

Tumorgen in de mist



Mark van de Wiel: 'De biologie van een tumorcel is nu eenmaal supercomplex.'

Foto Valentina Vos

Nu je zoveel hoort over genetische tests, lijkt de strijd tegen kanker bijna een peuleschil. Maar laten we niet te vroeg juichen, waarschuwt Mark van de Wiel (40), de eerste en enige hoogleraar in de statistiek voor genomanalyse in Nederland.

DOOR ARNO VAN 'T HOOG EN MAARTEN KEULEMANS

Behandeling op maat is de toekomstvisie van de kankergeneeskunde. Want elke tumor heeft andere eigenaardigheden. Bij de ene tumor is alleen een operatie nodig, bij de andere nog een extra slag met chemotherapie of bestraling. Bovendien heeft elke tumor z'n eigen achilleshiel, waardoor een bepaald antikankermiddel de ene tumor in korte tijd de nek omdraait, maar de andere volledig koud laat.

Leer die eigenaardigheden kennen, zo is de algemeen gedeelde verwachting, en kanker wordt beheersbaar door voor elke tumor de juiste ingreep te bedenken. Dat wordt dus weefsel afnemen bij de patiënt en dat testen. Een uitgebreid genetisch profiel van de

tumor zou dan aangeven welke genen in de tumorcel in kwestie kapot zijn of juist actief. Dat helpt de arts bij het kiezen van de meest effectieve ingreep of geneesmiddelen.

Meneer Van de Wiel, dat klinkt toch eenvoudig?

'Helaas, schijn bedriegt. Er zijn wel een paar erfelijke vormen van kanker waarbij een of twee genen doorslaggevend zijn, zoals erfelijke borstkanker. Dan weet je precies: daar zit de mutatie. Dat is zoals men het vaak uitlegt aan het publiek, en dit zijn ook de ziekten waar de meeste successen zijn geboekt. Maar helaas: de werkelijkheid is dat de grote bulk van de tumoren veel ingewikkelder in elkaar zit.

'Toen er technieken beschikbaar kwamen om van een tumor alle genen tegelijk te meten, dachten veel onderzoekers enigszins naïef: nu zullen we snel weten wat de belangrijkste genen zijn. Dat simpele plaatje is niet terecht gebleken. Het adagium 'meten is weten' bleek hier niet op te gaan.'

Maar kanker is een ziekte van de genen. Het zal best veel werk zijn, maar die moet je toch kunnen aflezen?

'Jawel, maar bij de meeste complexe ziekten - kanker is er daar maar een van - heb je te maken met een zeer complex samenspel tussen de genen. Dus niet alleen: staat gen A uit of aan? Maar: staat gen A tegelijk uit met B en met C, en staat gen D dan aan, en wat doet gen E intussen? Het gaat om wat die genen samen doen.'

Het is meer een soort symfonie dan een knopje dat aan of uit staat.

'Dat is inderdaad een goede metafoer. Je ziet bijvoorbeeld voor een bepaalde tumorvorm dat er 600 genen zijn die iets anders doen bij patiënten met een relatief gunstig verloop van de ziekte. Maar dan weet je nog niet bij welke van die genen de kanker is begonnen. Het ene gen doet iets met het andere, dat gen doet weer iets met het volgende, enzovoorts. Daar zit een causaliteitsprobleem.

'Daaraan gekoppeld is er nog iets. Een complexe aandoening zoals dikkedarmkanker wordt wel gezien als één ziekte, maar vanuit genetisch opzicht is dat helemaal niet zo. Het zijn eigenlijk honderd verschillende ziekten, met eenzelfde symptoom - namelijk dikkedarmkanker.'

Een van uw projecten is het voorspellen van de terugkeer van tumoren in mond en keel na een operatie. Bij de operatie wordt tumorweefsel weggehaald. Daarin wordt de activiteit van ongeveer twintigduizend genen gemeten, met als resultaat een zeer uitgebreid genenprofiel.

'Zo'n genenprofiel maken we bij honderd tot driehonderd patiënten. Van die patiënten houden we ook bij of de tumor terugkeert of niet. Wanneer je de patiënten een aantal jaar hebt gevolgd, weet je dus welke genenprofielen horen bij welk type tumor. Vervolgens proberen we hiermee een model te maken dat voor nieuwe patiënten gebruikt kan worden, om de kans op terugkeer van de tumor te voorspellen.'

U zei in uw oratie: er zit een plafond aan wat er mogelijk is met zulke technieken.

