Cancer

Baseline 5 months



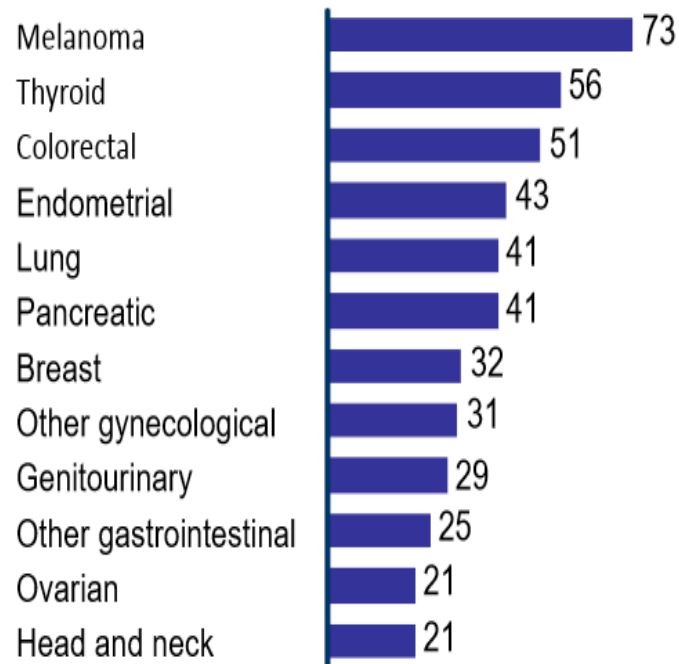
Frampton GM, et al. *Cancer Discov.* 2015;5(8):850-9.



Toegenomen kennis mbt ziekte heterogeniteit

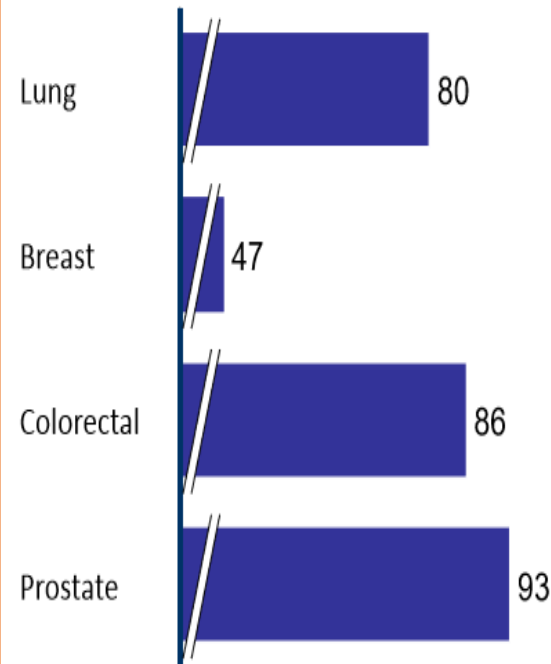
Type of cancers driven by known genetic mutations

Percent of total patients

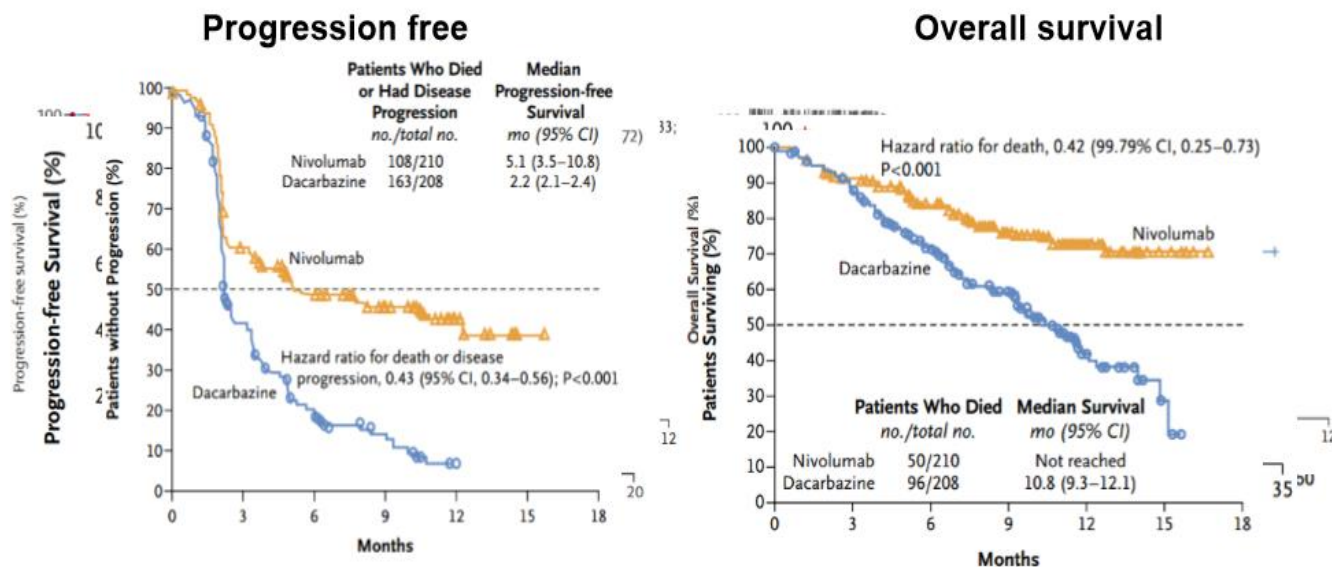


Hypermutated genes identified by Cancer Genome Atlas

Number of genes¹



Impact van targeted therapie op overleving



2001 NEJM – Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2
 Chapman 2011 NEJM – Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation Zhou 2011 Lancet Oncol

And it all started with...

Human Genome Project

- “Omics”¹
 - Genomics, Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics, Epigenomics
- Technology Explosion^{2,3}
 - Sanger Sequencing, PCR, Microarray, NGS, RNA Signatures, etc



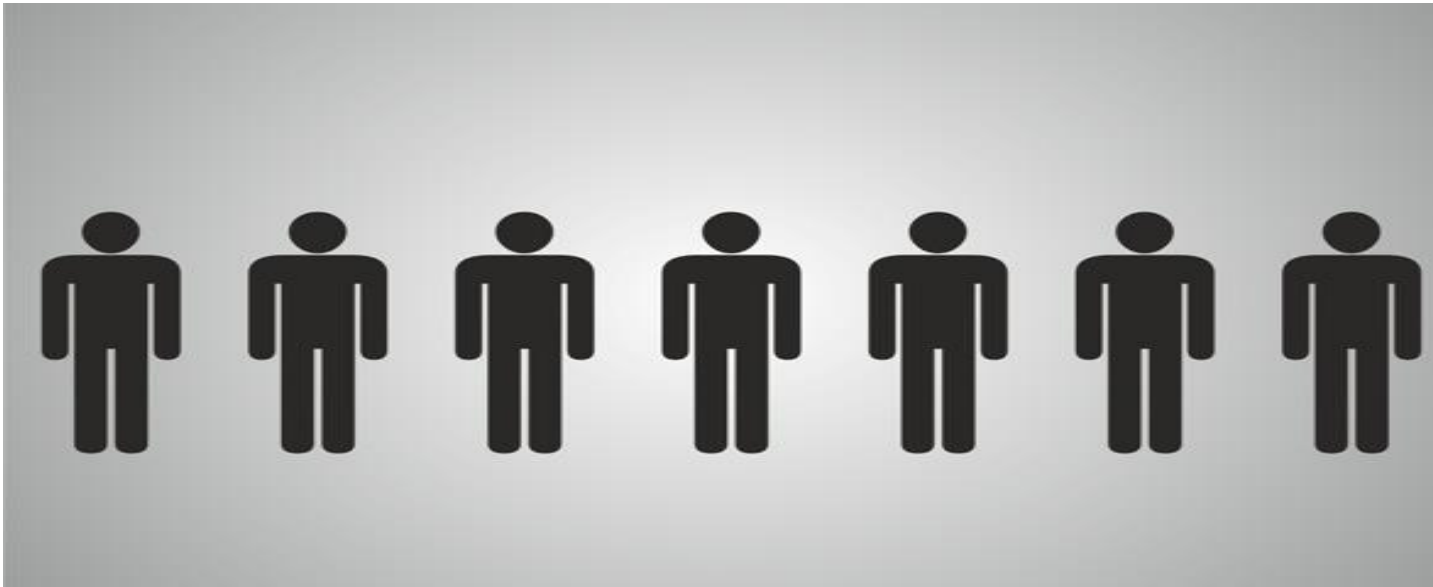
References: 1. Emmert-Streib F. *Front Genet.* 2012;3:313. 2. Yourgenome.org website. *Timeline: History of genomics.* <http://www.yourgenome.org/facts/timeline-history-of-genomics>. Accessed August 8, 2016. 3. Burganner R. *Curr Protoc Mol Biol.* 2013;Chapter 22:Unit 22.1.





