



Whole Genome Sequencing (WGS):

*Wat is er mogelijk in de diagnostiek,
en wat willen AYA's zelf?*

SPACE4AYA CONGRES, 15 MEI 2024





Introductie



Jeffrey van Putten
Arts-onderzoeker/PhD-kandidaat Hartwig
Gastonderzoeker NKI-AVL



Lina Lankhorst
PhD-kandidaat NKI-AVL





Vooraf...

DNA?

WGS?


GENAYA?

GEN-impact-AYA?



Inhoud

- Waarom een compleet DNA-profiel van de tumor als diagnostiek?
- Wat is GENAYA, en hoe helpt het AYA-patiënten nu en in de toekomst?
- Wat willen AYA's zelf? Over GEN-impact-AYA



Waarom een compleet DNA-profiel van de tumor als diagnostiek?



DNA en het genoom



±6 miljard 'letters' in ketens

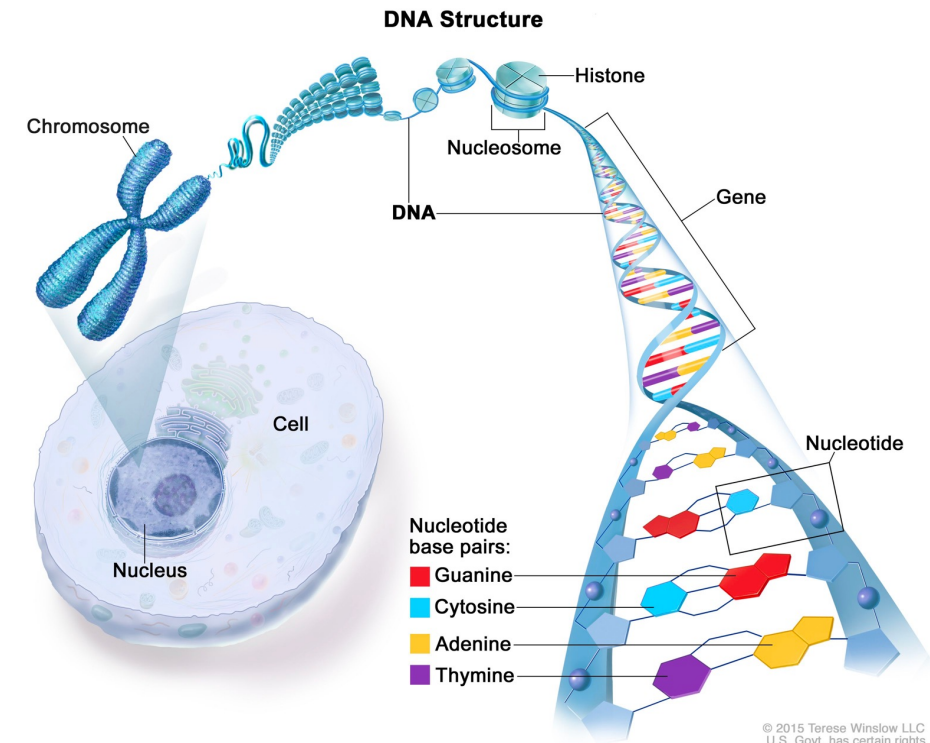
Delen zijn code (genoom); gen > eiwit met specifieke functie

1 genkopie van vader en 1 van moeder

Spontane fouten, erfelijke aanleg, of factoren van buitenaf (uv, roken, virussen, etc)

Mutaties, duplicaties/verlies, fusies

Reparatiemechanisme uitgeschakeld, teveel fouten om nog te kunnen herstellen > celdeling > kanker





Waarom moleculaire diagnostiek?



