

Bloedtest kan longkanker opsporen en monitoren

15 december 2021



Voor [zijn promotieonderzoek](#) gebruikte De Kock zogenoemde vloeistofbiopsieën op basis van een PCR-analyse in bloedplasma, om biomarkers voor tumoren te zoeken in het bloed van patiënten die vermoedelijk longkanker hebben. “Bij veel ziekten gaat het erom bewijs te vinden dat de ziekte zich überhaupt in het lichaam bevindt”, zegt De Kock. “Bij longtumoren is het bewijs de aanwezigheid van celvrij tumor-DNA (ctDNA).”

Gevoelige opsporingstechnieken bloedtest

ctDNA - een fractie van al het celvrije DNA dat in het bloed circuleert - is afkomstig van tumorcellen. Maar voor iedereen met longkanker, vooral in een vroeg stadium van de ziekte, is ctDNA slechts in zeer kleine hoeveelheden aanwezig. Hiervoor zijn zeer gevoelige opsporingstechnieken nodig. PCR kan daarbij helpen. PCR - ‘polymerase chain reaction’ is een manier om snel kopieën van DNA te maken wanneer slechts een kleine hoeveelheid DNA beschikbaar is.

Droplet digital PCR (ddPCR) is een methode waarbij een monster in water-in-olie-druppeltjes wordt verdeeld vóór aanvang van de PCR. De druppels zorgen ervoor dat de DNA-moleculen nauwkeuriger kunnen worden opgespoord. “Het belangrijkste aspect van mijn onderzoek was om ddPCR tests voor ctDNA-analyse te ontwerpen, die in ziekenhuizen kunnen worden gebruikt”, zegt De Kock.

Multicentrisch onderzoek

Voor evaluatie van de test zette De Kock, samen met onder andere Volkher Scharnhorst (TU/e en Catharina Ziekenhuis), Luc Brunsveld (TU/e) en Birgit Deiman (Catharina Ziekenhuis), een multicentrisch onderzoek op. Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Máxima Medisch Centrum, St. Anna Zorggroep, Amphia Ziekenhuis, St. Jans Gasthuis, en Maasstad ziekenhuis deden mee met het onderzoek bij ruim 1.000 patiënten die vermoedelijk longkanker hadden. Van elke patiënt werd bloed afgenomen en geanalyseerd op mutaties in ctDNA, evenals andere eiwitten die in verband worden gebracht met tumoren. Als er een mutatie werd ontdekt, werd de patiënt daarna tijdens zijn behandeling gemonitord.

De benodigde voorafgaande validatie van de test vond plaats met referentiestandaarden die bekende concentraties ctDNA bevatten. Daarbij is ook een blauwdruk ontwikkeld met richtlijnen voor monsterafname, verwerking en analyse, noodzakelijk voor als de test in ziekenhuizen wordt gebruikt. De ddPCR-test is vervolgens klinisch gevalideerd, waarbij hij is toegepast op monsters van patiënten van wie een sterk vermoeden van longkanker bestond. Deze ddPCR-test wordt in het Catharina Ziekenhuis nu in de dagelijkse praktijk toegepast.

Sterke overeenkomsten

Voor het monitoren van de therapierespons is radiografische beeldvorming de gouden standaard, maar een nadeel is dat deze pas na twee tot drie maanden betrouwbaar is. Analyse van ctDNA kan echter al na enkele weken uitsluitsel geven. De Kock vond een zeer sterke overeenkomst tussen het verloop van de ctDNA-concentratie in bloed en het ziektebeloop bij radiografische beeldvorming. “Op basis hiervan bevelen wij een nieuwe ctDNA-aanpak op basis van herhaald ctDNA-onderzoek ten zeerste aan om de frequentie van radiografische beeldvorming te sturen. Op deze manier zou ziekteprogressie eerder kunnen worden opgespoord.”

De Kock beoordeelde vervolgens de flexibiliteit van de ctDNA-test door toepassing op een andere vloeibare biopsiebron - pleurale effusie ('water op de longen'): een ophoping van overtollig vocht tussen de pleura - het borstvlies - dat bestaat uit grote lagen weefsel rond de longen. “Wij zijn de eersten die aantonen dat pleurale effusie kan worden gebruikt bij het monitoren van therapierespons”, aldus De Kock. “We stellen voor dat het testen van pleurale effusie en bloed moet worden gebruikt om te helpen bij het maken van een keuze uit therapieën en het monitoren van ziekteprogressie.”

Inzet machine learning

Om te helpen bij de diagnose werden drie algoritmen voor [machine learning](#) getraind met inputgegevens. Deze data bestonden uit testresultaten van vloeistofbiopsieën met gebruikmaking van de ctDNA ddPCR-aanpak en beeldinformatie over de vermoedelijke tumor. De output van de algoritmen omvat de waarschijnlijkheid van de aanwezigheid van longkanker en het onderscheid tussen verschillende soorten longkanker.

“Door de algoritmen in de klinische praktijk te gebruiken, kan de diagnose soms objectiever worden en kan de arts veel extra gegevens gebruiken bij het stellen van de diagnose”, aldus De Kock tot slot.

Er zijn verschillende voordelen van het gebruik van vloeistofbiopsieën voor de arts en de

patiënt. “Deze test kan nuttig zijn in gevallen waarin de diagnose niet doorslaggevend is, of wanneer de patiënt te ziek is voor het ondergaan van een weefselbiopsie. Dankzij de modellen en deze minimaal invasieve test zouden patiënten soms eerder een accurate diagnose kunnen krijgen en zou het afnemen van weefselbiopten via een operatie voorkomen kunnen worden.”