Standaard Medicatie

- Alle patiënten zijn hetzelfde
- Alle ziekten zijn hetzelfde





Medicatie op maat

- Niet twee mensen zijn hetzelfde
- Niet twee soorten kanker zijn precies hetzelfde
- Verschillenden behandelingen bij verschillende patiënten kunnen leiden tot verschillende resultaten.



Casus 1

- Patient 73 jaar
- Diagnose GIST in de maag
- Behandeling Imatinib
- Behandeling slaat niet aan.
- Whole genoom sequencing



80% GIST -> PDGDR of KIT

- In deze casus geen kit of PDGR afwijking
- Afwijking past bij leiomyosarcoom!
- Verandering van diagnose

Case 1: What's the GIST

TUMOR TYPE: UNKNOWN PRIMARY GIST

Genomic Alterations Identified[†]

ATRX L563fs*11
CDK8 amplification – equivocal*
RB1 R552*
TP53 T155P

Additional Findings[†]

Tumor Mutation Burden: TMB-Low; 2 Mut/s/Mb

[†] For a complete list of the genes assayed and performance specifications, please refer to the Appendix

* See Appendix for details

This is a gastric leiomyosarcoma



Casus 2

Vrouw 65 jaar
Gist Tumor in de maag
PDGFR aanwezig
Geen goede respons op imatinib



Case 2: Get the GIST

Genomic Alteration Identified[†]

PDGFRA D842V

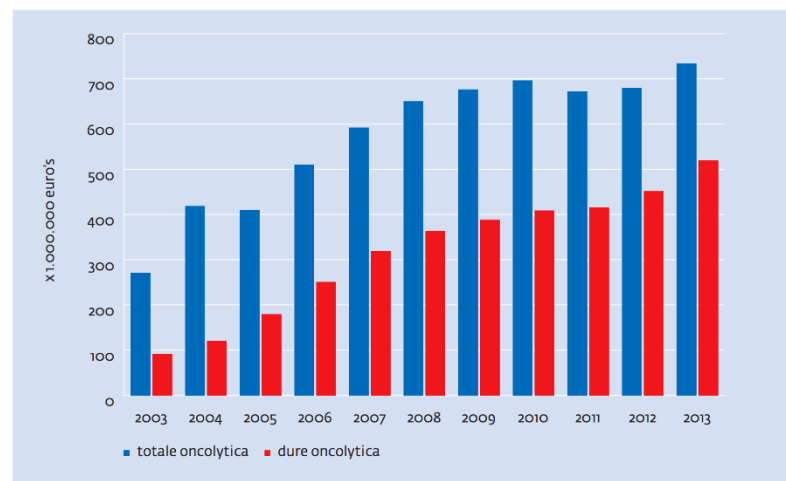
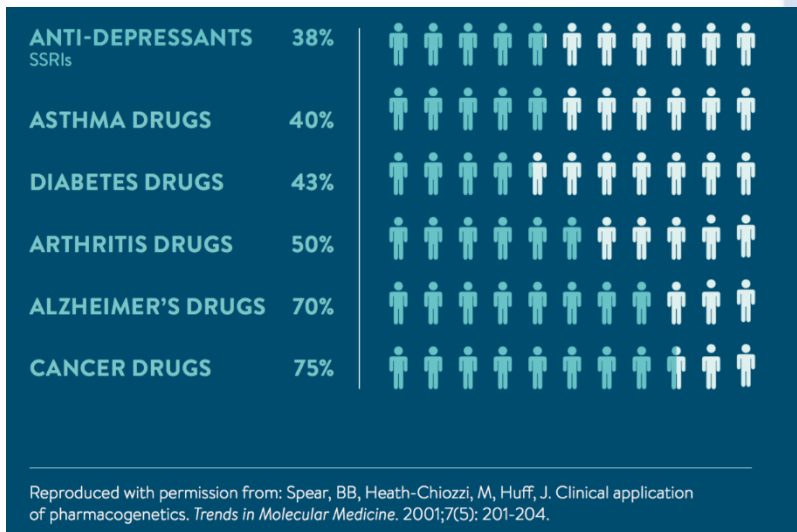
THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Genomic Findings Detected	FDA-Approved Therapies (in patient's tumor type)	FDA-Approved Therapies (in another tumor type)
<i>PDGFRA</i> D842V	(-) Imatinib ‡ Regorafenib (-) Sunitinib ‡	Sorafenib

Na sequensen -> Gen is gemuteerd en patiënt blijkt dus niet gevoelig voor imatinib.



Grote uitdaging voor oncologie



Figuur 2.2: Ontwikkeling van geneesmiddelenomzet voor intra- en extramurale oncolytica en dure oncolytica van 2003-2013 (in euro).

Overbehandeling is enorm

Kosten van de medicatie stijgen hard.

Bron: KWF/SCK Rapport Toegankelijkheid van dure kankergeneesmiddelen



Dure oncolytica vormen een forse kostenpost



Indication and medication		Number of patients per year	Costs per treatment	Total costs	Treatment response	Costs effective treatment	Costs overtreatment
Breast cancer	Bevacizumab	68-284	€36.960	€6.504.960	36%	€2.341.786	€4.163.174
Breast cancer	NAB-Pacitaxel	2446	€40.537	€99.153.502	33%	€32.720.656	€66.432.846
Lung cancer	Bevacizumab	208	€12.555	€2.611.440	35%	€914.004	€1.697.436
Lung cancer	Pemetrexed	1.386 – 1.732	€13.862	€21.610.858	30%	€6.483.257	€15.127.601
<i>Squamous cell NSCLC</i>	<i>Nivolumab</i>	1.101 – 1.790	€44.423	€64.235.658	20%	€12.847.132	€51.388.526
<i>Non-squamous cell NSCLC</i>	<i>Nivolumab</i>	1.962 – 3.138	€44.423	€113.278.650	20%	€22.655.730	€90.622.920
Kidney cancer	Bevacizumab	80	€49.275	€3.942.000	31%	€1.222.020	€2.719.980
Kidney cancer	Sunitinib	630	€42.105	€26.526.150	40%	€10.610.460	€15.915.690
Gastro-Intestinal cancer	Sunitinib	80	€15.000	€1.200.000	7%	€84.000	€1.116.000
Gastro-Intestinal cancer	Ramucirumab	102 – 256	€35.478	€6.350.562	28%	€1.778.157	€4.572.405
Hematological malignancies	Lenalidomide	800	€76.960	€61.568.000	61%	€37.556.480	€24.011.520
Total costs				€406.981.780		€129.213.682	€277.768.098
Total number of patients		10.154				3.031	7.123