Veel verschillende technieken (van klein aantal genen tot heel groot)

- Behandeling op maat:
 - Vinden DNA 'targets' voor mogelijke extra behandelopties
 - Standaardbehandeling (vergoede zorg)
 - Studiebehandeling
 - Beter voorspellen van behandelrespons
 - Non-responders
- Oplossen van moeilijke diagnoses (zoals primaire tumor onbekend)
- Wetenschappelijk onderzoek naar kanker
- Kiembaandiagnostiek en farmacogenetica



Voorbeeld: DNA-targets vinden



Mogelijkheden voor DNA-testen worden groter:

- 'Panels' van genen (50 of 500 genen)
- *Whole Genome Sequencing* (WGS; bekijkt complete code en alle typen DNA-veranderingen, waar anders meerdere paneltesten voor nodig zijn)

Meer medicijnen beschikbaar gericht op DNA-biomarkers (i.p.v. of samen met standaardbehandeling met chemotherapie of immunotherapie)

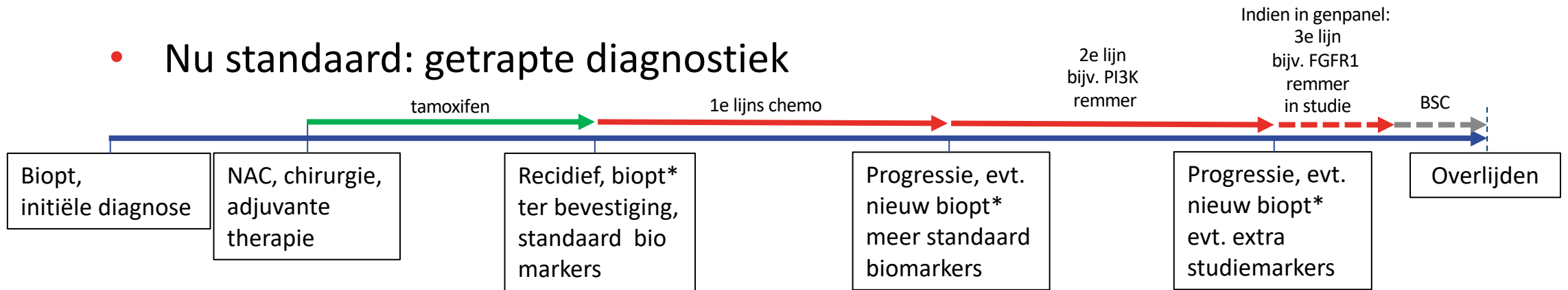
Moment van diagnostiek inzetten is belangrijk voor behandeling



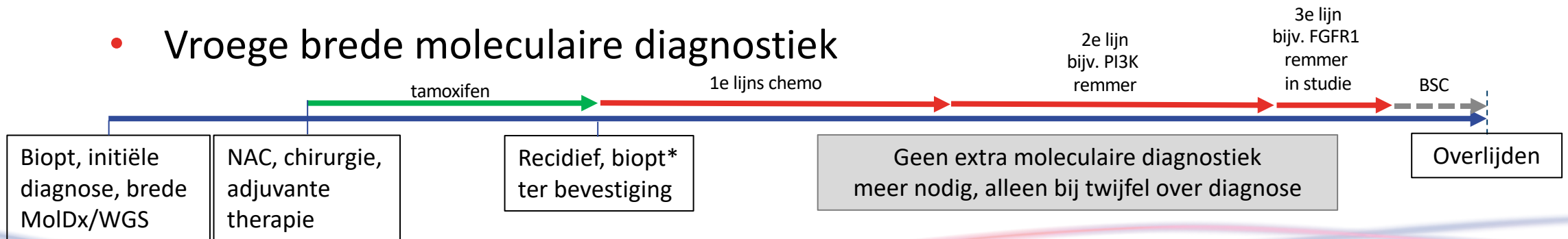
Wanneer wordt diagnostiek ingezet?

- Bijvoorbeeld bij hormoonreceptor positieve borstkanker met 1 standaardzorg genmutatie (bijv. PIK3CA) en 1 mogelijke studiemarker (bijv. FGFR1 amp in studie)

- Nu standaard: getrapte diagnostiek



- Vroege brede moleculaire diagnostiek



* Elk biot is een invasieve procedure met mogelijke risico's voor de patiënt



Voorbeeld: non-responders



Onderzoeken of er voorspellers zijn waarom groepen patiënten niet optimaal reageren op sommige (dure) geneesmiddelen

Bijvoorbeeld onderzocht in immuuntherapie bij longkanker:

- STK11, KEAP1, EGFR mutaties hebben associatie met slechtere overleving, vooral bij een laag aantal mutaties in de tumor
- Meer onderzoek nodig of je daarmee de behandeling beter niet kunt geven

Informatief voor zorgverbetering en doelmatig inzetten van behandelingen



Wat is Whole Genome Sequencing?

