

Betrokkenheid van het humaan papillomavirus bij de ontwikkeling van tonsilcarcinomen

H.C. Hafkamp

Hoofd-halscarcinomen vertegenwoordigen 6,5% van alle nieuwe kankergevallen over de gehele wereld. De laatste decennia neemt deze incidentie, en met name de incidentie van orofarynxcarcinomen, toe in West-Europa en de Verenigde Staten. Naast de bekende risicofactoren, roken en overmatig alcoholgebruik, is duidelijk geworden dat ook oncogene humane papillomavirussen (HPV's) een rol spelen bij het ontstaan van laatstgenoemde carcinomen. Nadat de gastheer is geïnfecteerd met het HPV kan er integratie plaatsvinden van het HPV-DNA in het humane genoom. Deze integratie wordt als belangrijke stap beschouwd bij de ontwikkeling van een kwaadaardige tumor.

Tijdens het onderzoek bleek dat het HPV een rol speelt bij het ontstaan van hoofd- halscarcinomen, gelokaliseerd in de orofarynx en vooral in de tonsil. Bij deze HPV-positieve tonsilcarcinomen vonden wij minder mutaties in het p53-eiwit in vergelijking met HPV-negatieve tonsilcarcinomen. Tevens vonden wij een significante relatie tussen HPV-integratie en een verminderde expositie aan tabaksrook en alcohol.

Uit vervolgonderzoek bleek dat bij ongeveer 40% van de onderzochte tonsilcarcinomen HPV-16-DNA kon worden aangetoond. We vonden een significante correlatie tussen de aanwezigheid van HPV-16-DNA en een betere prognose. De vijfjaarsoverleving voor patiënten met HPV-positieve en HPV-negatieve carcinomen bedroeg 55% en 29%. Naast de afwezigheid van HPV-16 bleek ook dat afwezigheid van p16^{INK4A}-overexpressie, roken, een combinatie van roken en alcoholgebruik, een tumordiameter van meer dan 4 cm en de ontwikkeling van terugkerende ziekte, was geassocieerd met een kortere ziektespecifieke overleving. Statistische analyse toonde aan dat roken de belangrijkste prognostische factor was. Rokers hadden een 5,5 keer grotere kans om aan kanker te overlijden in vergelijking met niet-rokers. Patiënten met HPV-negatieve tonsilcarcinomen bleken twee keer zoveel kans te hebben aan kanker dood te gaan in vergelijking met patiënten met HPV-positieve tonsilcarcinomen. Daarnaast werd een significante correlatie gevonden tussen HPV-positiviteit en de aanwezigheid van p16^{INK4A}-overexpressie. Dit leidde tot de conclusie dat het bepalen van de p16^{INK4A}-overexpressie als betrouwbare detectiemethode zou kunnen dienen voor het aantonen van HPV. Aangezien het bepalen van de p16^{INK4A}-overexpressie een relatief eenvoudige procedure is, zou deze methode als routineonderzoek in de dagelijkse praktijk kunnen worden toegepast.

Om te testen of deze methode ook toepasbaar is bij normaal tonsilweefsel werden vervolgens 262 tonsillen onderzocht op de aanwezigheid van p16^{INK4A}-overexpressie en HPV-16-DNA. P16^{INK4A}-overexpressie werd gevonden bij ongeveer 30% van de tumorvrije tonsillen terwijl er geen HPV kon worden aangetoond. Hieruit werd geconcludeerd dat er andere oorzaken moeten zijn voor deze overexpressie van p16^{INK4A} in normaal tonsilweefsel en dat het bepalen van p16^{INK4A}-overexpressie geen goede testmethode is om de aanwezigheid van HPV bij normaal tonsilweefsel te bepalen.

Ten slotte werd de expressie en prognostische waarde bepaald van verschillende celcyclusregulerende eiwitten met als doel te bepalen welke rol zij hebben bij de HPV-afhankelijke en HPV-onafhankelijke ontwikkeling van carcinomen. Hieruit bleek dat met name p21^{Cip1/WAF1}-overexpressie de belangrijkste voorspeller was van een gunstige prognose bij patiënten met tonsilcarcinomen.

We konden dan ook concluderen dat HPV-positieve tonsiltumoren verschillen van HPV-negatieve tonsiltumoren op basis van moleculaire en klinische kenmerken, die van prognostisch belang bleken te zijn. Dit biedt perspectieven voor de ontwikkeling van zowel nieuwe therapieën als ook testen voor bepaling van individuele therapiekeuze.

Samenvatting van het proefschrift 'The role of human papillomavirus in the development of tonsillar carcinomas', H.C.Hafkamp.
Verdedigd op 6 februari 2008 te Maastricht.
Promotores: prof. dr. J.J. Manni en prof. dr. F.C.S. Ramaekers
Copromotor: dr. E.J.M. Speel



H.C. Hafkamp, kno-arts
Reinier de Graaf Groep
Locatie Rienier de Graaf
Gasthuis
Reinier de Graafweg 3-11
2625 AD Delft