7 drugs (10.000 patiënten), 400 miljoen euro, 275 miljoen overbehandeling *Source: Zorginstituut Nederland, number from 2015*

Focus op gemetastaseerde kanker

Bestaande targeted drugs zijn duur



Patiënten overlijden aan gemetastaseerde kanker



Nieuwe drugs zijn waarschijnlijk nog duurder en komen, initieel voor deze patiëntengroep op de markt

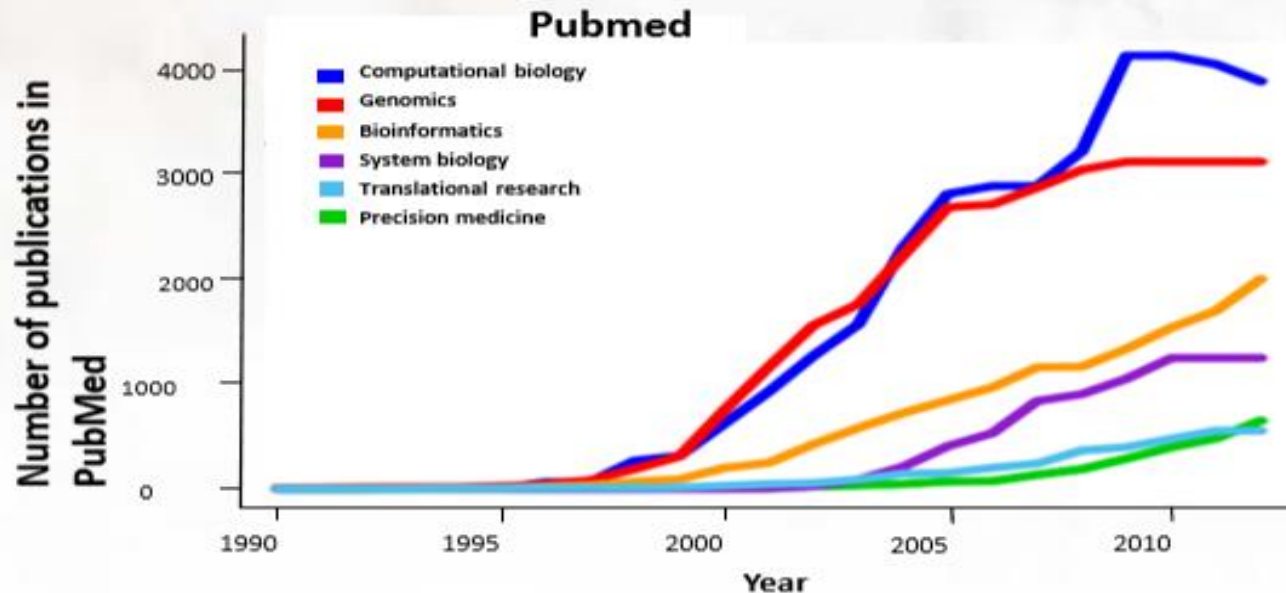


Grote overbehandeling:
slechts in ~1/3 van de patiënten een positieve respons



Increasing Publications in Precision Medicine

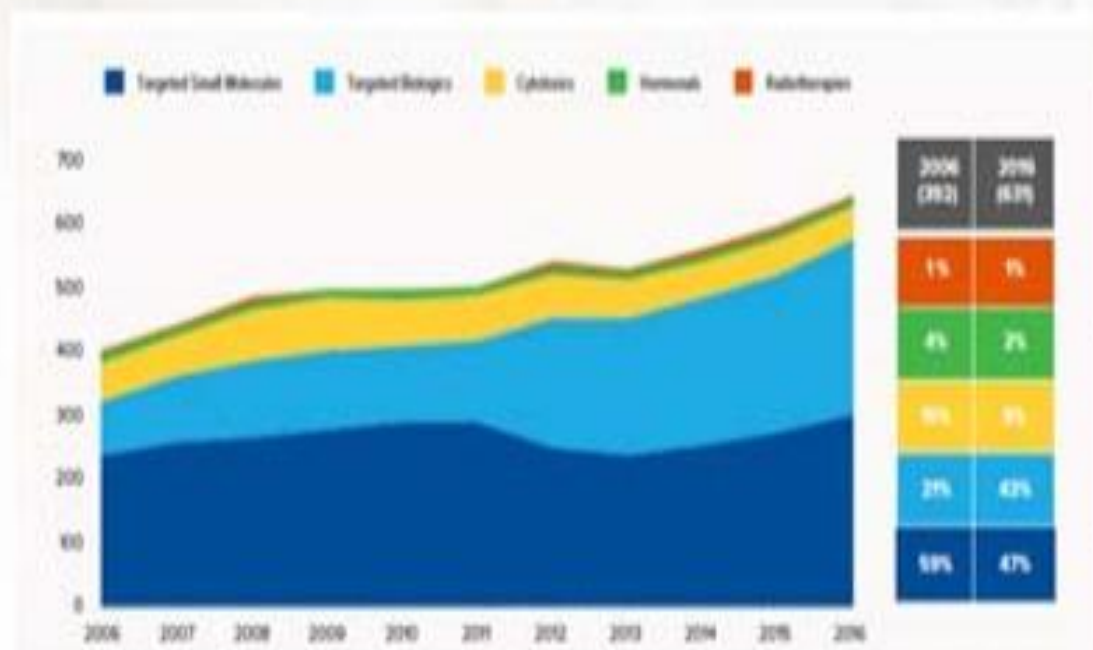
Increasing Publications in Precision Medicine



reference: Emmert-Streib F. Front Genet. 2012;3:313.

Eerst wordt de technologie ontwikkeld voordat medicatie op maat kan worden ontwikkeld

Precision medicine drugs are becoming standard



- >850 targeted compounds in development
- >3200 active clinical trials supporting new drug development
- Over 500 drug companies are developing targeted therapies



