

# DNA-profielen in maagkanker en klinische toepassingen

**Auteur** T.E. Buffart

**Trefwoorden** array comparative genomic hybridization, DNA-profielen, maagkanker

## Samenvatting

Op 16 december 2008 promoveerde mw. drs. T.E. Buffart aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op het promotieonderzoek 'DNA copy number profiling of gastric cancer and its clinical implications'. Zij deed dit onderzoek onder begeleiding van de promotoren dhr. prof. dr. G.A. Meijer, afdeling Pathologie van het VU medisch centrum, en dhr. prof. dr. C.J.H. van de Velde, afdeling Chirurgie van het Leids Universitair Medisch Centrum, en copromotoren mw. dr. B. Carvalho en mw. dr. N.C.T. van Grieken, afdeling Pathologie

van het VU medisch centrum. Het doel van het onderzoek was om beter inzicht te krijgen in de moleculaire pathogenese van maagkanker en om de biologische eigenschappen van de tumor te correleren aan klinisch gedrag en overleving van de patiënt. Hiervoor is gebruikgemaakt van een techniek waarmee patronen van DNA-afwijkingen in kankercellen kunnen worden bestudeerd. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2009;6:139-41)

## Inleiding

Ondanks de dalende incidentiecijfers van maagkanker is het wereldwijd nog steeds de op een na meest voorkomende oorzaak van sterfte aan kanker. Patiënten kunnen alleen worden genezen wanneer bij operatie de hele tumor kan worden verwijderd. Maagkanker geeft meestal pas symptomen wanneer de ziekte al een vergevorderd stadium heeft bereikt waardoor volledige verwijdering van de tumor vaak niet mogelijk is.

Een van de belangrijkste factoren die bijdragen aan een verhoogd risico op maagkanker is infectie met de bacterie *Helicobacter pylori*. Deze infectie leidt tot chronisch actieve ontstekingen van het maagslijmvlies, gevolgd door atrofie van het maagslijmvlies, intestinale metaplasie en intra-epitheliale neoplasie. Dit kan uiteindelijk leiden tot een invasief carcinoom. Naast een infectie met *H. pylori* zijn er andere omgevingsfactoren, bijvoorbeeld in de voeding, en erfelijke factoren bekend die het risico op maagkanker beïnvloeden.

Bij het ontstaan van maagtumoren spelen afwijkingen in het DNA een grote rol. Maagtumoren vertonen vaak chromosomale instabiliteit, wat

resulteert in verlies of toename van delen van een chromosoom of zelfs hele chromosomen in tumorcelkernen. Maagkanker is een heterogene ziekte op genomisch niveau. Verschillende patronen van DNA-afwijkingen kunnen ten grondslag liggen aan verschillen in klinisch gedrag en overleving van de patiënt.

Kennis over de moleculaire pathogenese van maagkanker is beperkt. Het doel van het onderzoek was meer inzicht krijgen in de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van maagkanker. Dit is belangrijk voor de ontwikkeling van preventieve maatregelen, voor het vinden van markers voor vroege opsporing van maagkanker, voor betere classificatie van maagkanker in relatie tot de therapiekeuze en voor het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen met als doel de mortaliteit te verminderen.

## Patronen van DNA-afwijkingen in maagtumoren

'Array comparative genomic hybridization' (array-CGH) is een uitermate geschikte techniek om patronen van afwijkingen in het aantal DNA-

kopieën in kankercellen te bestuderen. Vele studies in dit proefschrift zijn uitgevoerd met behulp van deze techniek. Eerst zijn voorloperlaesies van maagkanker, die de potentie hebben om maligne te onttaarden, bestudeerd om de moleculaire pathogenese van maagkanker beter te leren begrijpen. Er zijn 2 morfologisch verschillende typen maagadenomen, te weten intestinaal type en pyloric-gland-adenomen, bestudeerd om te onderzoeken of verschillende biologische mechanismen ten grondslag liggen aan het ontstaan hiervan. Er is aangetoond dat 'gains' op chromosoom 8, 9q, 11q en 20 en 'losses' op chromosoom 5q, 6, 10 en 13 al in een vroeg stadium van maagkanker ontstaan. Ondanks de morfologische verschillen, zijn de patronen van chromosomale afwijkingen van deze 2 typen adenomen vergelijkbaar.<sup>1</sup>