'Precies. De voorspellende waarde van genetische profielen valt in de

praktijk gewoon tegen. Die blijft hangen rond de 80 procent, daar kom je eigenlijk niet boven uit.'

Waar zit hem die overgebleven 20 procent dan in?

'In omgevingsfactoren. Je leefpatroon. Hoe je eet, of hoe je immuunsysteem werkt. Er zijn zo veel dingen die een rol spelen. De biologie van zo'n cel is nu eenmaal supercomplex. Je kunt wel proberen tumoren onder te verdelen in subtypes; in de praktijk is het vaak vreselijk moeilijk. Bij bijvoorbeeld dikkedarmkanker of hoofd-halskanker zie je niet zo snel groepjes patiënten die dezelfde profielen hebben.'

Wetenschappers maken ook nogal wat statistische fouten, signaleert u.

'Ik schat dat 10 procent van het onderzoek met genenprofielen echt verkeerde conclusies trekt. 50 procent is gewoon goed. De rest - 40 procent - vormt een grijs gebied. Het is niet echt fout, maar het kan beter. Een fors percentage artikelen heeft een statistische analyse die mijn studenten beter zouden doen.'

Dat is nogal wat...

'Het is vaak niet eens dat men moedwillig de boel belazert, het gaat gewoon om onkunde. Kijk: vroeger maten genetici tien genen tegelijk; nu meten ze 20 duizend genen tegelijk. Toch krijgen ze op hun cursussen nog steeds dezelfde statistiek. Dat geeft problemen, want ook gevestigde wetenschappers en vaktijdschriften begrijpen niet altijd dat je met zulke grote aantallen nieuwe methoden nodig hebt.'

Hebben die statistische fouten nadelige gevolgen voor patiënten?

'Nee, je moet eerder denken aan geldverspilling in het fundamenteel onderzoek dan aan patiënten die de verkeerde behandeling krijgen. Ik zie geregeld datasets

langskomen waarvan ik denk: oei, als dat goed was geanalyseerd, had je meteen gezien: daar moeten we maar niet aan beginnen. Gelukkig valt zo'n onderzoek doorgaans alsnog door de mand, voordat er bijvoorbeeld een genetische test in het ziekenhuis wordt ingevoerd. Maar er wordt wel een hoop geld verspild.'

Wat te denken geeft over particuliere bedrijven die op basis van genetische tests allerlei uitspraken doen over de kans op alzheimer of kanker...

'Daar heb ik wel mijn twijfels bij. Ik zou mijn hand niet in het vuur willen steken voor die voorspellingen. De apparatuur die ze gebruiken is misschien wel goed, maar ik denk dat ze ongeloflijk naïef zijn in risicobepalingen. In mijn optiek moeten dit soort tests en predicties worden ontwikkeld in een goede, klinische setting.'

Komen dat soort tests er ooit wel?

'Ik denk wel dat we er veel verder mee kunnen komen. Maar we zijn er nog lang niet. De meeste toekomst zie ik in modellen die niet alleen maar kijken naar de genen, maar die dat combineren met gegevens over leefstijl, voeding en patiëntgegevens uit het ziekenhuis. Aan de data zie je dat het nog niet zo gemakkelijk is om groepen patiënten te onderscheiden: bij hem moet de behandeling zus, bij haar moet het zo. Ja, helaas.'

Van de Wiel vs Nature

Mark van de Wiel raakte verwickeld in een langlopende discussie met wetenschapsblad Nature. In 2011 publiceerde dat toptijdschrift over genenprofielen van menselijke stamcellen. Van de Wiel ontdekte dat de onderzoekers van het Salk Institute een kunstgreep hadden toegepast: ze deden allerlei statistische berekeningen met het genetisch profiel van slechts één enkele stamcellijn.

'Bizar', zegt Van de Wiel. 'En het meest bizarre is dat hun methode gewoon beschreven staat in de publicatie. Het is dus niet frauduleus. Nature had gewoon moeten zeggen: dit kan niet.' Niettemin kreeg hij onlangs te horen dat een brief die hij had aangeboden niet door het blad wordt afgedrukt.

Wat hoopt hij met deze discussie te bereiken? 'Het gaat me niet om deze specifieke publicatie', zegt hij. 'Mijn hoop is dat vakgenoten vaker hun stem verheffen. Als je een grove fout ziet in een artikel, dan moet je daar als statisticus op reageren. En andere wetenschappers moeten dan wel open staan voor die kritiek. Statistici hebben een poortwachtersfunctie, binnen hun eigen instituut, maar ook daarbuiten.'