Genomics is niet hetzelfde als precisie medicatie

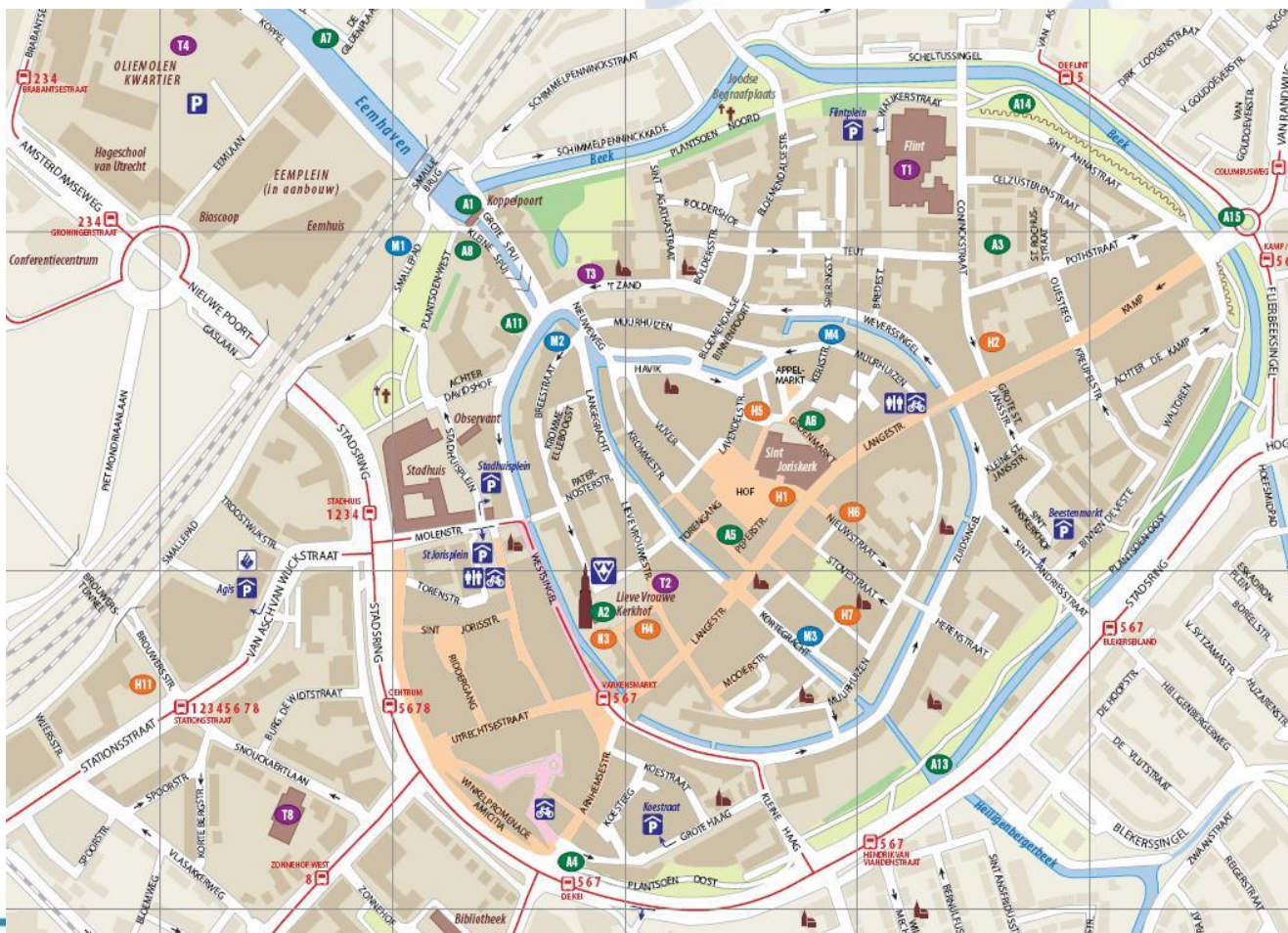
- Je verzamelt data, maar wat doe je er mee?
- Je moet een referentie hebben van een gezond persoon.
- Is de afwijking die je vindt in het DNA de oorzaak van de kanker?



Waar is dit?



Beter herkenbaar?





Uitdagingen in de DNA diagnostiek

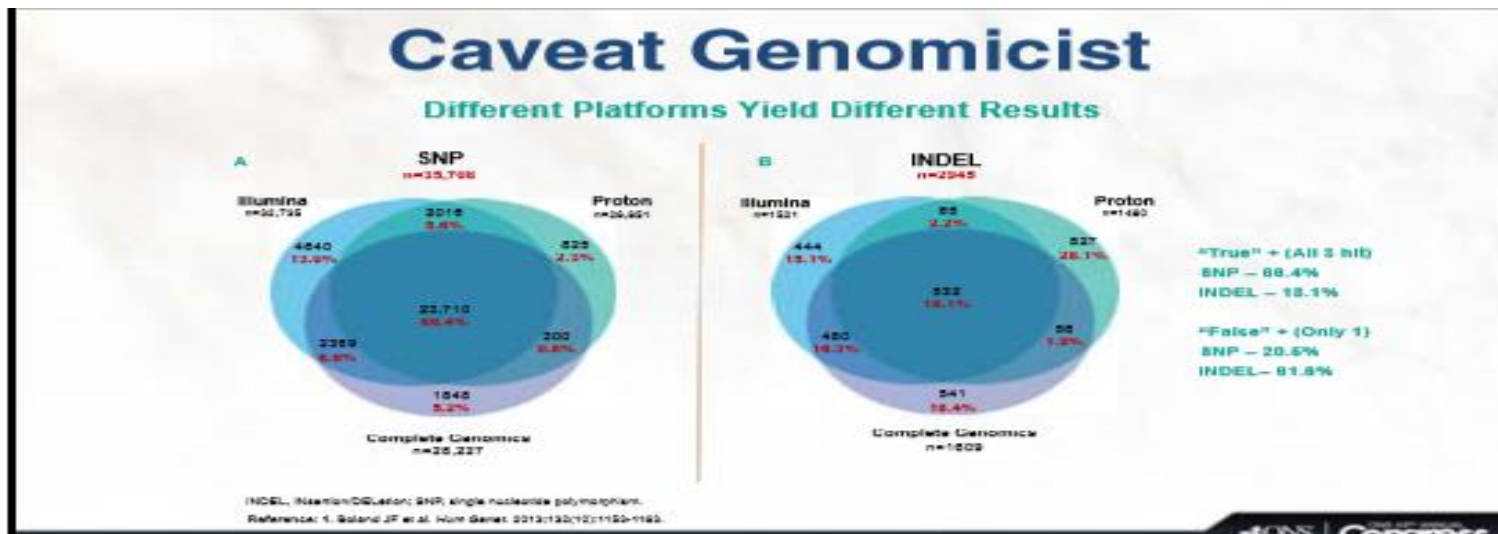
Quality control:

- Is the data any good? •
- Calling: Is this really a change?
- Annotation: Is this change going to cause cancer or change the function of the gene

