

Het belang van hypoxie bij hoofd-halscarcinoma

H.L.K. Janssen

Zuurstofgebrek of hypoxie is een belangrijk kenmerk van maligniteiten. Door groei van de tumor raken tumorcellen steeds verder verwijderd van het bloedvat, waardoor zuurstof minder goed diffundeert (Chronische hypoxie). Daarnaast kunnen door variaties in de bloeddorstrooming tumorcellen plotseling van zuurstof verstoken raken (Acute hypoxie). Hypoxie blijkt geassocieerd aan een verhoogd risico op metastasering, omdat verondersteld wordt dat de meest kwaadaardige cellen tijdens hypoxie overleven. Hypoxische cellen reageren slecht op bestraling.

Om de rol van hypoxie bij behandeling te kunnen bepalen is het noodzakelijk dat een eenvoudige en non-invasieve methode wordt ontwikkeld die eenvoudig toepasbaar is in de klinische praktijk. Voor het aantonen van hypoxische gebieden in de tumor is gebruik gemaakt van een bioreductieve stof, Pimonidazol, die met antilichamen in gereduceerde vorm in het tumorweefsel kan worden aangetoond middels immunohistochemie.

Hiertoe werd circa 24 uur preoperatief Pimonidazol intraveneus toegediend. Positieve aankleuring werd op enige afstand van de bloedvaten in het resectiepreparaat gezien, evenals in de nabijheid van necrotische gebieden. Dit is een aanwijzing dat dit middel als chronische hypoxiemarker kan worden gebruikt. Het nadeel van Pimonidazol is dat het intraveneus moet worden toegediend. Een aanvullende immunohistochemische studie toonde aan dat door het kiezen van de juiste intensiteitsdrempels, onderscheid gemaakt kan worden tussen hypoxie-gerelateerde kleuring en lichte atypische kleuring in gebieden met verhoorning. Vooral bij goed gedifferentieerde hoofd-halscarcinomen kan dat belangrijk zijn.

Voorts is onderzoek gedaan naar HIF 1 alfa ('Hypoxia Inducible Factor'), die de activiteit van hypoxie gevoelige eiwitten regelt. Omdat er geen goede correlatie kon worden vastgesteld tussen Pimonidazol aankleuring en HIF 1 alfa expressie, bleek de laatste geen geschikte hypoxische marker.

Waarschijnlijk kunnen niet aan hypoxie gerelateerde moleculaire pathways ook expressie van HIF 1 alfa regelen.

Daarnaast zijn perfusies van tumoren gemeenten met een extrinsieke proliferatiemarker, IdUrd, een thymidine analoog, als indirecte maat voor acute hypoxie. Er werden belangrijke variaties gevonden in de fractie IdUrd negatieve bloedvaten van de bestudeerde hoofd-halscarcinomen. Omdat bijna alle bloedvaten waren omringd door Ki 67 (een proliferatiemarker) positieve cellen, wordt aangenomen dat afwezigheid van IdUrd met verminderde perfusie kan samenhangen.

In een pilotstudie van 10 patiënten bleek het ook mogelijk om met behulp van SPECT een significante correlatie aan te tonen tussen Tc-99mBRU 59-21 (Een radioactief 2-nitro-imidazole) en immunohistochemische activiteit van Pimonidazol als maat voor chronische hypoxie, wat veelbelovend is voor de hypoxiemeting in vivo.

In het proefschrift is ook onderzoek beschreven naar biomedische aspecten van radioresistentie onder hypoxische omstandigheden in hamstercellijnen, deficiënt aan homologe recombinatie genen. Deze bleken gevoeliger voor radiotherapie onder hypoxische omstandigheden dan de 'wild type' cellijnen. Dit geeft aan dat het ontrafelen van DNA-herstel pathways tijdens hypoxie tot mogelijke aanknopingspunten kan leiden om hypoxische cellen gevoeliger te maken voor bestraling.

Samenvatting van het proefschrift "Hypoxia in head and neck cancer; measurements and importance", H.L.K. Janssen.

Verdedigd op 11 september 2006 te Nijmegen.

Promotores Prof. dr A.C.Begg, Prof. dr A.J.M. Balm, Prof. dr K.M.G. Haustermans



H.L.K. Janssen
Experimentele Therapie,
Nederlands Kanker Instituut,
Plesmanlaan 121,
1066 CX Amsterdam