

Mutageen gevoeligheid: de individuele aanleg voor het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

J. Cloos



Het roken van tabak en het overmatig gebruik van alcohol zijn belangrijke risicofactoren voor de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinoom in het slijmvlies van het hoofd-halsgebied (PCHH). Toch doen deze tumoren zich slechts bij een kleine minderheid van de zware rokers en/ of drinkers voor. Tegenwoordig wordt dan ook

algemeen aangenomen, dat voor het krijgen van dit type kanker naast blootstelling aan carcinogenen ook een individuele aanleg een belangrijke rol speelt.

In het onderzoek, zoals beschreven in het proefschrift, werd gebruik gemaakt van een in vitro test om een intrinsieke ontvankelijkheid van een persoon voor kanker te bepalen. Deze zogeheten "mutageen gevoeligheidstest" is gebaseerd op het detecteren van chromosomale instabiliteit in gekweekte (delende) bloedlymfocyten. Het gemiddelde aantal chromatide breuken per cel, dat door de DNA beschadigende stof bleomycine in de S-G2 fase van de celcyclus wordt veroorzaakt, is een maat voor "mutageen gevoeligheid". Gevonden werd dat patiënten met PCHH een statistisch significant verhoogde mutageen gevoeligheid hebben vergeleken met gezonde controlepersonen. Dit geldt in het bijzonder voor PCHH patiënten bij wie zich meerdere primaire tumoren hebben ontwikkeld in het hoofd-halsgebied, de longen of de slokdarm. Verder onderzoek toont aan dat de mutageen gevoeligheid score een stabiele factor is die niet onderhevig is aan omgevingsfactoren, suggererend dat sprake is van een constitutionele factor. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat de mutageen gevoeligheidstest geschikt is om patiënten te identificeren die een zeer hoog risico lopen op het ontwikkelen van meerdere primaire tumoren in het slijmvlies van de bovenste

voedselweg en/ of dat van de luchtweg. Deze hypothese zal getoetst moeten worden in prospectieve studies.

Dankzij goede contacten deed zich de mogelijkheid voor onze gegevens te combineren met die van het M.D. Anderson kanker centrum in Houston, Texas en die van het Memorial Sloan Kettering kanker centrum in New York, waardoor over een veel grotere groep patiënten met PCHH en controle personen bij wie de mutageen gevoeligheid was bepaald, beschikt kon worden. Voor zware rokers (>25 "pack years") kon er een aanzienlijke toename van het relatieve risico (odd's ratio) op kanker van 10.6 naar 45.1 worden aangetoond, wanneer zij tevens mutageen overgevoelig waren. Het gebruik van alcohol versterkt het effect van roken nog, hetgeen resulteert in een odds ratio van 57.5 in overgevoelige personen.

Met deze analyse is aangetoond, dat mutageen gevoeligheid bepaalt in welke mate een persoon in staat is om zich te weren tegen kankerverwekkende stoffen. Bovendien werd aangetoond, dat deze gevoeligheid latent is en alleen zichtbaar van invloed is, wanneer een persoon blootstaat aan carcinogene stoffen.

Met deze test zal het in de toekomst mogelijk zijn een subgroep van PCHH patiënten te identificeren die een hoog risico heeft meer tumoren in de bovenste voedsel- en/ of de luchtweg te ontwikkelen. Die groep zou dan in aanmerking kunnen komen voor intensief onderzoek tijdens de follow-up en preventieprogramma's.

Samenvatting van het proefschrift "Mutagen sensitivity: a phenotype reflecting susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma"

J. Cloos

Verdedigd op 28 februari 1996 te Amsterdam

Promotor: prof. dr. G.B. Snow

Co-promotor: dr. B.J.M. Braakhuis