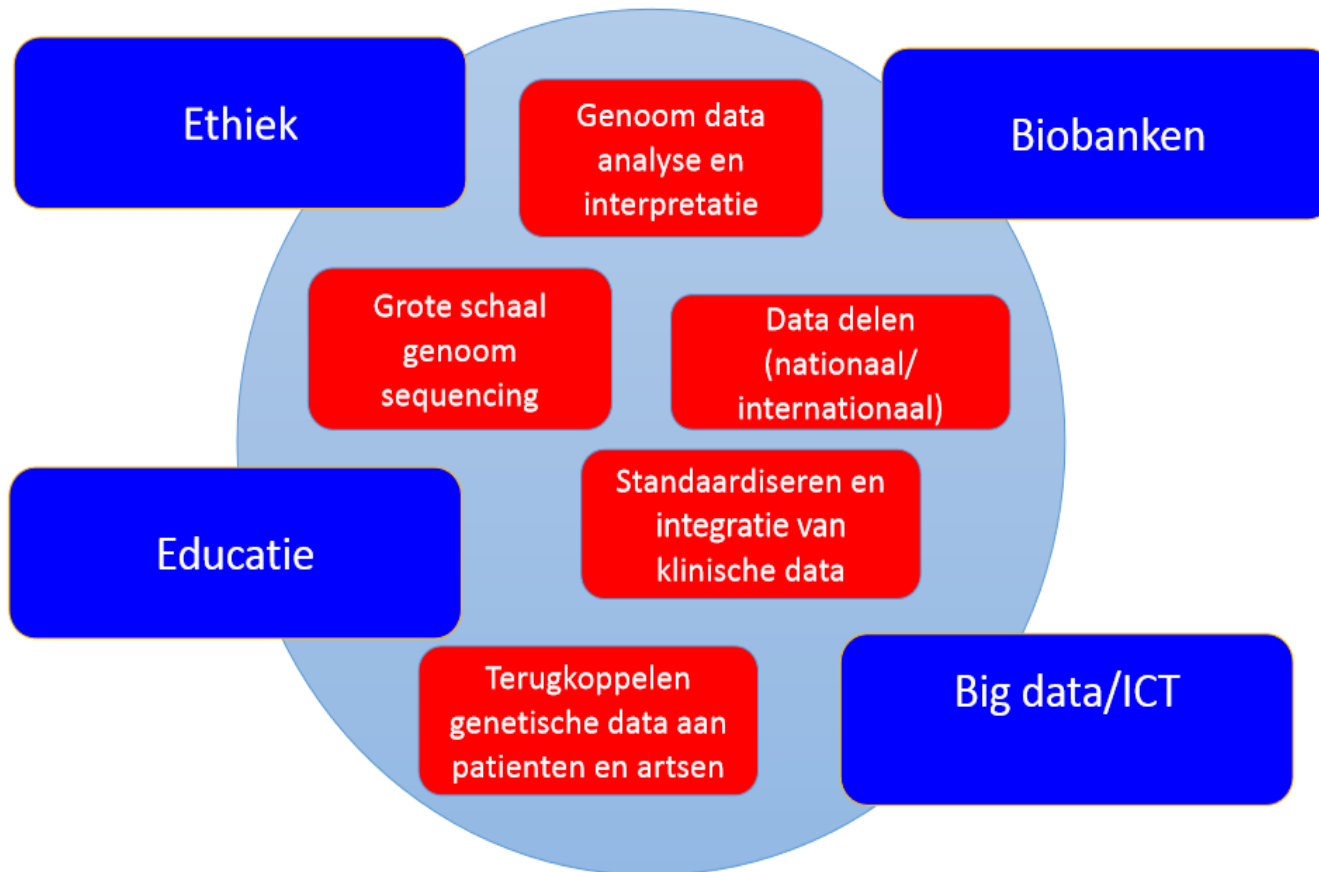


Standard molecular tests can miss cancerous changes

- Bij verschillende testen verschillende uitkomsten
- Samples zijn 70% overeenkomstig bij verschillende tests
- Belangrijk is specificiteer wat je zoekt
- Wat is de context? Plaatje blauwe cirkels



Uitdaging voor DNA diagnostiek





Stichting  Oncowijs

Centra analyseren DNA



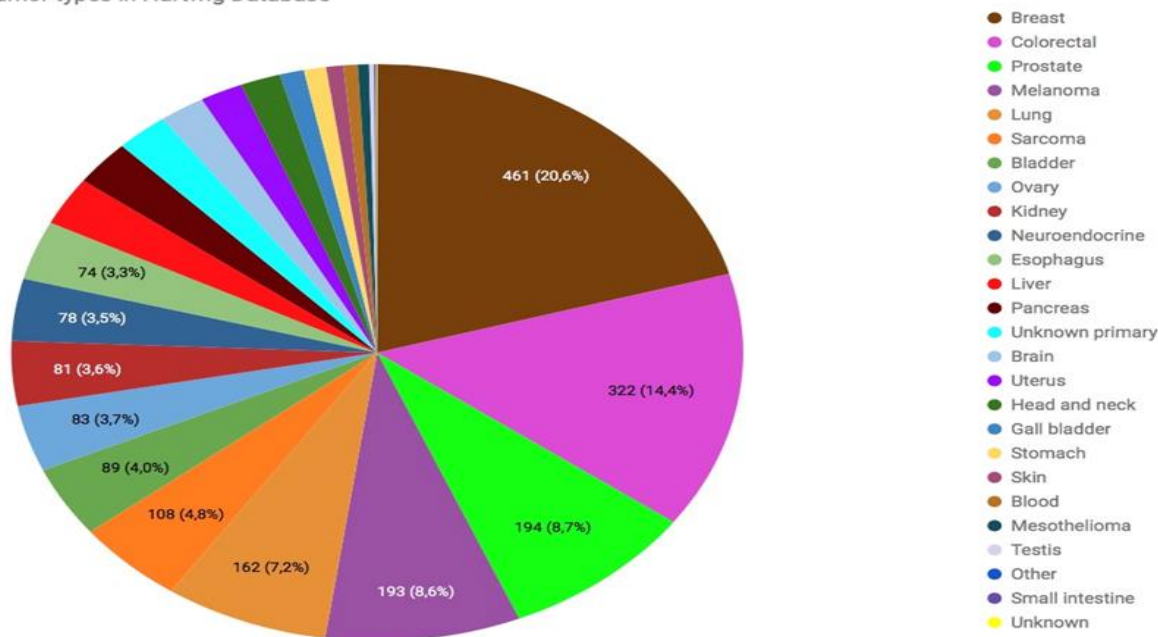
Filmpje sequensen



Hartwig medical foundation

- De Hartwig Medical Foundation-database groeit met sequentiegegevens van het volledige genoom van ongeveer 40 patiënten per week

Tumor types in Hartwig Database



CPCT studies

- Onderzoek binnen het CPCT heeft laten zien dat metastasen genetisch zeer verschillend zijn, zowel op nucleotide niveau als op chromosomaal niveau

Studies binnen het CPCT, oa

- Drup
- Cpct – 02
- OncoGenEtische studie

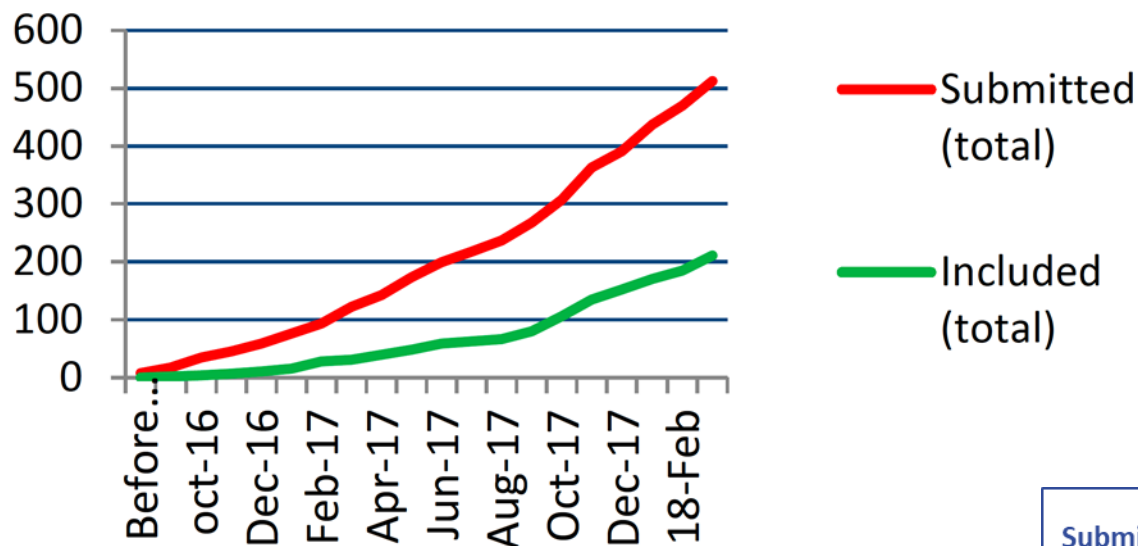


DRUP: Drug repurposing

- Klinische trial voor patiënten met gevorderde kanker die alle standaard behandelingen hebben gehad
- Geregistreerde targeted medicatie en immunotherapie
 - op basis van DNA profiel van de tumor
 - buiten geregistreerde indicatie
- Drugs worden beschikbaar gemaakt door farma



DRUP studie participatie



Study open in 19 ziekenhuizen,
14 worden opgestart

Submitted	512
Excluded	267 (52%)
Pending	34 (7%)
Enrolled	211 (41%)

Gebruik maken van het Immuunsysteem voor bestrijden kanker

- Grote innovatie in kankerbehandeling
- TMB is a new clinical marker that predicts responses to immunotherapy in a range of advanced cancers



