

Determinants of retinoid sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma

Ingeborg Klaassen



Ingeborg Klaassen
Sectie Tumorbiologie
Afdeling Keel-, Neus-
en Oorheelkund,
Vrije Universiteit
Medisch Centrum
Amsterdam

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift betreft de werking van retinoiden in de preventie en behandeling van hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (kortweg hoofd-halskanker). Retinoiden zijn stoffen die qua werking en structuur verwant zijn aan vitamine A. Patiënten die genezen zijn van hoofd-halskanker hebben een vrij groot risico een tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied, de longen of de slokdarm te ontwikkelen. Deze tweede primaire tumoren hebben een slechte prognose, omdat ze op notoir ongunstige plaatsen, dan wel in reeds behandeld gebied ontstaan.

Het ontstaan van tweede primaire tumoren is mogelijk te voorkomen met chemopreventie (het toedienen van middelen die het ontstaan van kanker remmen of voorkomen). Omdat vele onderzoeken uitgewezen hebben dat het eten van groenten en fruit een beschermende werking tegen kanker heeft, worden vitaminen gezien als goede kandidaten voor het voorkomen van deze tweede primaire tumoren. Retinoiden zijn in hoofd-halskanker-patiënten als chemopreventieve middelen het meest onderzocht.

In de literatuur is beschreven dat retinoiden een remmende werking kunnen hebben op het ontstaan van tweede primaire tumoren en verder is bekend dat deze stoffen een gunstige werking hebben op voorstadia van kanker, zoals leukoplakie in de mondholte. Toch wordt in lang niet alle gevallen een response gezien en soms is deze ook maar kortdurend. Verder wordt toxiciteit waargenomen die per persoon varieert in ernst. Het onderzoek in dit proefschrift werd uitgevoerd om verschillen te identificeren tussen personen, in het bijzonder tussen individuen met en zonder

kanker en tussen kankerpatiënten onderling met als doel strategieën voor chemopreventie te optimaliseren. Verschillende parameters werden in vitro onderzocht aan hoofd-halskanker cellen en normale (niet-kanker) plaveiselepitheelcellen. In deze cellen is bepaald: de groeiremming na blootstelling aan retinoiden, de snelheid van afbraak van retinoiden en de expressie van verschillende genen die bij de werking van retinoiden betrokken zijn.

De belangrijkste resultaten zijn: (1) hoofd-halskanker cellen blijken strategieën te ontwikkelen om de groeiremmende werking van retinoiden te verhinderen, zoals een verhoogde afbraak van retinoiden of het uitschakelen van specifieke retinoïde receptoren, en (2) in normale, naast de tumor gelegen plaveiselepitheelcellen van hoofd-halskanker patiënten is een sterk verhoogde afbraak van retinoiden waar te nemen. Dit laatste suggereert dat een verschil in genetische aanleg tussen individuen wat betreft het metabolisme van retinoiden geassocieerd is met een verhoogd kanker risico. De resultaten van dit promotie-onderzoek vormen een goede basis en stimulans voor verder klinisch onderzoek met retinoiden bij hoofd-halskanker.

Samenvatting van het proefschrift 'Determinants of retinoid sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma', Ingeborg Klaassen.

Verdedigd op maandag 15 oktober 2001 te Amsterdam VU

promotor: prof.dr. G.B. Snow

copromotoren: dr. B.J.M. Braakhuis, dr. R.H. Brakenhoff