

**H**epatocellulair carcinoom (HCC) is de meest voorkomende vorm van primaire leverkanker en ontstaat door ongeremde deling van de levercellen zelf. HCC is het eindstadium van een langdurig proces waarin een leveraandoening langzaam verergert. Een andere en veel voorkomende vorm van leverkanker is een tumor ten gevolge van uitzaaiingen vanuit andere tumoren, bijvoorbeeld uit de dikke darm. Een doorgemaakte infectie met hepatitis B of hepatitis C is vaak de oorzaak van primaire leverkanker. Deze virale leverinfecties kunnen leiden tot een chronische ontsteking waarbij gezonde levercellen worden beschadigd en littekenweefsel ontstaat. De hoeveelheid functioneel leverweefsel neemt af en er ontstaat levercirrose waardoor de lever niet meer goed in staat is om normale functies uit te oefenen. Ook overmatig alcoholgebruik kan levercirrose veroorzaken. Er blijkt een duidelijke relatie te zijn tussen levercirrose en het vervolgens ontstaan van leverkanker. "Naar schatting 60 tot 80% van de patiënten met leverkanker heeft als voorstadium levercirrose gehad," vertelt Chitty Chen, onderzoekster bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB) dat verbonden is aan de Universiteit van Gent. Chen is projectleider van het onderzoeksteam dat de nieuwe test heeft ontwikkeld. Zij legt uit: "De ziektestadia volgen elkaar op. Het begint vaak met leverfibrose gevolgd door cirrose die overgaat in leverkanker."

## Er is slechts een minimale hoeveelheid bloed nodig

### Groot probleem

In Aziatische en Afrikaanse landen is leverkanker een groot probleem en een belangrijke doodsoorzaak. Alleen al in China sterven jaarlijks ruim een half miljoen mensen aan levercirrose of leverkanker.

Twee specifieke suikergroepen op bloedeiwitten blijken een goede voorspeller te zijn voor de ontwikkeling van leverkanker bij patiënten met levercirrose. Dat hebben Belgische en Chinese onderzoekers onlangs gepubliceerd in het toonaangevende tijdschrift *Hepatology*. Met de test kan leverkanker vroegtijdig worden opgespoord en beter worden behandeld en gevolgd. Een druppeltje bloed is al voldoende.

# Nieuwe bloedtest spoort leverkanker vroegtijdig op

In Westerse landen komt het veel minder voor. In Nederland bijvoorbeeld wordt bij ongeveer 300 mensen per jaar leverkanker vastgesteld, vooral bij oudere mannen. Er is in het Westen volgens Chen wel een duidelijke stijging te bespeuren bij zowel vrouwen als mannen. Leverkanker is lastig op te sporen en wordt meestal te laat ontdekt. "Gezondheidsklachten komen pas in een later stadium naar voren," zegt Chen. "Als iemand symptomen vertoont, disfunctioneert de lever al ernstig en is behandeling vaak niet meer mogelijk. Hoe eerder de tumor wordt opgespoord, hoe beter. Behandeling in de vorm van chemotherapie, chirurgische verwijdering van het aangetaste deel van de lever of een levertransplantatie kunnen dan nog zinvol zijn. Detectiemethoden om HCC in een vroeg stadium op te sporen, zoals de nieuwe test, zouden veel levens kunnen redden." Verschillende beeldtechnieken zoals CT-scan of MRI worden gebruikt om leverkanker op te spo-

ren. Nadeel is echter dat met deze technieken goedaardige tumoren niet te onderscheiden zijn van leverkanker. Met behulp van een serum tumormarker kan wel worden vastgesteld of er sprake is van leverkanker. De gangbare tumormarker om HCC op te sporen is het bloedeiwit alfa-fetoproteïn (AFP). Chen vertelt: "De AFP-test heeft helaas een lage specificiteit en is vaak ontoereikend wegens zowel foutpositieve als foutnegatieve resultaten. Probleem is het brede gebied waarbinnen de nauwkeurigheid varieert: van 60-80%. Onze nieuwe test haalt een

### Van besmetting tot kanker

Mensen die in het verleden een virusinfectie (hepatitis B en hepatitis C) hebben doorgemaakt en vooral zij die tengevolge daarvan een levercirrose (verbindweefseling) hebben ontwikkeld, hebben een grotere kans een primaire levertumor te krijgen. Ook bepaalde bestanddelen van de voeding spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van leverkanker. De ontwikkeling van een primaire levertumor kan jaren duren.

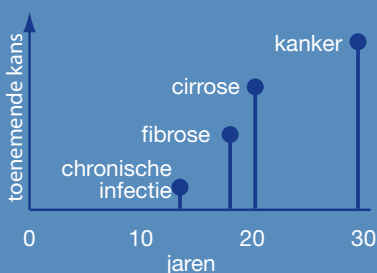
**De lever behoort tot een van de grootste organen van het lichaam en is gelegen rechts boven in de buik, beschermd door de ribbenboog. De lever heeft vele verschillende functies die allemaal samenhangen met de stofwisseling en het verwijderen van afvalstoffen uit het bloed.**

nauwkeurigheid van gemiddeld 81% en een veel kleinere variatie: plus of min 3%. Bovendien zijn we in staat levercirrose van leverkanker te onderscheiden.”

