

Oncologie

Organoiden als route naar een geïndividualiseerde kankerbehandeling

De belofte van organoïden is enorm. Hoogleraar heelkunde prof. dr. Richard van Hillegersberg bereidt nu onderzoek voor om bij patiënten met maag- en slokdarmkanker op basis van organoïden te kunnen voorspellen of zij wel of niet effect zullen hebben van de neoadjuvante behandeling die nu de standaard is. Als dit succesvol uitpakt, ligt de weg naar een veel meer individuele behandeling open.



Prof. dr. R. van Hillegersberg, hoogleraar heelkunde, UMC Utrecht

Sinds Hans Clevers in 2009 in het Hubrecht Instituut in Utrecht de eerste organoïde produceerde, is de belangstelling voor organoïden wereldwijd enorm gegroeid. "Nederland speelt nog steeds een vooraanstaande rol in het onderzoek hiernaar", vertelt Van Hillegersberg. "Maar er is bijna geen land meer in de westerse wereld dat geen laboratorium heeft dat aan de ontwikkeling van organoïden werkt. Een rechtstreeks gevolg van het feit dat fellows uit allerlei landen bij Hans ervaring hebben opgedaan. Er zijn ook internationale connecties, zoals wij in Utrecht die hebben met het laboratorium in Australië." Van Hillegersberg richt zich in zijn onderzoek naar de toepassing van organoïden specifiek op patiënten met kanker van de slokdarm of maag. "Beslist wel twee verschillende ziekten natuurlijk", zegt hij. "Maar deze patiënten worden doorgaans door hetzelfde team behandeld, wat zeker deels ook wordt verklaard door het feit dat zich tumoren kunnen voordoen in het overgangsgebied tussen slokdarm en maag. Bovendien gaat het in beide gevallen om patiënten die dezelfde standaard neoadjuvante voorbehandeling krijgen van chemotherapie of een combinatie van chemo- en radiotherapie, waarna resectie volgt."

Meer patiëntspecifiek

Het grote probleem met die standaard neoadjuvante voorbehandeling is dat →

Redactioneel

Het individu voorop

De weg naar een persoonlijke, patiëntspecifieke, geïndividualiseerde kankerbehandeling zijn we (terecht) al even ingeslagen. Binnen alle deelgebieden kun je niet om deze 'trend' heen. We openen dit zomer nummer van *MedNet Oncologie* met het artikel 'Organoiden als route naar een geïndividualiseerde kankerbehandeling', waarin prof. Van Hillegersberg deze waanzinnige technologie beschrijft. In dit interview ligt de focus in het bijzonder op organoïden bij maag- en slokdarmkanker, om te komen tot een gerichte voorspelling over de vraag wie wel en niet effect zal ondervinden van de standaard neoadjuvante behandeling.

Ook Sophie Bosma richtte zich op het individu: ze promoveerde op onderzoek naar persoonlijke radiotherapie bij vroeg-stadium mammacarcinoom (pagina 12). "Het zou van grote meerwaarde zijn om de kans op een

lokaal recidief en het effect van radiotherapie voor een individuele patiënt te kunnen voorspellen."

De reden dat ik deze twee onderzoeken er hier specifiek uitlicht, is – naast het feit dat het prachtige onderzoeken betreffen – dat ze een voorbeeld zijn van het individu vooropzetten. Dat interindividuele verschillen belangrijk zijn en de sleutel vormen tot succes. Dit in contrast met het artikel dat we brengen op pagina 10-12: 'Zeggenschap over de toekomst van het werk'. Een artikel waarin jonge artsen de noodklok luiden over het wegcijferen van het individu achter de arts. Dat juist de interindividuele verschillen worden genegeerd. De persoonlijke benadering ontbreekt, schrijven zij. Uit onderzoek van De Jonge Specialist blijkt dat een op de vier jonge specialisten overweegt te stoppen met het vak en een op de zes een burn-out krijgt. Niet omdat ze

de inhoud van het vak niet leuk vinden, maar vanwege de werkdruk en werkcultuur. In dit nummer doen we verslag van twee initiatieven (Zin in Zorg en Stichting De Jonge Dokter) die de schijnwerper op het individu willen richten, door middel van zelfzorg, persoonlijk leiderschap, een veilig leer- en werkklimaat. Onbedoeld sluit dit stuk feilloos aan op het interview dat u vindt op pagina 24, met emeritus-hoogleraar Hans Brölmann. Het onderwerp: openheid na incidenten in de zorg. Een thema dat De Jonge Dokter koos voor het Fouten Festival. Het bleek voer voor inspiratie.

Kortom, dit zomernummer is er één waarin het individu centraal staat: zowel patiënt, als dokter. Dat is nog eens een collectief doel.

