

# Moleculaire diagnose en prognostische waarde van hoofd-hals kanker in chirurgische snijvlakken

V.V.M. van Houten



Dr. V.V.M. van Houten  
Sectie Tumorbiologie,  
Afdeling Keel-, Neus- en  
Oorheelkunde  
Vrije Universiteit  
Amsterdam

In 10-30% van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC) ontwikkelt zich na chirurgische behandeling een lokaal recidief ondanks dat de resectieranden histologisch als tumor-vrij waren beoordeeld. Dit suggereert dat tumorcellen of precursor-laesies achterblijven in de resectieranden die door routine histopathologisch onderzoek niet als zodanig herkend worden. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift betreft het vaststellen van de voorspellende waarde van de moleculaire detectie van klonaal aan de tumor gerelateerde (pre)maligne cellen in histologisch tumor-vrije resectieranden voor het optreden van lokaal recidief bij chirurgisch behandelde HHPCC patiënten, alsmede het ophelderen van de onderliggende pathobiologie. HHPCC ontstaat door een accumulatie van (epi)genetische veranderingen in oncogenen en tumor-suppressorgenen, die veelal betrokken zijn bij de regulatie van de celdeling en het intact houden van het genoom. Ook virussen, zoals humane papillomavirussen (HPV), kunnen door functionele inactivatie van belangrijke genen zoals het p53 gen hoofd-hals-kanker veroorzaken. De genetische veranderingen ontstaan geleidelijk en zijn zo specifiek dat het ontstaan van preneoplastische aandoeningen en invasief carcinoom in de slijmvliezen gevolgd kan worden. Uit onderzoek beschreven in dit proefschrift bleek dat zowel mutaties in het p53 gen als de aanwezigheid van HPV geschikt zijn als moleculaire markers om (pre)maligne cellen klonaal gerelateerd aan de tumor in weefselmonsters aan te tonen. Vervolgens werd een prospectieve klinische studie uitgevoerd bij 128 chirurgisch behandelde HHPCC patiënten bij wie de resectieranden histologisch tumor-vrij waren. In 79 van deze 128 patiënten konden p53 mutaties (69) of HPV (10) in de tumor worden aangetoond, en daaropvolgend werden de resectieranden van deze patiënten met genoemde moleculaire markers onderzocht. De resectieranden bleken bij 47 van de 79 patiënten 'moleculair-positief', duidend op de aanwezigheid van achtergebleven tumorcellen of precursor-laesies. Met immunohistochemie, histologie en moleculaire

technieken kon worden aangetoond dat dit bij 10 patiënten op de aanwezigheid van een genetisch veranderde precursor-laesie ('veld') berustte, die overigens klinisch niet zichtbaar was. Na een follow-up van 21,5 maanden bleek geen van de 32 patiënten met 'moleculair-negatieve' resectieranden een lokaal recidief te hebben ontwikkeld, bij 8 van de 47 patiënten met één of meer 'moleculair-positieve' resectieranden ontstond een lokaal recidief. Met univariate statistische analyses kon worden aangetoond dat de lokaal recidief-vrije overleving, ziekte-vrije overleving en oorzaak-specifieke overleving significant slechter waren in patiënten met 'moleculair-positieve' resectieranden. Multivariate analyse toonde aan dat de moleculaire status van de resectieranden de enige onafhankelijke voorspellende factor was voor de lokaal recidief-vrije overleving (RR=8.1, P=0.014). Deze belangrijke bevinding dient eerst in grotere series patiënten te worden bevestigd. Vervolgens valt een studie te overwegen waarin voor bepaalde patiëntengroepen op basis van een negatieve moleculaire analyse van de resectieranden wordt afgezien van postoperatieve radiotherapie. Opvallend was het hoge percentage patiënten met 'moleculair-positieve' resectieranden (59%). Mogelijk zullen meer patiënten een lokaal recidief ontwikkelen bij een langere follow-up. Ook zijn veel patiënten nabestraald, hetgeen kan verklaren dat zij ondanks 'moleculair-positieve' resectieranden geen lokaal recidief hebben ontwikkeld. Het is ook mogelijk dat de gebruikte methode leidt tot fout-positieve bevindingen. Verder viel op dat er vrij frequent aan de tumor gerelateerde genetisch veranderde precursor-laesies in de resectieranden werden aangetroffen. Momenteel wordt er verder onderzoek gedaan naar de precieze klinische betekenis van deze achtergebleven precursor-laesies.

*Samenvatting van het proefschrift getiteld 'Molecular diagnosis and prognostic value of head and neck cancer in surgical margins' V.V.M. van Houten.*

*Verdedigd op 23 oktober 2002 te Amsterdam – VU*

*Promotor: Prof. Dr. G.B. Snow*

*Co-promotor: Dr. R.H. Brakenhoff*