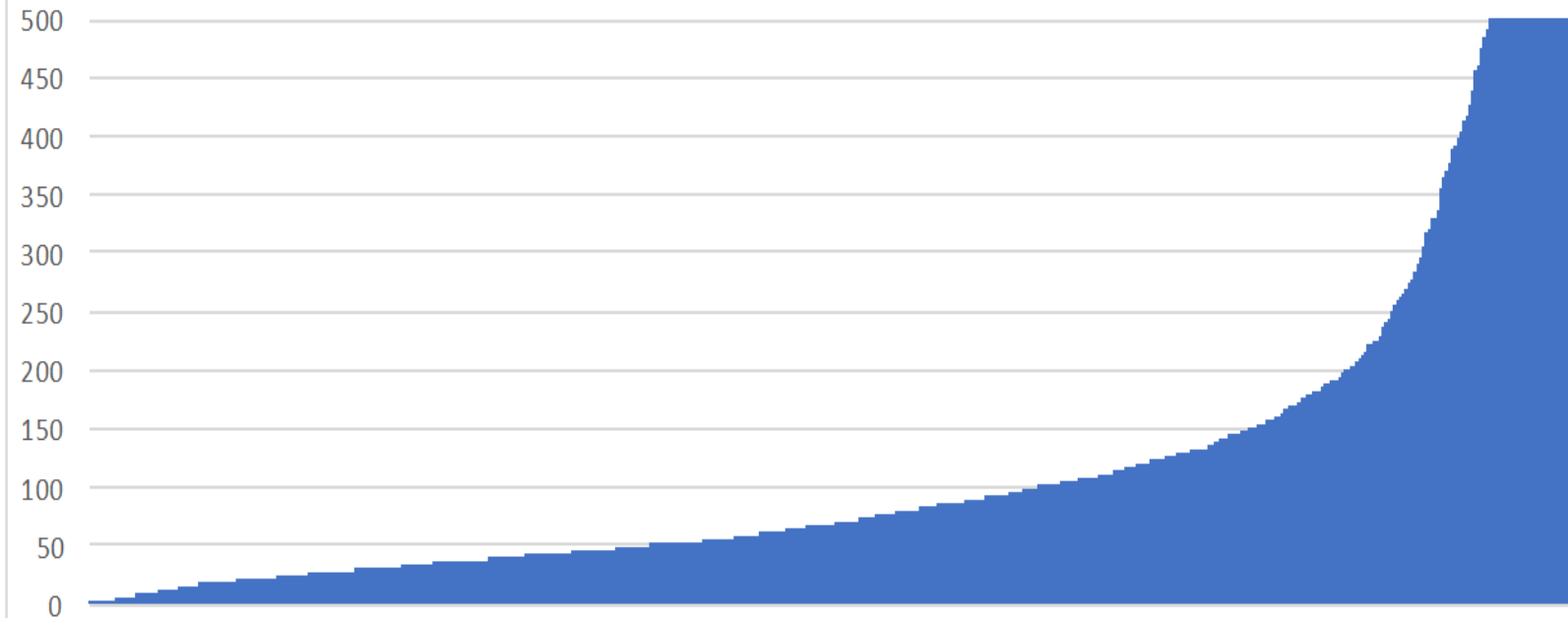
TMB = Tumor Mutational Burden

- Totale aantal mutaties per code van een tumor genoom.
- Bij veel mutaties -> veel antigenen->gevoeliger voor immunotherapie
- Per bepaling 6000 euro
- Wordt alleen in trials aangeboden

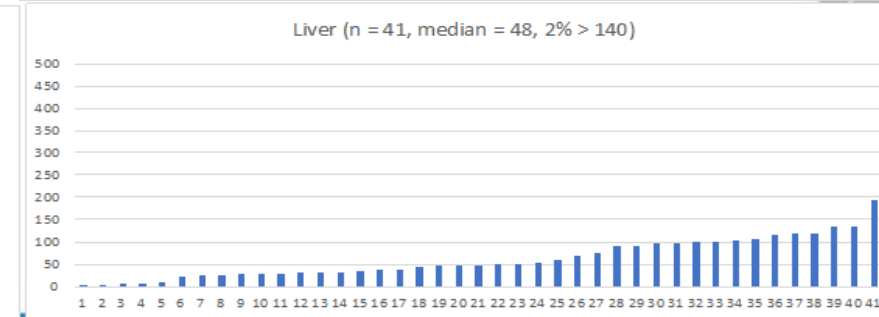
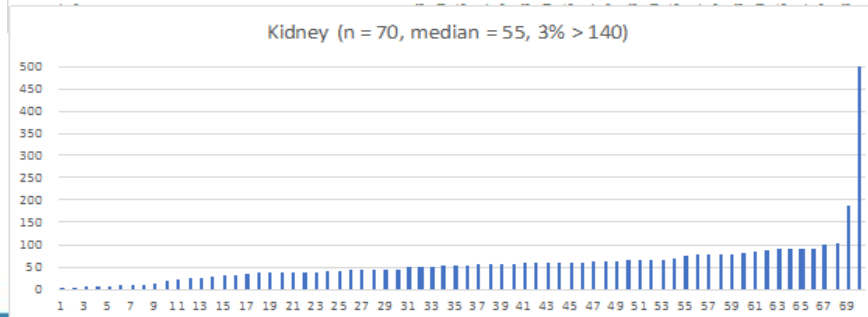
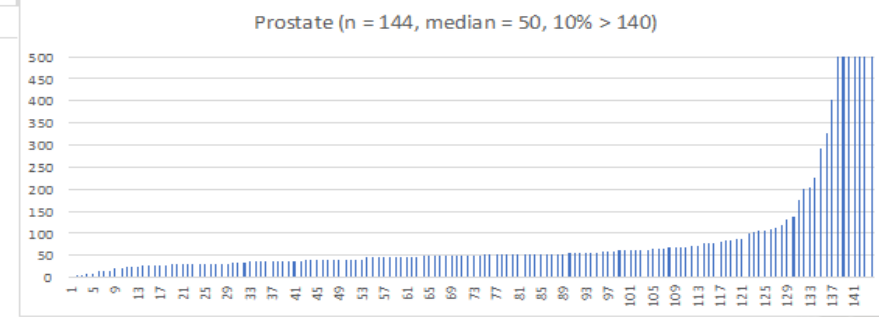
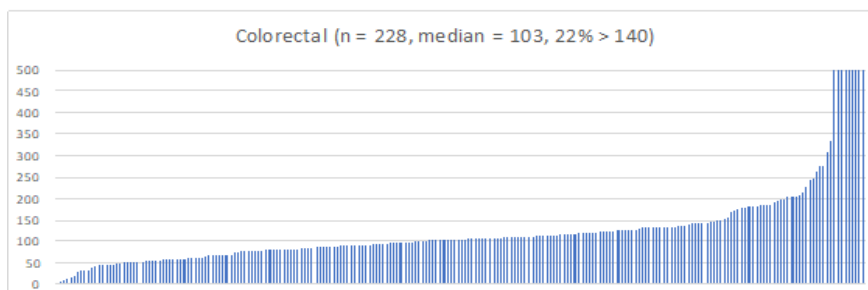
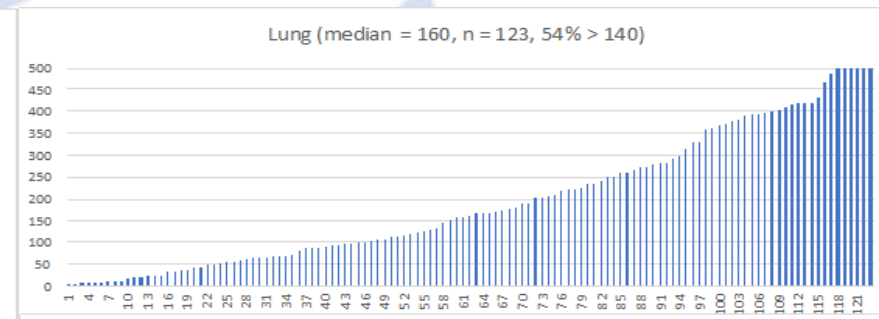
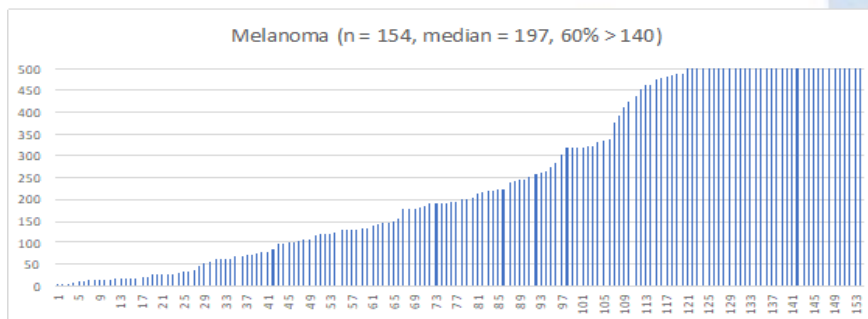


Mutation load: aantal eiwitveranderingen

Mutation load all patients (n = 1946, median = 69, 24% > 140)



Mutation load verschilt sterk per tumor type



Precision medicine has the potential to benefit patients

- Bedenk wel dat biopsies snapshots zijn van een tumor in tijd en plaats
- Bij een metastase van de tumor een andere genafwijking.
- Na goede respons therapie bij progressie opnieuw DNA sequensie
- Andere mutatie geeft richting aan keuze therapie.





