Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/101938

File ID 101938
Filename Samenvatting in het Nederlands

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):
Type Dissertation
Title Markers for effectiveness of chemotherapy and drug resistance in breast cancer
Author I.F. Faneyte
Faculty Faculty of Medicine
Year 2005
Pages 163

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/161003

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Samenvatting in het Nederlands

Dit proefschrift behandelt de effectiviteit van chemotherapie bij borstkanker patiënten. Centraal staan moleculaire parameters die mogelijk voorspellend zijn voor de respons op chemotherapie, met bijzondere aandacht voor multidrug resistentie gerelateerde eiwitten.

HOOFDSTUK 1 geeft een overzicht van de toepassing en indicaties van chemotherapie bij borstkanker patiënten. De respons op chemotherapie en resistentie tegen chemotherapie worden besproken, met de nadruk op multidrug resistentie. De ATP-binding cassette eiwitten die mogelijk bijdragen aan klinisch voorkomen van resistentie tegen chemotherapie, worden in détail besproken. Verder komen aan bod zowel het voorspellen van respons op chemotherapie, als moleculaire parameters die daarbij kunnen helpen. Tenslotte volgt een kritische beschouwing van (klinische) respons als prognostische parameter.

De volgende hoofdstukken beschrijven studies over verschillende aspecten van respons op en resistentie tegen chemotherapie.

HOOFDSTUK 2 beoogt inzicht te verschaffen in de respons van borstkanker op chemotherapie. De effecten van neoadjuvante anthracycline therapie in 97 patiënten worden beschreven: kwantificering van klinische en pathologische respons en beschrijving van histologische veranderingen. Verder werd voor en na chemotherapie de expressie onderzocht van moleculaire merkers die mogelijk geassocieerd zijn met respons: Bcl-2, ER, HER2, Ki-67, p53. De associatie met respons en verder beloop werd voor alle parameters onderzocht. Tussen klinische en pathologische respons werd weinig correlatie gevonden. Expressie van de meeste merkers blijft gelijk na chemotherapie, alleen de proliferatie vermindert significant. Factoren die een goede respons voorspellen zijn: grotere tumor grootte, geen ER expressie, hoge proliferatie (Ki-67 score) en p53 mutatie. De (klinische) respons van de tumor voorspelt echter niet de overleving.

Patiënten met een vroeg recidief van borstkanker hebben een slechte prognose. HOOFDSTUK 3 bestudeert risicofactoren voor borstkankerrecidief binnen twee jaar. Het doel is om hoog-risico patiënten te identificeren voor prognostische en therapeutische doeleinden. Een aantal potentieel voorspellende parameters wordt onderzocht bij 739 borstkanker patiënten van 55 jaar en jonger die ten minste vier aangedane lymfeklieren hadden en die met adjuvante chemotherapie werden behandeld. Vroeg recidief (19% van de patiënten) is inderdaad geassocieerd met slechtere overleving. De meeste parameters die werden bestudeerd, zijn in univariabele analyse

geassocieerd met vroeg recidief. Met een gecombineerd model met die factoren die ook in multivariabele analyse vroeg recidief voorspellen (graad 3, geen ER expressie en 10 of meer aangedane lymfeklieren) wordt een subgroep van patiënten geïdentificeerd (7%) die een hoog risico hebben op een zeer ongunstig beloop.

MDR1/P-Gp overexpressie veroorzaakt in vitro multidrug resistentie en speelt mogelijk een rol bij patiënten met borstkanker. HOOFDSTUK 4 is een studie om immunohistochemische kleuring van MDR1/P-Gp in mammacarcinoom weefsel te valideren en om de relatie tussen MDR1/P-Gp en anthracycline therapie te bepalen. In controle cellen en weefsels wordt aangetoond dat membraan geassocieerde IHC kleuring correleert met hoge expressieniveaus van MDR1/P-Gp mRNA. In mammacarcinoom cellijnen werd een zeer lage expressie van MDR1/P-Gp mRNA gevonden maar IHC was negatief. In mammacarcinoom patiëntmateriaal werd MDR1/P-Gp mRNA in sterk variabele niveaus aangetoond. Deze expressie was steeds te laag om in bijbehorende weefselcoupes te detecteren met IHC. Behandeling met chemotherapie resulteert niet in significante toename van MDR1/P-Gp expressie. Er is geen correlatie tussen MDR1/P-Gp expressie en respons. Concluderend is IHC niet bruikbaar voor detectie van MDR1/P-Gp in mammacarcinomen. Er waren ook geen aanwijzingen dat MDR1/P-Gp bijdraagt aan klinische chemotherapie resistentie van borstkanker.