Alle DNA-veranderingen van de tumor bekeken in één veelzijdige test:

- Behandelingen op maat
- Oplossen moeilijke diagnoses
- Farmacogenetica
- (Kiembaandiagnostiek)
- I.t.t. panels flexibel uit te breiden bij nieuwe ontwikkelingen of relevante genen o.b.v. onderzoeksresultaten

WGS voor het GENAYA-project en verscheidene wetenschappelijke studies in Nederland wordt verricht door Hartwig Medical Foundation



Over Hartwig Medical Foundation

Oprichting 2015, financiering door filantropie, geen winstoogmerk

Medewerkers

- NL 45
- AUS 8
- CAN 4
- Spanje 2



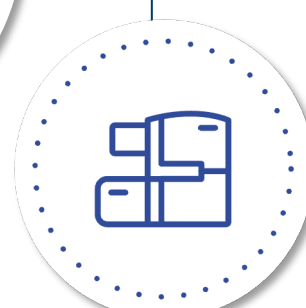
Onafhankelijke stichting,
Science Park Amsterdam,
ISO17025, ISO 27001 en
CE IVD in voorbereiding



Samenwerking met nationale
zorg- en researchinstellingen:
CPCT, KWF, NFU, PALGA,
PMC, NKI, IKNL, HUB
organoids, Oncode Institute



State-of-the-art Whole
Genome Sequencing
platform en infrastructuur
voor data-analyse





Lerend zorgsysteem cyclus

*Verrijking genomische informatie
met real world data*



Behandeling /
klinische trial



Moleculair
Tumor
Board



WGS-rapport



**Whole
Genome
Sequencing**



Databank



Toestemming
patiënt



Onderzoek



Toekomstige
patiënten

Verbetering zorg door onderzoek

Hartwig Medical OncoAct

Hartwig Medical Database



Hoe werkt Whole Genome Sequencing?



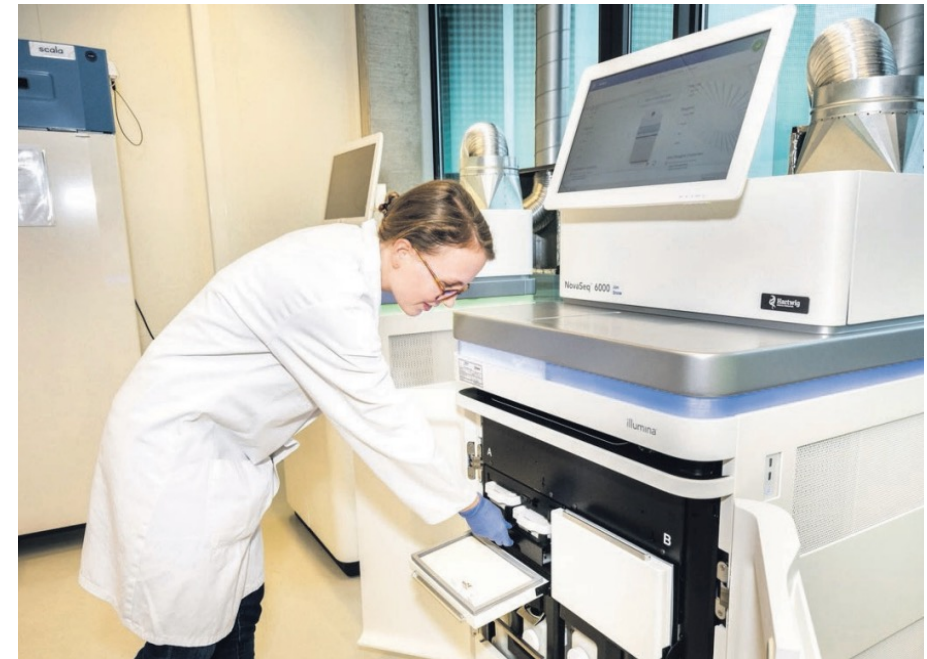
Nodig: tumorweefsel (op ijs), buisje bloed

Vermeerderen, opknippen, labelen, hele DNA-volgorde aflezen

Computerprogramma's ontwikkeld die relevante delen herkennen en rapporteren

Rapportage in 7-10 werkdagen

WGS is voor nu soms nog duurder dan meerdere panels, soms al niet meer (veranderend veld)



**Wat is GENAYA, en hoe helpt
het patiënten nu en in de toekomst?**



Waarom zijn AYA's anders?