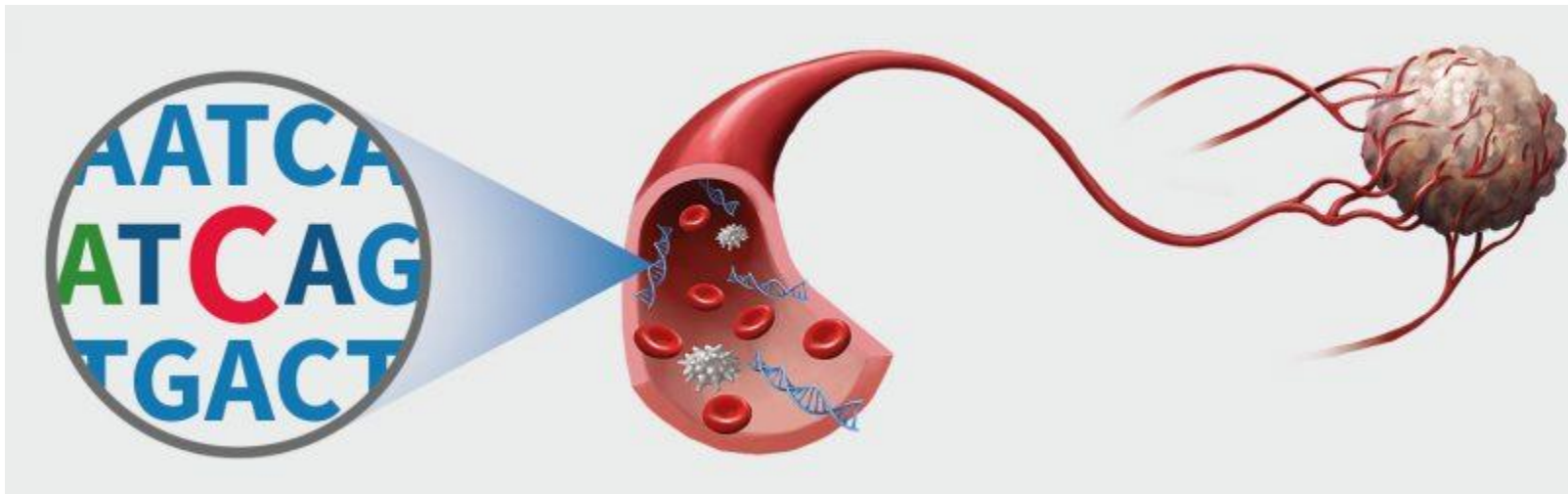
On-going changes

- Right way to perform clinical trials in precision medicine
- Cohort matching
- Liquid biopsies
- Reimbursement

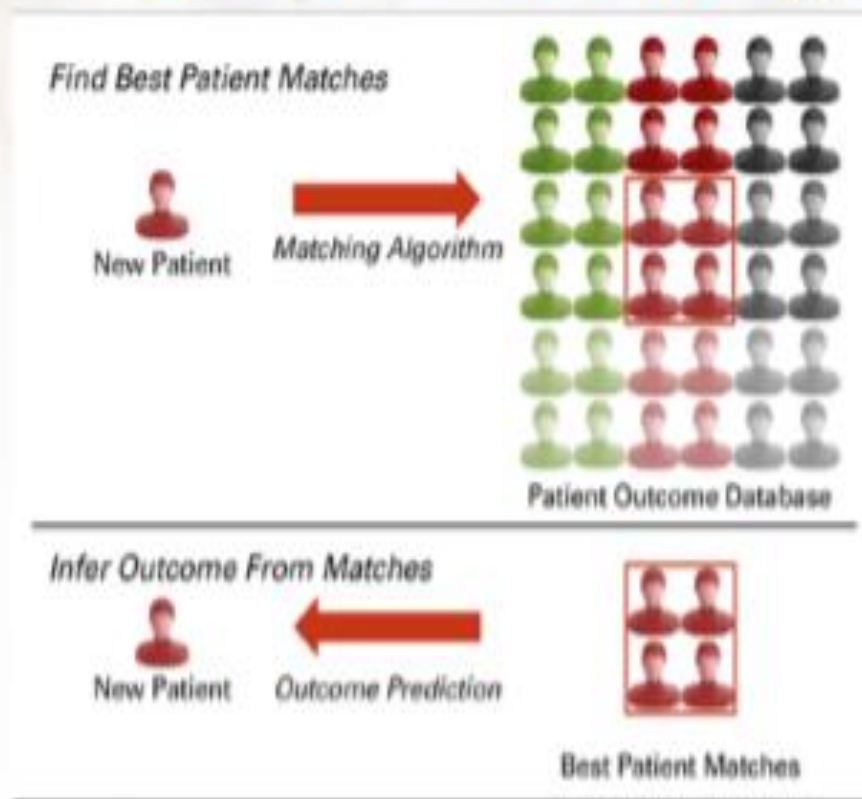


Liquid Bioptie

- Gevoelige mutaties aantonen dmv een bloedmonster



Cohort Matching



Johnson T et al. JCO OCl 2017



Precision Medicine

1. Can clarify tumor diagnoses
 2. Can guide treatment selection
 3. Results may change based on the type of testing performed
- Right drug Right target right test
-



Nieuwe uitvinding nieuwe dilemma's

- Hoe gaan we hier mee om?



Dilemma's

- Kosten/baten (zorgverzekeraar).
- Waar leg je de grens? Op hoeveel maanden levenswinst?
- Waar wordt de immunotherapie gecentraliseerd?
- Wat doe je met de bijvangsten? Je onderzoekt meer dan je nodig hebt.
- Patiënt ziet de uitkomsten staan in zijn EPD, leest het dus als er meerdere mutaties worden gevonden.
- Hoe ga je therapie op maat valideren?
- Hoe meer individueel hoe lastiger een wetenschappelijke studie voor een groep.



NRC 2013

Genetische bijvangst moet gemeld

Medische ethiek // Moeten onderzoekers **alles melden** aan patiënt wat ze vinden in het DNA?

JANDER VOORMOLEN
REDACTEUR BIOLOGIE

UTRECHT. Artsen en genetici die bij DNA-onderzoek van patiënten afwijkingen tegenkomen die de kans op een ernstige ziekte vergroten, zijn „moreel verplicht“ dit aan de patiënt te melden. Dat zegt medisch ethicus Annelien Bredenoord, verbonden aan het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. „Deze opvatting is nog best controversieel. Het is iets waar moleculair biologen en genetici in eerste instantie niet op zaten te wachten. Maar dat begint nu langzaam te veranderen.“

Bredenoord sprak vrijdag op het congres *Wat worden we wijzer van genetisch testen* in Utrecht. Er moeten snel algemene richtlijnen komen voor het terugkoppelen van genetische informatie naar betrokkenen, vindt zij. Nu verschilt het in Nederland per ziekenhuis of en in welke mate dat gebeurt.

