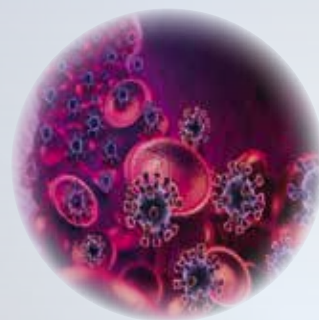


Een nieuwe maatstaf voor tumorheterogeniteit

‘De kanker-geneeskunde moet patiënten gaan zien als INDIVIDUEN’

Patholoog Jochen Lennerz is het zat om Covid-tests uit te voeren in zijn lab. Hij wil terug naar zijn onderzoek. Lennerz is medisch directeur van het Center for Integrated Diagnostics in Boston. Met zijn groep deed hij baanbrekend onderzoek naar de oorsprong van kanker. Zijn conclusie? Geen twee kankerpatiënten zijn hetzelfde.



INTERVIEW: SANDER KALES / TEKST: PAULIEN BAKKER

Ruim voor het begin van de coronapandemie ontleedden Jochen (Joe in de Verenigde Staten) Lennerz en zijn team de lymfeklieren, metastasen en primaire tumoren van twintig patiënten met dikkedarmkanker. Het betrof merendeels levende patiënten: ze namen de weefsels van biopsieën. Uniek aan het onderzoek was dat er niet slechts enkele weefselmonsters van de tumor werden genomen. De onderzoekers legden per patiënt tot wel driehonderd lymfatische cellen uit verschillende plekken onder de microscoop. Lennerz via Zoom: ‘We hebben elk monster genomen dat we konden bemachtigen. Geen twaalf lymfeknopen, zoals dat gewoonlijk door de meeste laboratoria wordt gedaan, maar alle lymfeknopen die we konden krijgen. En die hebben we allemaal getest.’

Het resultaat is een nieuwe wijze om de verspreiding van kanker in het lichaam te bekijken. Lennerz: ‘De eeuwenoude vraag is: hoe verspreidt kanker zich? Leidt de primaire tumor tot

lymfekliermetastasen en leidt dat weer tot orgaanmetastasen? Wanneer primaire tumoren worden verwijderd, verdwijnen in principe alle metastasen. Maar bij de meeste patiënten is dat niet het geval. Hoe komt dat? Via ons onderzoek ontdekten we dat er twee subsets zijn: kankers met één gemeenschappelijke oorsprong en kankers met een verschillende oorsprong.’ Bij tot 65 procent van de patiënten ontstonden lymfeklieren- en orgaanmetastasen met een onafhankelijke, subklonale oorsprong. Het team van Lennerz concludeerde dat bij dikkedarmkanker

Vingerafdrukken

de metastasering naar een ander orgaan twee oorsprongen heeft: de primaire tumor in de dikke darm en vanuit de lymfeklieren. Hij legt uit: ‘Als we kunnen bepalen welke uitzaaiing uit de primaire tumor komt en welke niet, kunnen we ook vaststellen welke patiënten baat hebben bij een bepaalde behandeling.’

Om de verschillende cellen te bestuderen en te onderzoeken hoe nauw de verschillende metastasen verwant waren, keek het team naar specifieke kanker-DNA-territoria. Ze gebruikten hiervoor zogenoemde polyguanine-vingerafdrukken. ‘Ongeveer 50 procent van het genoom is repetitief.’ Het genoom bestaat uit telkens dezelfde bouwstenen A (adenine), C (cytosine), G (guanine) en T (thymine). Onze DNA-replicatiemachine maakt fouten bij elke celdeling en ons lichaam repareert dat. Maar kankercellen vermenigvuldigen zich snel. Er is dan te weinig tijd om alle fouten te herstellen. Er is een hoge variabiliteit in de lengte van G-herhalingen – polyG-herhalingen genoemd. De lengte van deze polyG-herhalingen maakt identificatie van individuele klonen binnen een tumor mogelijk. ‘Met deze nieuwe manier van testen kun je een DNA-vingerafdruk maken van verschillende kankersubklonen. Daarmee kunnen we een stamboom van kankers op meerdere

locaties opbouwen en zien hoe deze verschillende locaties zich verhouden tot elkaar en tot de oorspronkelijke tumor.'

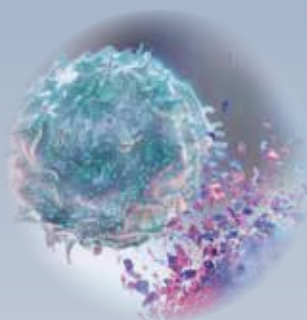
Google Map

Er werd een fylogenetische boom gemaakt van cellulaire klonen. Er werd ook een *heatmap* gemaakt, een proces dat te vergelijken is met het maken van een Google Map van routes die genomen kunnen worden. Nadat die kaart was gemaakt, kon het traject van de klonen worden gemeten. Dit leidde tot verschillende theorieën over een 'gemeenschappelijke' oorsprong, dus één primaire tumor (P) die uitzaait naar een orgaan (M) en lymfeklieren die aangetast zijn (L). De boom van alle monsters toonde vervolgens aan of de lymfeklieren en de metastase een gemeenschappelijke of een 'onderscheidende' oorsprong hadden (verschillende delen van de primaire tumor metastaseren naar verschillende locaties – knooppunten en organen).