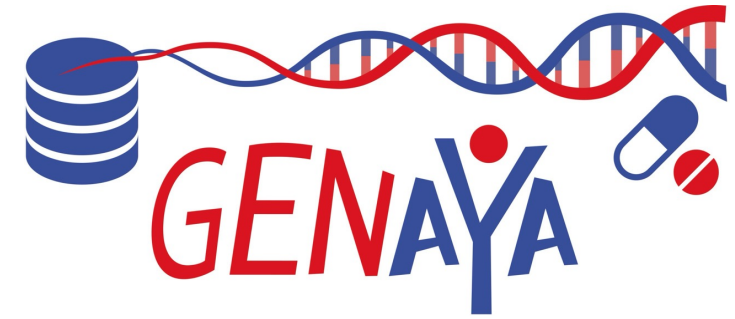
We weten het nog niet precies, maar...

AYA's zijn een unieke groep patiënten:

- Kanker van kinderleeftijd, van oudere volwassen leeftijd, én leeftijd specifieke soorten
- Overleving sommige kankers minder verbeterd dan kinderen en oudere volwassenen
- Vermoedelijk andere biologische oorzaak op deze leeftijd
- Geen eigen behandelprotocollen voor AYA's



Wat is GENAYA?



Project met 2 doelen:

- Kosteloos beschikbaar maken van WGS als onderdeel van standaard diagnostiek voor 1.000 AYA-patiënten, voor het **vinden van behandelingen op maat**
- Indien toestemming: genetische data verzamelen, opnemen in de Hartwig database en koppelen aan klinische databanken voor **toekomstig onderzoek naar AYA's met kanker**

Looptijd: 4 jaar, gerekend vanaf april 2022

Gefinancierd door KWF Kankerbestrijding en Stichting Fight cancer



Wie kunnen er meedoen?

Een patiënt van 18 t/m 39 jaar op het moment van **eerste diagnose** van kanker, met:

- 1. Uitgezaaide kanker (m.u.v. zaadbalkanker vóór een eerste antikanker behandeling), of***
- 2. Teruggekeerde uitgezaaide zaadbalkanker, teruggekeerd Hodgkin of Non-Hodgkin lymfoom (na eerste behandeling), of***
- 3. Primaire of lokale tumor met een slechte 5-jaarsoverleving (<60%)***

Deelnemen kan ook als de patiënt ouder is en dan een uiting heeft van die eerste kanker, zolang de eerste kanker maar binnen de AYA-leeftijd is ontstaan