Marloes Vreeburg, redactie MedNet Oncologie/Hematologie

Late immuungerelateerde bijwerkingen PD-1-remmers bij melanoom **3**

Nieuwe behandeloptie voor gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker **4**



BVO ovariumcarcinoom in het VK niet tot minder sterfte **5**



Samenwerken voor optimale moleculaire diagnostiek bij NSCLC **8**



Adjuvant nivolumab vs. placebo bij spierinvasief urotheelcarcinoom **9**



Jonge dokters: Zeggenschap over de toekomst van het werk **10**

Persoonlijke radiotherapie bij vroeg-stadium mammacarcinoom **12**

KRAS: veelvoorkomende mutatie eindelijk aan te pakken **14**



Wetenschappelijke adviesraad

A. Beeker, hemato-oncoloog, Spaarne Gasthuis, prof. dr. R. van Hillegersberg, hoogleraar chirurgische oncologie, UMC Utrecht, dr. J.R. Kroep, internist-oncoloog, LUMC, prof. dr. L. Mussiger, gynaecologisch oncoloog, Radboudumc, dr. J.M. Smit, longarts, Rijnstate, B. Ta, radiotherapeut-oncoloog, MAASTRO, prof. dr. C.M. Zwaan, kinderarts hemato-oncoloog, Prinses Máxima centrum

Aan dit nummer werkten mee

Drs. M. Bedaf, dr. S. Claessens, drs. D. Dresden, dr. D. de Veld, drs. T. van Venrooij, drs. K. Vermeer, drs. F. van Wijck

Redactie

Springer Healthcare
Drs. M.J. Vreeburg
Postbus 246
3990 GA Houten
Telefoonnummer 030-6383695
info@mednet.nl

Uitgever en advertenties

Springer Healthcare
Annette Adriaanse, afdeling Traffic
Telefoonnummer 030-6383712 / 030-6383874
E-mail traffic@bsnl.nl

Abonnementen

Voor Nederland en België aanmelden via de uitgever:
€ 99,00 en € 109,00 per jaar, excl. 9% BTW

Adreswijzigingen

Tel. 035-6955355,
nl.onekey@iqvia.com

Opmaak

Pre Press Media Groep

Drukker

Wilco BV.

MedNet Oncologie is een multimediaal concept dat de specialist en andere geïnteresseerden middels vak- en congresnieuws snel op de hoogte brengt van belangrijke ontwikkelingen binnen het vakgebied. MedNet Oncologie biedt u wekelijks nieuws, congres e-nieuwsbrieven, video-updates en de krant MedNet Oncologie. Via een gedrukte krant en op digitale wijze via onze app voor de smartphone/tablet en een e-nieuwsbrief bent u snel bij. De krant MedNet Oncologie verschijnt zes maal per jaar en wordt kosteloos toegezonden aan oncologen, artsen in opleiding tot oncoloog, andere specialisten betrokken bij de behandeling van kanker en ziekenhuisapothekers.

Disclaimer

MedNet Oncologie bestaat grotendeels uit bijdragen van wetenschapsjournalisten. Noch de redactie, noch de wetenschappelijke adviesraad, noch de uitgever van MedNet Oncologie kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze uitgave. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en de mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder. Interviews of artikelen binnen rubrieken als korte berichten, congresnieuws en referaten kunnen tot stand komen met een educationeel grant van een farmaceutisch bedrijf. Indien dit het geval is, wordt het expliciet vermeld. Artsen die informatie uit de artikelen in de praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortkomen uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.

Transparantie

Om transparantie te bieden in eventueel conflicterende belangen verwijzen wij naar www.transparantieregister.nl

Copyright

©2021, Springer Healthcare
Overname van tekst of foto's uit MedNet Oncologie of gedeelten daarvan, is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

die zeer belastend is voor de patiënt maar lang niet altijd succesvol. “De tumoren zijn biologisch zo divers”, vertelt Van Hillegersberg. “20% reageert er dermate positief op dat vervolgens nauwelijks nog tumorweefsel te detecteren is en dus wellicht opereren in een aantal gevallen niet meer nodig is. Daar tegenover staat 20% die helemaal geen effect heeft van de neoadjuvante behandeling, en dus alleen maar de nadelen ondervindt van de bijwerkingen ervan. En daar tussenin zit de grote groep van 60% die er ten dele effect van heeft. Maar die is door de neoadjuvante behandeling wel in een slechtere conditie op het moment van operatie. Wellicht zou die groep veel beter geholpen zijn met een *targeted treatment*. Kortom, de behandeling zou veel meer patiëntspecifiek moeten zijn.”

ORGANOIDS-trial

Om deze reden treft Van Hillegersberg nu de voorbereidingen voor wat de ORGANOIDS-trial moet gaan worden. Hij legt uit: “De laatste vier jaar hebben we werk gemaakt van het verzamelen van weefsel van patiënten met slokdarm- en maagkanker, in de hoop dat we – door daarvan organoïden te kweken – tot gerichte voorspelling kunnen komen over de vraag wie van hen wel en niet effect zal ondervinden van die standaard neoadjuvante behandeling. We hebben eerder al geprobeerd deze patiënten in genetische groepen te verdelen, maar dat werkt bij deze twee kankertypen niet omdat deze tumoren enorm heterogeen zijn in hun genetische afwijkingen. Sequencing biedt evenmin de gewenste informatie en liquid biopsie is veel te weinig specifiek. Dat is bij deze kankertypen meer geschikt om de tumorreactie op de behandeling te monitoren.”

