

Voorspellende analyse van doelgerichte chemoradiatie volgens het RADPLAT protocol voor lokaal uitgebreide hoofdhals kanker

G.B. van den Broek



Dit proefschrift beschrijft een aantal significant voorspellende factoren voor de uitkomst na chemoradiatie bij patiënten met uitgebreide hoofdhals tumoren. Deze patiënten ondergingen radiotherapie ('RAD', 70 Gy) met gelijktijdige intra-arteriële toediening van hoge dosis cisplatinum (150mg/m² ('PLAT')), de zogenaamde RADPLAT-behandeling. Kennis over prognostische factoren voor de uitkomst van behandeling wordt steeds belangrijker omdat chemoradiatie wereldwijd in toenemende mate wordt geaccepteerd als standaardbehandeling voor patiënten met (functioneel) irresectabele hoofdhalscarcinomen. Eerst worden klinische en radiologische factoren onderzocht. Kleinere volume van de primaire tumor (gemeten op MRI scans) en eenzijdige intra-arteriële infusie hebben een grote voorspellende waarde voor het slagen van de behandeling. Tumor volume van de primaire tumor, co-morbiditeit, laagste pathologische lymfeklierstation in de hals en gewichtsverlies voor behandeling zijn significant voorspellende factoren voor kortere overleving. De significant voorspellende factoren werden verwerkt in een nomogram, waarmee de kans op locale controle en overleving van patiënten vóór de behandeling kan worden berekend. Vervolgens worden genetische factoren onderzocht. Comparative genomic hybridization, een methode om het hele genoom te onderzoeken, toont dat patiënten die een recidief krijgen na chemoradiatie genetisch verschillen van patiënten zonder recidief. Om deze patiënten te kunnen selecteren voor chemoradiatie, is identificatie van moleculaire markers nodig, die deze genetische verschillen veroorzaken. Twee moleculaire markers, MRP2 en P16, zijn significant voorspellend voor de uitkomst na chemoradiatie. MRP2 is een transporter-eiwit dat in staat is om stoffen, zoals cisplatin en glutathion, de cel uit te pompen. P16 is een negatieve regulator van de cel cyclus. Deze klinische, radiologische en genetische factoren zijn vóór de behandeling te bepalen. Tevens heeft een ná de behandeling gemaakte MRI scan toegevoegde waarde. De voorspellende waarde hiervan is dermate groot dat bij veel patiënten alleen met een

MRI scan kan worden volstaan en een onderzoek in algehele anesthesie ter bepaling van een recidief overbodig is. Geen van de onderzochte factoren voor het optreden van een regionaal halsklier recidief heeft voorspellende waarde. Echo met cytologische punctie, die na de behandeling werd verricht, heeft een sensitiviteit en specificiteit van 80% en 42%. Gelet op het feit dat aanvullende halsklierdissectie leidt tot een goede regionale controle (79%) en dat al vóór behandeling geplande halsklierdissecties vaak onnodig worden uitgevoerd, lijkt een expectatief beleid na chemoradiotherapeutische behandeling verdedigbaar. Aangezien toxiciteit na chemoradiatie een grote rol speelt bij de selectie voor deze behandeling, worden ook factoren onderzocht die voorspellend zijn voor het krijgen van toxiciteit. Patiënten met tumoren in de mondholte en orofarynx hebben een hoog risico voor het optreden van mucositis, mondholletumoren vooral voor osteoradionecrose, hogere leeftijd voor xerostomie en hogere N-stadiëring voor persisterende sondevoeding. Recente studies waarin moleculaire therapie (zg. 'small molecules') in combinatie met radiotherapie werd onderzocht toonden een positief resultaat bij patiënten met uitgebreide hoofdhals kanker. Om die reden is het aan te bevelen om toekomstige validatie van onze voorspellende factoren te onderzoeken in gerandomiseerde studies die moleculaire behandeling als nieuwe therapie onderzoeken. Vanuit een genetisch perspectief zullen nieuwe resultaten van micro-array onderzoek hopelijk leiden tot meer inzicht in genen die een rol spelen in chemoradiatie resistentie.

Samenvatting van het proefschrift "Prognostic analysis of targeted chemoradiation for locally advanced head and neck carcinomas according to the RADPLAT protocol", G.B. van den Broek.

Verdedigd op 5 december 2007 te Amsterdam

Promotor: prof. dr A.J.M. Balm

Co-promotores: dr C.R.N. Rasch,

dr M.W.M. van den Brekel

G.B. van den Broek

Eduard Kunnekehof 17

3543 HT Utrecht

0302341934, 0641488024

g.b.vandenbroek@amc.uva.nl