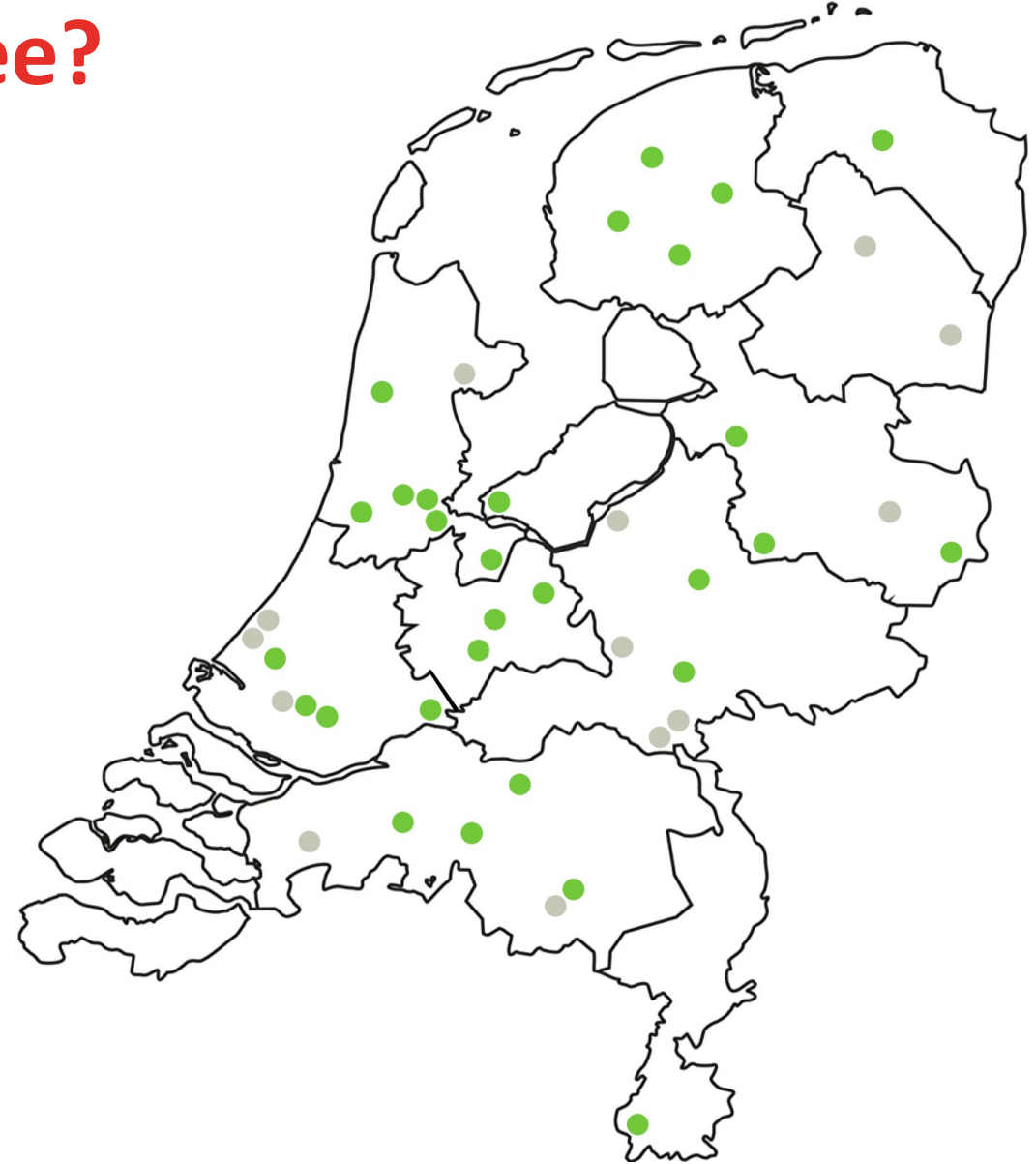
Welke ziekenhuizen doen mee?

Al 29 ziekenhuizen kunnen WGS aanvragen voor AYA-patiënten in het kader van GENAYA

In totaal met 42 ziekenhuizen in gesprek, verspreid door heel Nederland:

- *AYA-expertisecentra*
- *Ziekenhuizen die AYA-zorg leveren*
- *Andere ziekenhuizen die enthousiast zijn om aandacht te geven aan AYA's en/of moleculaire diagnostiek*

Bijna 300 patiënten aangemeld, voor 85% is de test gelukt





Wat vinden we tot nu toe?

Borstkanker 25%, kanker van weke delen 13%, dikkedarmkanker 11%

±2/3 heeft een DNA-afwijking in de tumor waar mogelijk een gerichte behandeling voor beschikbaar is

Koppeling met klinische databanken nodig voor behandelgegevens

98% van de patiënten geeft toestemming om data op te slaan en te koppelen voor toekomstig onderzoek



Wat voor onderzoek wordt mogelijk?

Voor de hele leeftijdsgroep, bijvoorbeeld:

- Zie je bij AYA's meer of minder, of andere DNA-veranderingen dan bij kinderen of oudere volwassenen?
- Hoe groot is de rol van erfelijke DNA-mutaties in deze groep, en is die voor de hele AYA-leeftijd even groot?

Voor specifieke tumortypes, bijvoorbeeld:

- Zie je bij AYA's meer of minder DNA-veranderingen waar je gerichte medicatie voor kunt geven? En hoe reageren ze hierop?

**Test je kennis: Wat weet jij nu van
Whole Genome Sequencing?**