Volgens de Laurén-classificatie zijn 2 belangrijke histologische typen maagtumoren te onderscheiden. Het is omstreden of deze 2 histologische typen verschillen in patronen van chromosomale afwijkingen. Naast deze 2 typen kan een derde histologisch type, het gemengde type, worden onderscheiden, dat een tweevoudig differentiatiepatroon vertoont. In één van de studies zijn de DNA-afwijkingen van beide componenten binnen het gemengde type maagkanker afzonderlijk bestudeerd. Beide histologische componenten binnen het gemengde type hebben vergelijkbare patronen van DNA-afwijkingen. Dit toont aan dat de morfologische verschillen niet kunnen worden veroorzaakt door veranderingen in het DNA-profiel.<sup>2</sup>

Tevens zijn DNA-profielen van maagtumoren bestudeerd in relatie tot leeftijd en afkomst van de patiënt. De chromosomale regio's 11q23.3 en 19p13.3 leveren de meeste bijdrage aan de verschillen in DNA-profielen tussen maagtumoren van jonge en oude maagkankerpatiënten.<sup>3</sup> Ook zijn verschillende patronen van genomische afwijkingen gevonden in maagkankerpatiënten afkomstig uit Zuid-Afrika en West-Europa. Dit kan betekenen dat patiënten die afkomstig zijn uit verschillende geografische gebieden een verschillend mechanisme van maagkankerontwikkeling hebben.<sup>4</sup>

### Klinische implicaties

In Nederland betekent chirurgische behandeling voor maagkanker vaak operatieve verwijdering van de maag met een beperkte (D1)-lymfeklierdissectie,

omdat de uitgebreide (D2)-lymfeklierdissectie is geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit. Een subgroep met regionale lymfekliermetastasering heeft echter mogelijk baat bij een D2-dissectie. Maagkankerpatiënten met een goede overleving hebben nauwelijks baat bij intensieve behandelingen, zoals uitgebreide lymfeklierdissectie en/of (neo)adjuvante chemo- of radiotherapie, en zullen waarschijnlijk meer nadelige effecten onderkennen van de behandeling. Het identificeren van deze subgroepen kan worden gebruikt om patiënten te selecteren die waarschijnlijk geen voordeel hebben bij aanvullende intensieve behandelingen.

Uit het onderzoek is gebleken dat verlies van chromosoom 5q en 14q in de tumor geassocieerd is met een goede prognose. Ook de DNA-ploëdiestatus van de tumor en de methyleringsstatus van het tumorsuppressorgen *MAL* bleken van prognostische waarde voor maagkankerpatiënten.<sup>5,6</sup>

Het combineren van markers kan mogelijk een betere voorspelling van het ziektebeloop geven en moet verder worden uitgezocht. Bij het gebruik van dergelijke biologische criteria voor het kiezen van de meest optimale behandeling voor de individuele patiënt, moet rekening worden gehouden met het feit dat er subgroepen van patiënten bestaan met verschillende moleculaire achtergronden, wat de uitkomst van een dergelijke moleculaire test kan beïnvloeden. Bovendien, blijkt uit deze studies, kan het nodig zijn om een moleculaire test te optimaliseren voor elke subgroep van patiënten.

### Referenties

1. Buffart TE, Carvalho B, Mons T, Reis RM, Moutinho C, Silva P, et al. DNA copy number profiling of gastric cancer precursor lesions. *BMC Genomics* 2007;8:345.
2. Carvalho B, Buffart TE, Reis RM, Mons T, Moutinho C, Silva P, et al. Mixed gastric carcinomas show similar chromosomal aberrations in both their diffuse and glandular components. *Cell Oncol* 2006;28:283-94.
3. Buffart TE, Carvalho B, Hopmans E, Brehm V, Klein-Kranenburg E, Schaaij-Visser TB, et al. Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *J Pathol* 2007; 211:45-51.
4. Buffart TE, Louw M, Van Grieken NC, Tijssen M, Carvalho B, Ylstra B, et al. Gastric cancers of Western European and African patients show different patterns of genomic instability. Submitted for publication.
5. Buffart TE, Overmeer RM, Steenbergen RD, Tijssen M,

Van Grieken NC, Snijders PJ, et al. MAL promoter hypermethylation as novel prognostic marker in gastric cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1802-7.

6. Belien JA, Buffart TE, Gill AJ, Broeckaert MA, Quirke P, Meijer GA, et al. Gross genomic damage measured by DNA image cytometry independently predicts gastric cancer patient survival. Submitted for publication.

Ontvangen 9 maart 2009, geaccepteerd 11 maart 2009.

## Correspondentieadres

Mw. dr. T.E. Buffart, coassistent

VU medisch centrum

Afdeling Pathologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Tel.: 020 444 22 39

E-mailadres: t.buffart@vumc.nl

Belangenconflicten: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: KWF kankerbestrijding, grant KWF 2004-3051.