Veelbelovend

Het bovenstaande klinkt een beetje of onderzoek op basis van organoïden een *last resort* is om voorspellende informatie te krijgen over de succeskans van de neoadjuvante behande-

ling bij slokdarm- of maagkanker. “Op basis van de huidige stand van de wetenschap is dat ook wel zo”, erkent Van Hillegersberg. “Tegelijkertijd weten we uit onderzoek op het gebied van colorectale en hoofd-halskanker dat organoïden enorm veelbelovend zijn. Onderzoeken daarmee in het laboratorium van Hans Clevers laten een heel mooie correlatie zien tussen hoe de tumor in de kliniek en in het laboratorium reageert.” De eerste stap die moest worden gezet, was op gestandaardiseerde manier produceren van organoïden. “Dat is nu na vier jaar tot op zekere hoogte gelukt”, vertelt Van Hillegersberg. “We kunnen ze met 60% zekerheid produceren. Alleen hebben ze vervolgens wel drie weken de tijd nodig om ze te laten groeien, en zo lang wil je een patiënt na de diagnose niet laten wachten met het begin van de behandeling. Daarom is het zo waardevol dat we gebruik kunnen maken van de vooraanstaande positie van het Hubrecht Instituut op dit gebied, want dat krijgt als eerste de beschikking over een nieuw apparaat dat die groei tijd verkort tot een week. We zetten nu dus in op toepassing daarvan.”



“Soms wordt onderschat hoe moeilijk het is om tot succes te komen”

Vervolgstep

Tests met organoïden die zijn geproduceerd op basis van weefsel van tien patiënten laten een veelbelovend resultaat zien. “Maar dat patiëntenaantal is natuurlijk heel gering”, zegt Van Hillegersberg. “Vandaar dat we nu de volgende stap willen zetten, naar een onderzoek op grotere schaal. We schatten in dat we zo’n 80 patiënten moeten includeren in een onderzoek om tot een goede verdeling te komen over de patiënten die veel, geen of deels effect hebben van de neoadjuvante behandeling. Het onderzoek moet nog worden opgezet en de financiering ervoor, bijvoorbeeld via het fonds van KWF Kankerbestrijding, moet nog worden geregeld. Als we ervan uitgaan dat we één patiënt per week kunnen includeren, moeten we binnen twee jaar aan het vereiste

heel goed. Kijk bijvoorbeeld naar cystische fibrose, waar het al wordt toegepast in de klinische praktijk. Maar ik denk dat het op termijn in principe ook voor alle vormen van kanker toepasbaar moet kunnen zijn.” Wel wordt soms onderschat hoe moeilijk het is om tot succes te komen, stelt Van Hillegersberg. “Een organoïd moet wel representatief zijn voor de tumor”, zegt hij. “Je moet kunnen valideren dat je het correcte stukje weefsel laat groeien. Wat dat betreft is dat nieuwe apparaat dat het Hubrecht Instituut nu tot zijn beschikking heeft heel belangrijk, want daarmee kunnen we volstaan met minder cellen om tot een bruikbaar organoïd te komen en het stelt ons bovendien in staat om veel meer gestandaardiseerd te kweken. Als we van hieruit de lijn doortrekken naar wat dit op termijn kan gaan betekenen voor de behandeling van kanker, zullen de gevolgen echt heel groot zijn. Het betekent dat we echt de stap kunnen zetten naar geïndividualiseerde behandeling. Minder toxiciteit dus. En in een aantal gevallen ook een kortere behandeling. Enerzijds omdat we de neoadjuvante behandeling niet meer zullen aanbieden aan patiënten bij wie we kunnen aantonen dat dit geen effect heeft. Anderzijds dat het bij een groep patiënten wellicht niet meer nodig zal zijn te opereren, omdat die behandeling juist al zoveel effect heeft. Echt revolutionair.”

Biobank opzetten

Maar zover is het dus nog lang niet, zegt Van Hillegersberg er direct bij. Veel onderzoek is nog nodig. En op dit moment is de farmaceutische industrie ook nog niet betrokken. “Belangstelling van die zijde is er zeker. Kunnen werken met organoïden zou immers betekenen dat ze trials kan doen zonder daarvoor grote groepen patiënten nodig te hebben. Maar dat is echt een vervolgstap. De eerste stap nu is het opzetten van een biobank. Daar zijn we nu mee bezig en daar zitten aardig wat logistieke uitdagingen aan. In de Utrechtse regio zijn wij het ziekenhuis dat de patiënten met maag- en slokdarmkanker behandelt, maar de diagnose wordt ook in omliggende ziekenhuizen gesteld. Ook die moeten dus in staat zijn een biopst af te nemen en in te vriezen. We zitten echt nog in de experimentele fase.”

Drs. F. van Wijck, wetenschapsjournalist