

DNA-test verbetert

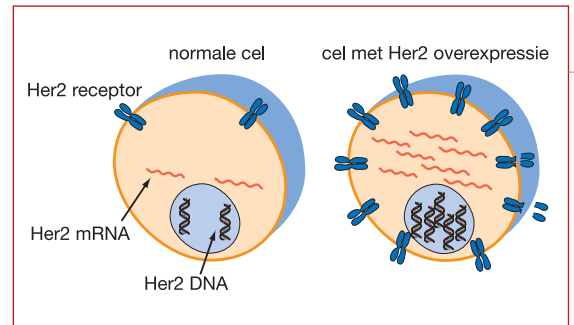
Het beschikbaar komen van moleculaire detectie-technieken heeft opsporing en karakterisering van tumoren gemakkelijker, sneller en betrouwbaarder gemaakt. Met gelabelde DNA-probes is het bijvoorbeeld mogelijk om specifieke vormen van borstkanker en blaaskanker aan te tonen. Dit biedt een veelbelovende diagnostische ondersteuning bij het kiezen van de juiste en beste therapie.

Het antitumormiddel Herceptin® blijkt goed te werken bij patiënten met een zogenaamde Her2-positieve borstkanker. Vrouwen die lijden aan deze vrij agressieve vorm van borstkanker produceren een overmaat van het eiwit Her2. Behandeling met Herceptin® (werkzame stof trastuzumab) is echter erg duur en alleen zinvol als er inderdaad sprake is van een Her2-overproductie. Dit eiwit is een humane epidermale groeifactorreceptor en in combinatie met specifieke groeifactoren regelt het de celdeling en weefselgroei. Her2-positieve borstkankercellen produceren abnormaal veel van dit eiwit waardoor een ongebreidelde celgroei ontstaat. Bij slechts 15 tot 25 procent van vrouwen met borstkanker blijkt een overmaat aan Her2-receptoren op het oppervlak van de tumorcellen de oorzaak van de kanker. De verhoogde groeisnelheid is sterk te verlagen door behandeling met het monoklonale antilichaam trastuzumab dat aan de Her2-receptor bindt en zo de invloed van de groeifactoren ver-

mindert. Omdat de kosten voor de trastuzumabtherapie hoog zijn, is voorselectie van patiënten erg belangrijk. Een nieuwe test gebaseerd op detectie van een bepaalde DNA sequentie maakt een veel nauwkeuriger selectie mogelijk dan de klassieke test op basis van immunohistochemische kleuring.

Her2-status

Immunohistochemie (IHC) is tot nog toe de meest gebruikte techniek voor het vaststellen van de Her2-status. Bij deze test wordt een geprepareerd stukje tumorweefsel, een biopt, behandeld met een antilichaam gericht tegen het Her2-eiwit. Reactie tussen antilichaam en eiwit wordt zichtbaar gemaakt door kleuring. Hoe meer Her2 aanwezig is, hoe sterker de kleuring. De mate van kleuring wordt aangegeven met een score van 0, 1+, 2+ of 3. Een score van 0 of 1+ geldt als negatief waarbij de patiënt niet in aanmerking komt voor de behandeling met Herceptin®. Een score van 3+ geldt als indicatie voor de antitumor therapie. "De methode is relatief



goedkoop," zegt dr. Adriaan van den Brule, moleculair bioloog van de PAMM laboratoria te Eindhoven/Veldhoven, "maar de interpretatie van positief en negatief in het overgangsgedrag (2+) is vaak moeilijk en er kunnen onderlinge interpretatieverschillen tussen onderzoekers zijn."

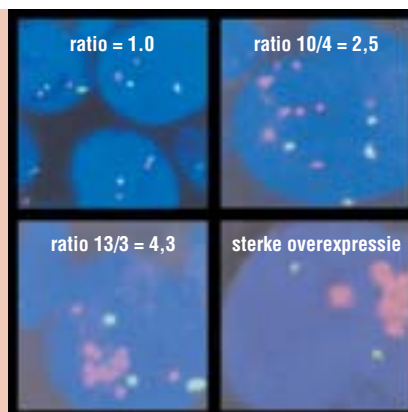
Met een recent ontwikkelde moleculaire test die gebruik maakt van de zogenaamde FISH-techniek (fluorescentie-in-situ-hybridisatie) wordt DNA gedetecteerd. De resultaten van deze test zijn eenvoudiger en objectiever te interpreteren. Evenals bij de immunotest wordt gebruik gemaakt van een

DNA-test voorspelt of dure therapie zinvol is

geprepareerd stukje tumorweefsel. Het gen dat codeert voor Her2 is gelokaliseerd op chromosoom 17 en voor detectie van Her2-DNA worden twee verschillende DNA-probes gebruikt. Een groen oplichtende probe voor het zichtbaar maken van chromosoom 17 en een roze oplichtende probe voor het aantonen van het Her2-gen. Beide probes zijn nodig om uit de ratio Her2/Chrom17, ofwel relatieve genamplificatie van Her2, vast te stellen. Van een 60-tal celkernen wordt het aantal groene en roze oplichtende punten geteld. Is de verhouding tussen het aantal roze puntjes en groene puntjes meer dan 2.0 dan spreekt men van overexpressie (FISH+). "Een van de voordelen van deze test is dat er een interne controle is (Chrom 17 probe) die aangeeft of de kleuring goed is uit-