De multidrugresistentie geassocieerde eiwitten MRP1, MRP2 en MRP3 veroorzaken in vitro multidrug resistentie. HOOFDSTUK 5 onderzoekt hun rol in resistentie van borstkanker tegen anthracycline therapie. Allereerst werd IHC kleuring van de MRP's gevalideerd met RT-PCR en northern blot in controle materiaal met een bekende expressie van deze eiwitten. Vervolgens werden negen borstkanker cellijnen en 30 tumoren onderzocht met RT-PCR en IHC. MRP1 – 3 mRNA was detecteerbaar in alle cellijnen en tumoren. Er werd geen toegenomen expressie gevonden in neoadjuvant behandelde tumoren versus onbehandelde tumoren. Met IHC werd geen MRP expressie aangetoond. MRP1 – 3 expressie was niet geassocieerd met tumor respons of met klinisch beloop. Concluderend is er geen ondersteuning gevonden voor de hypothese dat deze eiwitten bijdragen aan klinische resistentie.

BCRP is betrokken bij in vitro multidrug resistentie en werd oorspronkelijk geïdentificeerd in de borstkanker cellijn MCF7/AdrVp. Het doel van HOOFDSTUK 6 is om de bijdrage van BCRP aan resistentie van borstkanker tegen anthracycline therapie te onderzoeken. BCRP expressie werd

bepaald met RT-PCR en IHC in negen borstkanker cellijnen en in materiaal van 25 onbehandelde en 27 anthracycline behandelde mammacarcinomen.
Slechts twee cellijnen brachten BCRP mRNA tot expressie op een niveau dat ook met IHC aantoonbaar is. In klinisch tumormateriaal was de BCRP expressie sterk variabel. Met IHC werd BCRP in bloedvaten en in normaal borstklierweefsel gevonden maar niet in kanker cellen. De expressie van BCRP was niet geassocieerd met respons of overleving. Concluderend zijn er geen aanwijzingen dat verhoogde expressie van BCRP resistentie van borstkanker tegen anthracyclines veroorzaakt.

Preklinisch onderzoek toont aan dat eiwitten die chemotherapie uit een cel pompen, resistentie van borstkankercellen tegen chemotherapie veroorzaken. Verondersteld wordt dat ook de respons op chemotherapie van borstkanker bij patiënten vermindert als gevolg van de expressie van pomp eiwitten. Het hier beschreven onderzoek geeft nieuwe data en daarnaast een overzicht van de bestaande literatuur, waarmee deze hypothese wordt weersproken. De multidrug resistentie gerelateerde eiwitten MDR1/P-Gp, MRP1 – 3 en BCRP leveren geen klinisch belangrijke bijdragen aan het effect van (neo)adjuvante chemotherapie in borstkanker. Bovendien is voor borstkanker de veelgebruikte methode, om met immuunhistochemische kleuring de expressie van deze eiwitten aan te tonen, niet valide, omdat er geen (reproduceerbaar) specifiek kleuringspatroon herkenbaar is en omdat de IHC resultaten geen relatie vertonen met expressieniveaus van mRNA in hetzelfde weefsel.
Een tweede vaak gestelde hypothese is dat reductie van tumorvolume na chemotherapie (respons) voorspellend is voor overleving van de patiënt. De resultaten uit HOOFDSTUK 2 spreken deze veronderstelling tegen. Zij worden, blijkens een in de Introductie gepresenteerde review, ondersteund door de bestaande literatuur. De klinische respons op chemotherapie is dus geen belangrijke prognostische parameter voor borstkanker patiënten.
Ten aanzien van de moleculaire merkers die momenteel vaak worden bepaald in mammacarcinomen kan worden geconcludeerd dat alleen ER expressie en proliferatie merkers (Ki-67; graad) bruikbaar zijn voor predictie van respons op chemotherapie.