

Biologische parameters bij hoofd-hals-tumoren: patronen en kwantificering van vaten, hypoxie en proliferatie

K.I.E.M. Wijffels



K.I.E.M. Wijffels
Deventer ziekenhuis
afdeling KNO
Nico Bolkesteinlaan 75
7416 SE Deventer

De behandelingsuitkomst van de individuele patiënt met een hoofd-halstumor staat steeds meer in de belangstelling. Belangrijke factoren die het resultaat van een bestraling beïnvloeden, zijn hypoxie en proliferatie. Hypoxie is onder te verdelen in diffusie-gelimiteerd ofwel chronische hypoxie, en perfusie-gelimiteerd ofwel acute hypoxie. ARCON is een bestralingsbehandeling die hierop is gebaseerd. In het UMC St Radboud te Nijmegen vindt een onderzoek plaats waarbij patiënten naast een versnelde bestraling (*Accelerated Radiotherapy*) tevens tijdens de behandeling Carbogeen en Nicotinamide krijgen toegediend. De versnelde bestraling voorkomt tussentijdse celdeling. Carbogeen is een zuurstofrijk mengsel (95-98%) en heeft een positief effect op de chronische hypoxie. Nicotinamide voorkomt vaatspasme en heeft daarbij een goed effect op de acute hypoxie. Het doel van dit promotieonderzoek was om hypoxie en mate van proliferatie bij patiënten aan te tonen en vervolgens te relateren aan de behandelresultaten. We hopen hiermee in de toekomst tot een betere patiëntselectie voor ARCON of andere behandelingen te komen. Patiënten met een hoofd-halstumor kregen intraveneus pimonidazol (hypoxische marker) en IdUrd (proliferatie marker) toegediend. Vervolgens werden routinematig bipten afgenomen. De bipten werden immunohistochemisch gekleurd voor hypoxie, vaten en proliferatie. De bipten werden gescand waarop de beelden werden omgezet naar een binair beeld. Met behulp van een aanpalende HE-coupe werd niet vitaal tumorweefsel uitgetekend. Het bleek goed mogelijk om met pimonidazol hypoxie aan te kleuren. De hoeveelheid hypoxie was heel divers. Zo konden we in speekselkliertumoren helemaal geen hypoxie aantonen, ook niet met andere immunohistochemische markers.

In plaveiselcelcarcinomen daarentegen varieerde de hypoxische fractie van ongeveer 2% tot 29%. Niet alleen de hoeveelheid hypoxie toonde een grote variatie, ook de verdeling van de hypoxie toonde een grote intertumorvariabiliteit. Zo vonden we tumoren met vitale hypoxische velden op grote afstand van de

vaten ($> 200\mu\text{m}$), terwijl bij andere tumoren de hypoxie in nauwe relatie met de vaten verliep. Deze verschillen konden we ook kwantitatief vastleggen. De locoregionale tumorvrije controle na twee jaar bedroeg 48 versus 87% voor tumoren met een hoge en lage pimonidazolaankleuring ($p=0,01$) en 48 en 88% voor tumoren met een lage en hoge vaatdichtheid ($p=0,01$). Deze verschillen verdwenen bij de groep patiënten die was behandeld met ARCON. Tevens is een retrospectief onderzoek verricht bij met ARCON behandelde patiënten, met verschillende endogene hypoxiegerelateerde markers (CA-IX, Glut-1 en Glut-3).

Met IdUrd werd eveneens een betrouwbare en reproduceerbare kleuring verkregen. Wij vonden ook met de proliferatie verschillende patronen in relatie met de vaten. Na xenotransplantatie in een naakte muis behield de helft van de tumoren hetzelfde patroon. De kans op groei na implantatie in de muis was significant hoger voor tumoren met een labeling-index en vaatdichtheid boven de mediaan in vergelijking met tumoren waarbij deze waarden onder de mediaan lagen (82-35%). Aangezien hypoxische klonogene cellen van belang zijn bij de tumorrespons na radiotherapie werd tevens een dubbelkleuring uitgevoerd op hypoxie en IdUrd. Het aantal IdUrd-positieve cellen in hypoxisch gebied bedroeg slechts 0,09% van het totale aantal vitale tumorcellen. Er was geen verband tussen deze subpopulatie en lokale tumorcontrole of overleving.

Concluderend is het mogelijk om met routinematig verkregen bipten een indruk te krijgen van de hypoxie en proliferatie, en hiermee kan de behandeling in de toekomst beter op de patiënt worden toegespitst.

Samenvatting van het proefschrift 'Microenvironmental parameters in head and neck tumours; Patterns and quantitative analysis of vasculature, hypoxia and proliferation', K.I.E.M. Wijffels.

Verdedigd op 25 mei 2009 te Nijmegen.

Promotores: prof. dr. J.H.A.M. Kaanders,

prof. dr. H.A.M. Marres, prof. dr. A.J. van der Kogel.