Cellen tellen

De bepaling resulteert in groene en roze signalen. Groen maakt chromosoom 17 zichtbaar (het chromosoom waarop het her2-gen is gelokaliseerd) en roze maakt het gen zelf zichtbaar. De ratio Her2/chrom17, ofwel het aantal roze oplichtende puntjes gedeeld door het aantal groen oplichtende puntjes, wordt bepaald. Bij een ratio groter dan 2.0 is er sprake van overexpressie van het Her2-gen.



diagnostiek bij kanker

Overexpressie van het Her2-gen leidt tot overmaat aan Her2-receptoren op het oppervlak van borstcellen. Hierdoor vindt ongecontroleerde celgroei plaats, waardoor een tumor ontstaat

gevoerd," zegt Van den Brule. "Door het tellen van het aantal amplificaties ten opzichte van het aantal chromosomen kunnen we uitsluiten dat amplificatie het gevolg is van polysomie ofwel het aanwezig zijn van meerdere kopieën van het chromosoom."

Zeker weten

De resultaten van de klassieke IHC-test zijn vergeleken met die van de FISH-techniek door het tumorweefsel van ruim vijfhonderd patiënten te onderzoeken met beide tests. De uitslag van de IHC-test was bij ongeveer negentig patiënten 2+, een score die de arts voor de onzekere keuze stelt tussen wel of geen behandeling. De DNA-test biedt veel meer zekerheid. Bij driekwart van de negentig patiënten was de uitslag negatief en slechts een kwart scoorde positief. Op grond van de IHC-score zouden mogelijk alle negentig patiënten zijn geselecteerd voor een Herceptin® therapie terwijl de DNA-test voorspelt dat de therapie alleen zinvol is bij een kwart van de groep. Ook bij een

IHC-score van 3+ onder bijna 200 patiënten blijkt 10% vals positief waardoor er nog eens zo'n twintig vrouwen de behandeling zouden krijgen zonder dat die effect zou hebben, omdat er geen sprake is van een Her2-positieve tumor. "De resultaten van dit onderzoek zijn eenvoudig en eenduidig," vindt Van den Brule. "De DNA-test is wel duur en daarom gebruiken wij de relatief goedkope IHC als eerste selectie criterium. Bij een score van 2+ schakelen we de DNA-test in om te bepalen of we al dan niet te maken hebben met een Her2-positieve tumor."

Blaaskanker

Elk jaar wordt in Nederland bij ongeveer 3500 mannen en 900 vrouwen blaaskanker vastgesteld. Blaaskanker is bij mannen na prostaat-, long- en darmkanker de vierde meest gediagnosticeerde vorm van kanker. De prognose is sterk afhankelijk van de mate van ingroei (invasieve of niet-invasieve tumor) en de kwaadaardigheid (laaggradig of hooggradig). Regelmatige controle is daarom erg belangrijk. Niet alleen om de aanwezigheid van de tumor vast te stellen maar ook om de ernst te bepalen.

De huidige standaardcontrole bestaat uit urethrocystoscopie (UCS) in combinatie met urinecytologie. UCS is een methode waarbij een camera via de plasbuis in de blaas wordt gebracht om de binnenkant van de blaas te bekijken. Hiermee zijn de meeste, maar niet alle, blaastumoren aan te tonen. Maar de methode is duur en nogal belastend voor de patiënt. Met urinecytologie worden cellen uit de urine onderzocht en blaaskanker wordt vastgesteld op soort, aantal en vorm van de cellen. Het is een zeer specifieke test en levert nauwelijks vals-positieve resultaten,

Inzicht in klinisch verloop tumor

maar laaggradige, niet-invasieve tumoren worden nogal eens gemist. Er wordt veel onderzoek gedaan naar gevoelige en patiëntvriendelijke tests bijvoorbeeld urinetests waarin specifieke markers kunnen worden gemeten. Dit gebeurt onder meer bij het UMC St Radboud in Nijmegen, afdeling Urologie. Prof.dr. J.A. Witjes: "Veel van deze urinetests hebben een hoge sensitiviteit (weinig tumoren missen) dan urinecytologie. Maar de specificiteit is lager en dat kan leiden tot onnodige UCS-en. Voor het aantonen van kwaadaardige, invasieve tumoren blijft UCS in combinatie met cytologie de aangewezen methode. Voor het terugdringen van UCS bij laaggradige tumoren kunnen urinetests wel een rol spelen."

Veelbelovende DNA-test

Ook voor blaaskanker is inmiddels een DNA-test ontwikkeld gebaseerd op de FISH techniek. De test detecteert de chromosoomafwijkingen met behulp van specifieke DNA probes. De gevoeligheid en specificiteit zijn vergeleken met een aantal urinetests (telomerase, BTA stat, BTAtak en NMP22) waarbij de DNA-test, die inmiddels is goedgekeurd door de FDA, het gevoeligst blijkt. Behalve voor diagnostiek is de test geschikt om het klinisch verloop van niet-invasieve blaastumoren te voorspellen, waardoor in sommige gevallen de frequentie van controle kan worden verlaagd. De DNA-test voor blaaskanker is veelbelovend, maar aanvullende klinische bewijzen zijn nodig om aan te tonen dat de test het gebruik van cystoscopie verder kan terugdringen. ●

Lilian Vermeer