Kankercellen nemen twee macroscopische wegen: via de aderen (de meeste aderen uit de dikke darm, convergeren in de poortader en metastases komen terecht in de lever) of via de lymfekanalen (verzamelen in de cysterna chyli en versmelten via het thoracale kanaal in de linker subclavia-ader waar de metastase in de long terecht komt). Door de fylogenetische gegevens met deze wegen te combineren, werd zichtbaar dat elke patiënt zijn of haar eigen afzonderlijke metastatische en fylogenetische kaart heeft.

Osteopaten werken met fascia. Kan dat voorkomen dat metastasen zich via de lymfebaan verspreiden? En moeten osteopaten bijvoorbeeld een primaire lever tumor anders gaan behandelen?'
Lennerz: 'Dat is een aannemelijke hypothese, maar op dit moment is het moeilijk om daarvoor bewijs te vinden in bestaande onderzoeken. We hebben een hiaat in ons begrip van kanker vastgesteld en een methode ontwikkeld om op een andere manier naar het anatomische basisconcept te kijken.'

Osteopaten kijken naar de verschillende systemen in het lichaam. Hoe beïnvloedt het neurologische systeem de tumor, bijvoorbeeld wanneer een patiënt een hogere tonus van zijn sympathisch zenuwstelsel heeft?'



Of in de bloedsomloop, als hij een hoge bloeddruk heeft? Zal de kankerbehandeling veranderen met deze kennis?'

Lennerz: 'Als we dit soort onderzoek met meer patiënten kunnen doen, kunnen we een duidelijker beeld krijgen van hoe we systemen en organen zouden kunnen gaan integreren. Maar het is een hoop werk.'

'Ons onderzoek toont de unieke individuele kenmerken van één kankersoort per patiënt aan'

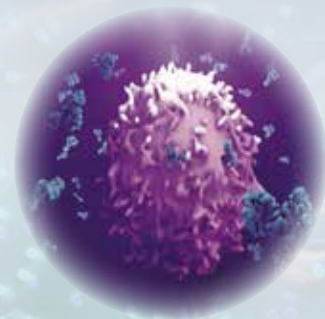
'Osteopathische onderzoeken richten zich op de hele patiënt als individueel persoon, niet op één bevinding. Dit onderzoek doet hetzelfde: het toont de unieke individuele kenmerken van één kankersoort per patiënt, door alle bevindingen op alle locaties mee te nemen. Deze multi-parametrische benadering is een eerste stap op weg naar een blik op de kankerpatiënt als uniek individu.'

'Je hebt geen idee hoe controversieel dat is in de reguliere medische wetenschap. Het is echt een paradigma-verschuiving. Interpersoonlijke variabiliteit wordt niet behandeld in de reguliere geneeskunde. Er wordt wel rekening mee gehouden in de gepersonaliseerde geneeskunde, maar die staat nog in de kinderschoenen. 'Zal dat elke patiënt ten goede komen? We weten het niet. Zal elke kankerbehandeling profiteren van deze methode? Ook dat weten we niet. Maar ik geloof dat elke goede ontdekking gepaard gaat met een methode die over een breder scala kan worden toegepast. Deze genetische vingerafdrukken zijn een methode om een andere kijk te krijgen.'

Het baanbrekende werk van Lennerz en zijn team werd gepubliceerd in *Nature Genetics* met als bijschrift: 'Tumorevolutie'. De redactie concludeerde: 'Een dergelijke moleculaire opsomming van het aantal metastase-competente klonen is een potentieel nieuwe maatstaf voor tumorheterogeniteit. Het vermogen om klierpositieve patiënten met een hoog versus laag risico op metastatische terugval [van elkaar] te onderscheiden, is een provocerende vraag is die het waard is om getest te worden in een grotere groep.'

Het is alsof je naar de overlap tussen de disciplines gaat kijken.

Lennerz: 'Artsen moeten continu binaire beslissingen nemen: wel of niet opereren; wel of niet behandelen. Maar als je kijkt naar de gegevens die deze beslissingen ondersteunen, vind je altijd multivariate datasets. We hebben geprobeerd deze gegevens in tweeën te splitsen: een gemeenschappelijke en een verschillende oorsprong. Dat is alleen maar om het makkelijker te begrijpen. Wie weet vinden we uiteindelijk drie verschillende tumor-oorsprongen. We moeten nog veel meer onderzoek doen.'



Bio

Jochen Lennerz is patholoog en medisch directeur van het Center for Integrated Diagnostics in het Massachusetts General Hospital in Boston. Hij is ook universitair hoofddocent aan de Harvard Medical School. Lennerz werd in 1994 in Berlijn opgeleid tot patholoog-assistent en studeerde zowel geneeskunde als moleculaire geneeskunde aan de universiteit van Erlangen in Duitsland, waar hij ook zijn MD en PhD in de neurowetenschappen behaalde. Zijn werk werd onder andere gepubliceerd in *Nature Genetics*. Het genoemde onderzoek is te vinden via tinyurl.com/jochen-lennerz