

Resistentie zichtbaar in bloed?

Chemotherapie heeft helaas vaak niet een blijvend effect. Dat komt doordat een deel van de kankercellen resistent is en daardoor de behandeling overleeft en weer gaat groeien. De opeenstapeling van mutaties die ontstaat in kankercellen, omdat die hun DNA niet tijdig en afdoende kunnen repareren (hoofdstuk 11), is daarvan de oorzaak. Dat zijn willekeurige mutaties waarvan de meeste geen effect hebben, maar tussen de vele kankercellen zijn er altijd wel een paar waarin toevallig mutaties zijn ontstaan die resistentie veroorzaken. Dat geldt niet alleen voor de huidige meer algemene chemotherapie maar ook voor de hoop voor de toekomst: de “persoonlijke therapie” (hoofdstuk 49), die is gebaseerd op de specifieke eigenschappen van de tumor van de individuele patiënt. Een voorbeeld is het RAF-gen in melanomen. Ongeveer de helft van de melanoompatiënten heeft een RAF-mutatie in de tumor en wordt behandeld met een remmer van het RAF-eiwit dat door de mutatie geactiveerd is, met aanvankelijk een spectaculair effect (hoofdstuk 19). Helaas ontstaat ook hierbij resistentie, die door verschillende mutaties kan worden veroorzaakt. Een voorbeeld is het eiwit MEK dat normaal door RAF wordt gestimuleerd. Door een mutatie wordt MEK permanent actief, zodat de stimulatie door RAF niet meer nodig is en de RAF-remmer dus niet meer werkzaam (hoofdstuk 19). Meestal is een klein aantal resistente cellen al aanwezig als met de behandeling wordt begonnen. Omdat er ook een MEK-remmer beschikbaar is, zou je meteen een combinatie van een RAF- en een MEK-remmer kunnen geven om dat kleine aantal cellen ook gelijk aan te pakken en hun uitgroei te voorkomen. Vanwege de bijwerkingen en de kosten is dat echter alleen verantwoord als je zeker weet dat een MEK-mutatie werkelijk de oorzaak van de resistentie is. Voor de tumor van een individuele patiënt is dat allerm minst zeker, omdat er immers ook andere mutaties zijn die voor resistentie kunnen zorgen.

Je zou dus graag vooraf willen weten welke resistentie-veroorzakende mutaties al in de tumor aanwezig zijn. Dat is echter heel moeilijk vast te stellen, omdat aanvankelijk slechts een klein percentage van de cellen resistent is, en de mutatie dus vaak niet wordt gezien als het DNA van de gehele tumor wordt gelezen. Ook een probleem is dat de resistente cellen niet verspreid in de tumor zitten. De nakomelingen van de eerste resistente cel, die allemaal de mutatie hebben geërfd en dus ook resistent zijn, zitten namelijk in het gebied om die eerste cel heen. Bij het nemen van een monster voor DNA-analyse wordt een naald in de tumor gestoken die dat gebied vaak niet zal raken, en dan ontdek je de resistentie dus niet. Dit is inderdaad vastgesteld door monsters te nemen uit alle hoeken van een tumor waarbij op verschillende plekken andere mutaties werden aangetroffen. Dus zelfs als het percentage resistente cellen niet eens erg klein is, kunnen ze gemakkelijk worden gemist, omdat het monster niet representatief is voor de hele tumor.

Voor dit probleem lijkt nu een oplossing te zijn gevonden, op een onverwachte en tamelijk spectaculaire manier. Als cellen dood gaan, komt hun DNA vrij en dat blijkt voor een deel terecht te komen in het bloed. Het is niet veel en het blijft ook niet langer dan een uur aanwezig, omdat het wordt opgenomen in de lever en daar wordt afgebroken. Met de huidige buitengewoon gevoelige technieken (hoofdstuk 49) is dat kleine beetje echter meer dan genoeg om de volgorde van de letters in het DNA te lezen. Het is zelfs mogelijk om mutaties te vinden die maar in een klein deel van het DNA voorkomen. Daarvoor wordt het bewuste fragment honderd tot duizend keer gelezen. Vergelijk het met een bepaalde zin waarin een spelfout zit in een deel van de exemplaren van een boek. Als je die zin in duizend exemplaren leest, en tien keer de spelfout aantreft, dan zit de fout dus kennelijk in $10/1000 = 1\%$ van de boeken. Als je DNA leest uit het bloed van een patiënt met een RAF-mutatie die in alle tumorcellen zit, en je vindt die mutatie in 50%, dan weet je dat 50% van het DNA in het bloed uit de tumor afkomstig is, en de rest uit gewone niet-kankercellen. Als je vervolgens in 2% van het

totale DNA een MEK-mutatie vindt, dan weet je dat die aanwezig is in 4% van het tumor-DNA en dat dus 4% van de tumorcellen deze mutatie heeft.

In bloed-DNA van verschillende patiënten werd een hele serie van dit soort mutaties gevonden, en bij herhaling van de test na behandeling nam het percentage van bepaalde mutaties toe, kennelijk doordat cellen met die mutatie minder last hadden van de therapie en dus resistent waren. Dat lijkt tegenstrijdig, omdat het dus gaat om cellen die overleven maar toch dood gaan, want anders zat hun DNA niet in het bloed! In een tumor gaan echter om allerlei redenen grote aantal cellen dood, los van het effect van de behandeling. Een tumor groeit alleen maar omdat er meer cellen bijkomen dan doodgaan! Overigens moet je daarom de test niet kort na het begin van de behandeling doen, want dan zie je natuurlijk vooral het DNA van de cellen die net gedood zijn door de therapie! Als bij zo'n test een MEK-mutatie wordt aangetroffen, kan gelijk een MEK-remmer aan de cocktail van geneesmiddelen worden toegevoegd. Er zijn verschillende mutaties die voor resistentie kunnen zorgen, maar hun aantal is waarschijnlijk ook weer niet al te groot. Zodra ze allemaal in kaart zijn gebracht, kan er gericht op hun aanwezigheid worden getest. Het is namelijk mogelijk om selectief alleen de fragmenten te lezen waarin deze mutaties kunnen voorkomen, en niet de rest van de drie miljard letters in ons DNA, en zo'n test is zelfs relatief simpel en goedkoop. Naarmate meer geneesmiddelen beschikbaar komen die specifiek gericht zijn op de resistent-makende mutaties, zal het effect van de therapie steeds groter worden omdat de resistente cellen tijdig worden aangepakt.

Het nemen van monsters uit de tumor is niet meer nodig. Afnemen van een beetje bloed volstaat, en het monster is representatief omdat cellen doodgaan in alle delen van de tumor. Sterker nog: het DNA is ook representatief voor de uitzaaiingen. En dat is buitengewoon belangrijk omdat chemotherapie vooral nodig is voor het aanpakken van uitzaaiingen, omdat de oorspronkelijke tumor, in b.v. borst of darm, door chirurgie en bestraling al vaak volledig genezen kan worden. Uiteraard is dit alles nog in een experimenteel stadium en het zal nog wel enige tijd duren voordat dit routine is geworden in alle ziekenhuizen. De voordelen zijn echter duidelijk en de kosten niet hoog, dus deze techniek zal naar verwachting een grote bijdrage gaan leveren aan een vergroting van het effect van zowel de persoonlijke therapie als de meer algemene standaard chemotherapie.