Toevallige bevindingen zijn er altijd geweest in de medische praktijk. Bijvoorbeeld bij de patiënt die zich bij de huisarts meldde met hoestklachten en waarbij de arts vervolgens een hartafwijking constateerde. Wat is er nieuw? „Het verschil zit in de omvang en significantie. De uitkomsten van genetisch onderzoek kunnen veel ingrijpende zijn, niet alleen voor de patiënt zelf, maar ook voor zijn of haar familie die immers dezelfde genen kunnen hebben.“

Het gaat om mensen die meedoen aan zogeheten genetische sequencingstudies, waarbij grote delen van het genoom in kaart worden gebracht om te zoeken naar genetische variaties die verband houden met een bepaalde ziekte. Maar terwijl dit onderzoek bijvoorbeeld bedoeld is om een aanleg voor hart- en vaatziekten te vinden, bevat de DNA-informatie ook gegevens over heel andere genvarianten die ziekte kunnen veroorzaken. Zulke ‘bij-

vangsten’ kunnen ook aan het licht komen als iemands DNA gericht wordt gescreend op een bepaalde erfelijke afwijking.

Maar moeten onderzoekers dan alles wat zij vinden melden aan patiënten of proefpersonen? Bredenoord denkt dat daarover het beste voorafgaand aan een genetisch onderzoek afspraken gemaakt kunnen worden. Dat zou kunnen op basis van vooraf bepaalde ‘pakketten’ met mogelijke uitkomsten.

Bredenoord: „Het basispakket zou genetische afwijkingen moeten bevatten die in hoge mate voorispe-

lend zijn voor direct levensbedreigende aandoeningen, als daarvoor tenminste een behandeling bestaat. Denk hierbij aan sommige vormen van kanker.“ In zulke gevallen bespreekt de arts deze bevindingen dus altijd met de betrokkene, behalve bij mensen die vooraf aangaven hierover per se niet geïnformeerd te willen worden.

Daarna wordt het lastiger, want er zijn veel genetische ziekten waarvoor geen genezing bestaat, of die niet direct dodelijk zijn, of die vooral belangrijk kunnen zijn voor mensen met een kinderwens. Dan kan het bijvoorbeeld om het dragerschap van een erfelijke aandoening gaan, zoals taaislijmziekte. Die zouden wat Bredenoord betreft moeten worden opgenomen in ‘keuzepakketten’, die mensen vooraf moeten aankruisen. „En je kunt ook denken aan een pretpakket, waarin bijvoorbeeld de sterk erfelijke eigenschap is opgenomen voor droog of nat oorsmeer.“

EN JE KUNT OOK
DENKEN AAN EEN
PRETPAKKET MET
TEST VOOR DROOG
OF NAT OORSMEER





Wat is de toekomst??

Patient met diagnose kanker



Standaard sequensing bij iedere tumor



Juiste diagnose



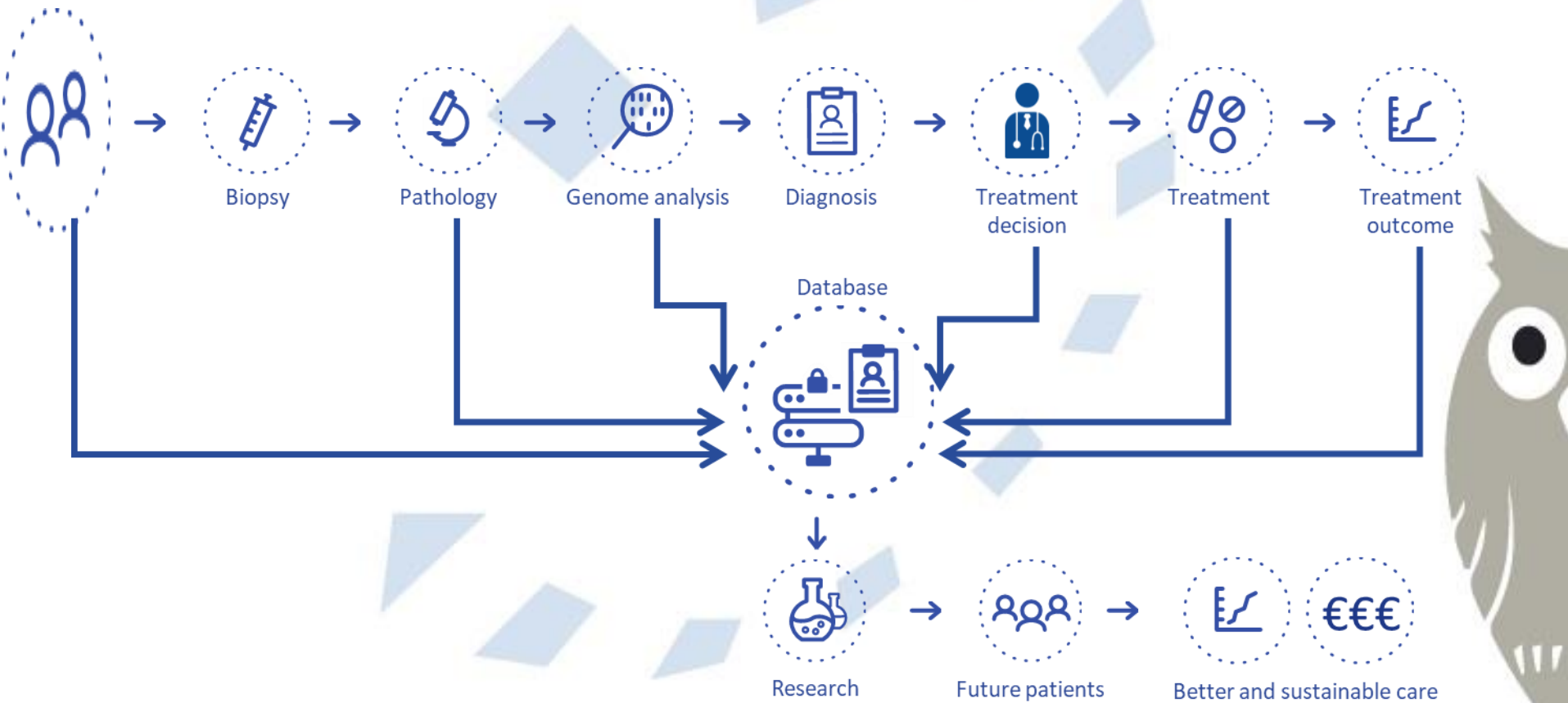
Gevoelig voor medicijn.....



Bepaal behandelstrategie



Whole genome sequencing in de oncologie: naar een lerend zorg systeem



Take home message

Genomics helpt je bij het vinden van
de juiste diagnose en
om therapie op maat te genereren



Bronnen

- **The Hallmarks of Cancer "** [\[1\]](#) is een baanbrekend [\[2\]](#) [\[3\]](#) peer-reviewed artikel gepubliceerd in het tijdschrift Cell in januari 2000 door de kankeronderzoekers [Douglas Hanahan](#) en [Robert Weinberg](#)
- Marianne Keessen Genomics and personolized cancer treatment 2016
- Feedback of Individual Genetic Results to Research Participants: In Favor of a Qualified Disclosure Policy Annelien L. Bredenoord,¹ N. Charlotte Onland-Moret,² and Johannes J.M. Van Delden¹
- *Bron: KWF/SCK Rapport Toegankelijkheid van dure kankergeneesmiddelen*
- Presentatie E.Cuppendirecteur Hardwig Medical Center.
- Pathology > General Pathologie. [Charles Bankhead](#), Senior Associate Editor, Med. May 04, 2018
- *Zorginstituut Nederland, number from 2015*
- *James Chen, Genomics the future of cancer Care ONS 2018*
- *SOURCE: Wall Street Journal, 2011, Personalized Medicine The Path forward*