Bij de ontwikkeling van de test hebben de onderzoekers van het Vlaamse onderzoeksinstituut nauw samengewerkt met onderzoekcentra uit Beijing en Shanghai in China. Omdat in deze gebieden levercirrose en leverkanker veel voorkomt, waren er voldoende bloedmonsters beschikbaar. “China heeft zelfs zeer gespecialiseerde leverkankerklinieken,” aldus Chen. “We hebben bloedmonsters van 450 Chinese patiënten onderzocht die leden aan leverfibrose en levercirrose als gevolg van een hepatitis B infectie. Bij een deel van de patiënten had cirrose tot leverkanker geleid.” De resultaten van de patiëntenmonsters zijn vergeleken met controle monsters van gezonde mensen, en daarbij ontdekten de onderzoekers opmerkelijke verschillen in het N-glycaan bloedprofiel.

### Specifieke suikerketens

In de lever worden N-glycanen aangemaakt. Dit zijn verbindingen waarbij suikerketens (glyco) worden gekoppeld aan eiwitten (proteïnen). De N-glycanen van een specifieke groep glycoproteïnen zijn detecteerbaar in bloed. In een aangetaste lever raakt de N-glycosinatie syntheseroute verstoord. Er worden meer of minder van bepaalde suikerketens of andere soorten suikerketens gekoppeld aan de eiwitten waardoor het N-glycaan profiel verandert. Op die manier biedt het N-glycaan bloedprofiel inzicht in het functioneren van de lever.



De nieuwe bloedtest, de zogeheten glycoHCC-test is gebaseerd op bepaling van N-glycanen in het bloed van patiënten met levercirrose en/of HCC. De Belgische onderzoekers hadden namelijk samen met Chinese collega's ontdekt dat levercirrose en leverkanker gepaard gaan met specifieke veranderingen in twee verschillende suikerketens. De hoeveelheid van beide suikerketens op de bloedeiwitten blijkt te variëren naargelang het stadium waarin leveraandoening zich bevindt. Bovendien blijken de waarden een correlatie te vertonen met de grootte van de tumor. De verhouding tussen beide waarden vormt de basis voor de nieuwe glycoHCCtest. In 70% van de gevallen kon de juiste diagnose worden gesteld, wat even goed is als het resultaat met de gebruikelijke tumormarker

## Bij veel meer patiënten correcte diagnose stellen

AFP. “De kracht van de nieuwe test als diagnostische tool is de combinatie met de AFP-test,” legt Chen uit. “Als we voor de AFP-test een cutt-off kiezen van 1-400 ng/ml en vervolgens bij patiënten met AFP-waarden binnen dit bereik de glycoHCC-waarde bepalen, dan bereiken we een nauwkeurigheid van 90%. Dat betekent dat bij meer dan de helft van de patiënten met levercirrose, bij wie de AFP test geen aanwijzingen vindt voor een tumor, met de glycoHCC test leverkanker kan worden vastgesteld.” Chen pleit dan ook sterk voor een combinatie van beide tests om zo de nauwkeurigheid van de diagnose te verhogen.

### Van research naar routine

“Groot voordeel van de glycoHCC-test is dat het een niet-invasieve methode is en dat een enkele druppel bloed voldoende is om de meting te verrichten,” licht wetenschappelijk medewerker

Sylviane Dewaele toe. Eenvoudige en niet-belastende methoden zijn vooral belangrijk bij (veelvuldige) toepassing van de test. Door cirrosepatiënten regelmatig te onderzoeken is leverkanker in een (veel) vroeger stadium op te sporen en kan de ontwikkeling van de tumor op de voet worden gevolgd. Voor een analyse is slechts twee microliter bloed nodig. De N-glycanen worden afgesplitst van de bloedeiwitten door een enzymatische behandeling en vervolgens gelabeld met een fluorescerende verbinding. Daarna wordt het N-glycaan bloedprofiel opgenomen en geanalyseerd met behulp van een speciale technologie. Hierbij worden de suikerketens in het bloedmonsters geïdentificeerd en gekwantificeerd en wordt de verhouding bepaald tussen de twee specifieke suikerketenwaarden die karakteristiek zijn voor levercirrose en HCC. Dewaele: “We hebben kunnen laten zien dat de meetmethode werkt, maar de hele bepaling duurt lang, maar liefst twee dagen. Het systeem draait in een onderzoekslaboratorium.” De onderzoekers werken momenteel aan de implementatie van de nieuwe diagnostische test in de klinische praktijk. Dewaele: “Daarvoor kan de test nog worden vereenvoudigd en de doorlooptijd verkort. We willen het straks als gebruiksklare diagnostische kit kunnen aanbieden met alle buffers en toebehoren erbij.” Als alles naar verwachting verloopt, is daar volgens de onderzoekers nog zeker enkele jaren mee gemoeid. De onderzoeksgroep heeft al contact met een gespecialiseerd bedrijf met wie wordt samengewerkt voor de commercialisering. Chen en Dewaele zien overigens nog kansen voor verdere toepassingen van de technologie om ook andere ziekten die gerelateerd kunnen worden aan een bloedsuikerketenprofiel op te sporen en te volgen. De Belgische onderzoekers doen echter nog geen nadere mededelingen, want de informatie is nog vertrouwelijk. ●

Astrid van de Graaf