

Molecular characterization of oropharyngeal and oral squamous cell carcinomas

P.M.W. van Kempen



Dr. P.M.W. van
Kempen, aios KNO.
Afd. KNO,
UMC Utrecht.
E-mail:
p.m.w.vankempen-2@
umcutrecht.nl

Ondanks verbeteringen in de huidige therapie, is de vijfjaarsoverleving van hoofd-halstumoren gemiddeld 50%. Daarnaast hebben bijna alle patiënten die behandeld zijn voor kanker in het hoofd-halsgebied veelvuldig te maken met neveneffecten zoals een droge mond, beperkte mondopening en problemen met slikken. Deze ontmoedigende cijfers benadrukken de noodzaak om nieuwe biomarkers te ontwikkelen die de respons op therapie kunnen voorspellen en tevens de ontwikkeling van meer doelgerichte therapie, zodat overbodige behandeling van patiënten die geen baat hebben bij de therapie voorkomen kan worden. Verbeterde kennis van de biologische processen die zich afspelen in de tumorcel zal ertoe leiden dat patiënten kunnen worden geselecteerd voor doelgerichte therapieën. Het doel is om uiteindelijk elke patiënt de meest geschikte therapie te geven, afgestemd op het eigen genetisch profiel, de zogenaamde therapie op maat. In dit promotieonderzoek staat de zoektocht naar nieuwe 'biomarkers' en targeted (doelgerichte) therapie in orofarynx- en mondholtetumoren centraal.

In de eerste drie hoofdstukken ligt de focus op de epigenetica, waarbij met name promoterhypermethylatie wordt bestudeerd. Wij tonen aan dat promoterhypermethylatie een rol speelt in de carcinogenese van hoofd-halstumoren, die meer uitgesproken is in HPV-positieve orofarynxtumoren dan in HPV-negatieve. Tevens laten wij zien dat promoterhypermethylatie in HPV-negatieve orofarynxtumoren mogelijk een rol speelt in de ontwikkeling van radiotherapieresistentie. De volgende drie hoofdstukken richten zich op de genetica. We hebben gekeken naar het mutatielandschap van *TP53* in de verschillende anatomische sublocaties van hoofd-halstumoren. Hierbij identificeerden wij de Y220C-

mutatie als relatieve hot-spotmutatie in met name orofarynxtumoren. Y220C kan een predictieve rol krijgen in de toekomst in de therapie van orofarynxtumoren, aangezien er onlangs een 'small molecule' is geïntroduceerd dat het Y220C-gemuteerde p53-eiwit kan stabiliseren. Verder laten we zien dat de genkopiestatus van oncogenen van klinisch belang kan zijn in de diagnostiek van occulte lymfkliermetastases bij patiënten met vroege mondholtetumoren en als prognostische biomarker. In het zesde hoofdstuk toonden we aan dat de epidermal growth factor receptor (EGFR) een rol speelt in de resistentie van fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)-remmers in hoofd-halstumoren en dat gecombineerde behandeling van FGFR- en EGFR-remmers verminderde celproliferatie laat zien in cellijnen.

In het laatste hoofdstuk laten we zien dat er naast genetische en epigenetische verschillen ook op immunologisch gebied verschillen zijn tussen HPV-positieve en HPV-negatieve orofarynxtumoren. Samenvattend toont dit proefschrift nieuwe inzichten in de onderliggende biologie van hoofd-halstumoren, in het bijzonder mondholt- en orofarynxkanker. Beter begrip hiervan zal uiteindelijk leiden tot betere diagnose, predictie en prognosestelling van patiënten met deze vormen van kanker en uiteindelijk ook de basis vormen voor nieuwe doelgerichte therapieën. Hierdoor zal in de (nabije) toekomst de overleving van hoofd-halskankerpatiënten verbeteren.

Verdedigd op 22 maart 2016 te Utrecht

Promotoren: prof. dr. W. Grolman en

prof. dr. P.J. van Diest

Copromotor: dr. S.M. Willems