

The role of human papillomavirus in head and neck cancer

M.M. Rietbergen



Drs. M.M. Rietbergen
Aios KNO, VUmc
Amsterdam, afd. KNO.
E-mail: mm.rietbergen@
vumc.nl

In Nederland krijgen meer dan 550 patiënten per jaar een orofarynx tumor. Belangrijke risicofactoren in de etiologie van orofarynx tumoren zijn roken en overmatig alcoholgebruik. De laatste decennia is het echter duidelijk geworden dat ook infectie met het humaan papillomavirus (HPV) – het virus dat cervixcarcinomen veroorzaakt – bijdraagt aan de ontwikkeling van orofarynx tumoren.

De prevalentie van HPV-geïnduceerde (HPV-positieve) orofarynx tumoren verschilt wereldwijd. De oorzaak hiervoor kan – naast een variërende blootstelling aan het virus in verschillende geografische regio's – ook een verschil in HPV-detectiemethoden zijn. In dit proefschrift werd daarom ten eerste aandacht besteed aan het valideren van een gestandaardiseerd HPV-detectiealgoritme, bestaande uit p16-immunohistochemie gevolgd door een GP5+/6+ HPV PCR op de p16-positieve orofarynx tumoren. Uit validatie bleek dat de accuraatheid van dit algoritme 98% was. Vervolgens werd dit algoritme gebruikt voor de bepaling van de HPV-prevalentie in orofarynx tumoren de afgelopen decennia. Het percentage HPV-positieve orofarynx tumoren in het VU Medisch Centrum (VUmc) bleek de laatste 20 jaar te zijn gestegen van 5% in 1990 tot 30% in 2010.

Het belangrijkste klinische verschil tussen patiënten met een HPV-positieve orofarynx tumor en patiënten met een HPV-negatieve orofarynx tumor lijkt te zijn gerelateerd aan de prognose. Een retrospectief onderzoek werd verricht naar de relatie van HPV-status op overleving bij een groot, consecutief cohort Nederlandse patiënten met orofarynx tumoren. In deze studie werden alle patiënten geïnccludeerd die in de periode 2000-2006 met een orofarynx tumor waren gediagnosticeerd in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam en het VUmc in Amsterdam. Patiënten met een HPV-positieve orofarynx tumor hadden een betere vijfjaarsoverleving dan patiënten met een HPV-negatieve orofarynx tumor (73,5 versus

40,9%). Een prognostisch model werd ontworpen gebaseerd op dit cohort patiënten. Dit model liet zien dat de belangrijkste prognostische factor voor patiënten met een orofarynx tumor de HPV-status is. Dit werd gevolgd door comorbiditeit voor HPV-positieve patiënten en N-stadium voor HPV-negatieve patiënten. Op dit moment lopen er klinische trials die als doel hebben het effect van een minder intense behandeling voor patiënten met een HPV-positieve orofarynx tumor te evalueren. Daarom is het gebruik van een betrouwbare HPV-detectiemethode van groot belang voor de selectie van patiënten voor dergelijke klinische trials. Op dit moment worden patiënten echter alleen geïnccludeerd op basis van een positieve p16-immunokleuring. Wij beschreven de overleving van patiënten met een p16-positieve maar HPV-DNA-negatieve tumor. De overleving van deze groep patiënten was bijna identiek aan de overleving van HPV-negatieve patiënten. Daarnaast bleek het genetisch profiel van deze groep tumoren bijna volledig overeen te komen met dat van HPV-negatieve tumoren. Dit impliceert dat een aantal patiënten onterecht wordt geselecteerd voor een klinische trial waarin een minder intense behandeling wordt gegeven. Om die reden onderstrepen wij het belang van het uitvoeren van HPV-DNA-specifieke testen naast een p16-immunokleuring.

Ten slotte onderzochten wij verschillende oorzaken voor de goede prognose van patiënten met een HPV-positieve orofarynx tumor. Zo toonden wij de afwezigheid van 'field cancerization' aan en lieten we zien dat patiënten met een HPV-positieve orofarynx tumor minder expressie laten zien van de kankerstemcelmarkers CD44 en CD98.

Te verdedigen op 7 mei 2014 te Amsterdam

Promotores: prof. dr. R.H. Brakenhoff,

prof. dr. C.R. Leemans, prof. dr. P.J.F. Snijders

Copromotor: prof. dr. E. Bloemena