

Precision medicine in head and neck cancer - DNA repair genotyping and functional defects

Caroline Verhagen



Dr. C.V.M. Verhagen,
KNO-arts, afd. KNO,
Rijnstate, Arnhem.
E-mail:
cverhagen@rijnstate.nl

Het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC) is een niet veel voorkomende solide tumor. Patiënten met HHPCC presenteren zich vaak in een vergevorderd stadium van de ziekte. De standaardbehandeling bestaat uit een combinatie van bestraling en op platinum gebaseerde chemotherapie. Helaas hebben niet alle patiënten baat bij deze behandeling en hebben vele ernstige bijwerkingen. Deze problemen zouden minder vaak optreden als we vooraf zouden weten wie baat heeft bij de behandeling, of als we weten bij wie het mogelijk is de behandeling minder intensief te maken. Het doel van dit proefschrift was daarom de gepersonaliseerde behandeling te verbeteren.

Het onderzoek richt zich op defecten in de zogenaamde DNA-reparatiepaden. Als tumoren een afwijking in het DNA-reparatiepad hebben, beïnvloedt dit de behandeling en daarmee ook de prognose. Een voorbeeld hiervan zijn BRCA-deficiënte tumoren bij patiënten met borstkanker. Daarnaast kunnen afwijkingen in kiemcellen van DNA-reparatiegenen, zoals genen van het Fanconi Anemie (FA-) pad, de kans op kanker verhogen, maar ook geassocieerd zijn met een betere respons op platinum-bevattende medicatie.

Om DNA-reparatiedefecten te detecteren, voerden we diverse analyses uit in een grote groep HHPCC-cellijnen en vonden in een aanzienlijk deel een functionele afwijking. Middels gerichte sequencing van onder andere FA en homologe recombinatie (HR-) genen, welke verantwoordelijk zijn voor het herstel van dubbelstrengsbreuken, zochten we naar het onderliggende DNA-reparatiedefect. We toonden aan dat selectie van varianten gebaseerd op homozygotie en SNP allel frequentie van groot belang is om functionele reparatiedefecten te identificeren. In een separaat cohort van patiënten met HHPCC, allen behan-

deld met chemoradiatie, werd een incidentie van deze varianten gevonden van 19%. Patiënten met tumoren met deze varianten hadden enerzijds een slechtere prognose, maar anderzijds een betere respons op een hoge cumulatieve dosis van het crosslinking chemotherapeutikum cisplatine, dan de groep zonder varianten.

Naast het veranderen van de intensiteit van de behandeling is het beïnvloeden van DNA-reparatiedefecten door DNA-schade reparatierepressoren, zoals poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)-remmers, een mogelijkheid voor gepersonaliseerde behandeling. Als monotherapie zijn PARP-remmers effectief in HR-deficiënte cellen, verklaard door het concept van 'synthetic lethality'. Wij vonden dat een veel lagere dosis van de PARP-remmer olaparib nodig is om radiosensibilisatie te induceren in cellen waar HR intact is, en een nog lagere dosis in HR-deficiënte cellen. Olaparib kan dus overwogen worden in de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën in combinatie met bestraling.

Naast het detecteren en exploreren van DNA-reparatiedefecten, onderzochten we de rol van transcriptioneel inactief humaan papillomavirus (HPV). We vonden dat transcriptioneel inactieve tumoren beschouwd moeten worden als HPV-negatieve tumoren, omdat enerzijds de overleving van patiënten met deze tumoren vergelijkbaar is met die van patiënten met HPV-negatieve tumoren en ze anderzijds biologische gelijkenissen vertonen.

De bevindingen in dit proefschrift kunnen leiden tot een betere zorg op maat bij patiënten met HHPCC.

Verdedigd op 2 juni 2021 te Amsterdam.

Promotoren: prof. dr. M.W.M. van den Brekel en prof. dr. M. Verheij

Copromotoren: dr. C. Vens en dr. V.B. Wreesmann