

Dit proefschrift heeft tot doel het bestuderen van biologische factoren, die van belang kunnen zijn om metastaserend gedrag van Hoofd-hals plaveiselcel carcinomen (HHPCC) te voorspellen.

De Algemene Introductie geeft een overzicht van enige zaken met betrekking tot de diagnostiek en de behandeling van HH kanker, zoals epidemiologische gegevens, de presentatie in de kliniek van enige vormen van HH kanker, pathologische overwegingen in HH kanker, en middelen heden ten dage voorhanden om aanleg om te metastaseren aan te tonen. Hoewel technische vooruitgang ertoe heeft geleid dat het opsporen van metastasen aanmerkelijk is verbeterd, blijft de kwestie van de behandeling van de hals zonder aanwijzingen voor metastasen controversieel. Electieve behandeling zou onbedoelde schade toebrengen aan de meerderheid van patiënten die immers nooit metastasen zou hebben gekregen, behandeling nalaten kan echter verhoogde mortaliteit en morbiditeit betekenen voor patiënten die na behandeling van de primaire tumor metastasen blijken te hebben, die mogelijk hadden kunnen zijn weggenomen bij directe behandeling van de hals. Factoren ontleend aan de tumor zelf, die betrokken zijn bij metastaseren, om metastasen te

voorspellen, in plaats van op te sporen, zijn mogelijk een oplossing voor deze kwestie.

De twee belangrijkste onderwerpen van ons onderzoek worden in de volgende paragrafen geïntroduceerd namelijk genetische afwijkingen en angiogenese. Een oncogenese model wordt voorgesteld, gebaseerd op data uit de literatuur. Groeiend inzicht in de genetische machinerie aan de basis van neoplastische veranderingen heeft een aantal afwijkingen opgeleverd, die mogelijk van prognostisch belang zijn. Hun gebruik bij het voorspellen van metastasen, in het bijzonder voor individuele patiënten in plaats van voor groepen van patiënten is nog beperkt. Angiogenese wordt in relatie tot tumor groei en metastase geplaatst. Vaatdichtheid, als afspiegeling van angiogenese, en de beperkingen van haar kwantificering in histologische coupes worden bediscussieerd. Problemen met de reproduceerbaarheid van de metingen kunnen als mogelijke oorzaak gezien worden voor de tegenstrijdige berichtgeving hierover in de HH literatuur.

De laatste paragraaf bevat een overzicht van het proefschrift en licht de gebruikte methoden toe. Computer ondersteunde beeldanalyse om meer gedetailleerde informatie met betrekking tot de

microvasculatuur en de noodzaak van coupes van superieure kwaliteit worden geadstrueerd. Ten slotte wordt de rol van statistische modellen om het risico van het optreden van metastasen in individuele patiënten in plaats van groepen patiënten te schatten uitgelegd.

Hoofdstuk 1 meldt de resultaten van ons onderzoek naar vormgerelateerde details in de celkernen van tong PCC. Met behulp van beeldanalyse werd het mogelijk verschillen tussen gemetastaseerde en niet gemetastaseerde tong PCC aan te tonen. Een logistisch regressie model selecteerde twee parameters, waarmee het metastaserend gedrag in 68% van de individuele patiënten correct werd voorspeld. Dit resultaat is mogelijk een afspiegeling van een veranderde genetische samenstelling van gemetastaseerde tumoren, want dit lijkt van invloed op deze kernparameters. Het relatief hoge percentage correcte voorspellingen is des te opvallender wanneer we ons realiseren dat zoveel andere factoren hierop van invloed zijn.

Hoofdstuk 2 meldt gegevens van kwaadaardige kernen in groter detail, door te focussen op chromosomale verschillen tussen gemetastaseerde en niet gemetastaseerde tong PCC, zoals gevonden in CGH analyse. Wij

toonden aan dat er meer chromosomale afwijkingen gevonden werden in gemetastaseerde tumoren, en ook vaker. Chromosomale regio's die mogelijk toekomstig onderzoek verdienen worden genoemd. De genen die in deze regio's gedacht worden te liggen kunnen wellicht in verband staan met metastaserend gedrag.

Hoofdstuk 3 gaat over hoe angiogenese te meten. Enige methodologische uitgangspunten in het bestuderen van vaatdichtheid in weefsel coupes worden uit de doeken gedaan. Beeldanalyse heeft grote voordelen, maar veronderstelt uitstekende kwaliteit van de immunohistochemische kleuringen. Reproduceerbaarheid van de metingen werd getest in het licht van een nieuwe kleuringstechniek om vaten aan te tonen. Het selecteren van gebieden met hoogste vaatdichtheid blijkt erg gevoelig voor vertekening als gevolg van verschillen in interpretatie door onderzoekers. Wanneer echter de tien hoogste velden worden gemiddeld, blijkt dit probleem grotendeels opgelost.

Hoofdstuk 4 meldt de resultaten van onze studie op tong PCC, met de methode beschreven in hoofdstuk 3. Het feit dat wij meer vaten telden in niet gemetastaseerde tumoren dan in wel gemetastaseerde, was het meest opvallend, temeer in vergelijking met

delen van de literatuur. Deze ogenschijnlijke tegenstelling kan wellicht verklaard worden uit het feit dat een aanzienlijk deel van de getelde vaten in de niet gemetastaseerde tumoren een erg kleine diameter vertoonde, waardoor ze niet functioneel zijn. Met een logistisch regressiemodel was 80% van de individuele patiënten correct te voorspellen naar metastaserend gedrag.

Hoofdstuk 5 combineert de resultaten van hoofdstukken 1 en 4, door de gegevens in een logistisch regressiemodel te verenigen. De twee parameters samen bereikte een ongeëvenaard resultaat van 82,5% correcte voorspellingen. Dit resultaat kan gezien worden in het licht van de vele factoren die hun invloed hebben op het metastaseringsproces.

De Algemene Discussie geeft mogelijke toekomstige richtingen aan, gebaseerd op de belangrijkste resultaten van ons onderzoek. Patiënten die een hoog risico blijken te dragen voor de ontwikkeling van

metastasen op basis van de door ons ontwikkelde modellen, kunnen hiervan profijt hebben, omdat hen toegevoegde therapie kan worden aangeboden; patiënten die een laag risico hebben kunnen beperkter behandeld worden, waardoor hen eventuele morbiditeit onthouden kan worden.

Nieuwe parameters zullen waarschijnlijk worden toegevoegd aan ons model, of andere vervangen, met als doel de voorspellingen verder te verbeteren, daarmee recht doend aan het ware karakter van metastasering in verschillende stappen. Uiteindelijk zullen factoren van een patiënt's eigen tumor ons in staat stellen een op maat gesneden behandelvoorstel te maken, en een individuele begeleiding bij de beslissing aan te bieden.