

Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op factoren die de prognose bepalen van mondholtcarcinomen en oropharynxcarcinomen. Tumoren in de oropharynx worden in toenemende mate veroorzaakt door infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Voor hoofd-halstumoren in andere locaties is de rol van HPV onduidelijk.

HPV-positieve oropharynxcarcinomen hebben een gunstiger prognose dan HPV-negatieve oropharynxtumoren. In TNM-8 wordt een onderscheid gemaakt tussen p16-positieve en p16-negatieve oropharynxcarcinomen, met p16 als surrogaatmarker voor HPV. In **Hoofdstuk 2** wordt bevestigd dat TNM-8 ook in Nederland een beter voorspellend prognostisch model is dan TNM-7 bij patiënten met p16-positieve oropharynxtumoren. Het overgrote deel van de p16-positieve oropharynxtumoren is ook HPV DNA-positief en wordt dus daadwerkelijk door HPV veroorzaakt. Binnen de p16-positieve oropharynxtumoren bestaat echter een HPV DNA-negatieve subgroep met een minder gunstige algehele overleving. Deze bevinding onderstreept het belang van de aanvullende HPV DNA test bij p16-positieve oropharynxcarcinomen, niet alleen voor het accuraat voorspellen van de prognose, maar vooral ook voor het selecteren van patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor een minder intensieve behandeling.

Er lopen verschillende klinische studies naar een aangepaste, minder intensieve behandeling van HPV-positieve oropharynxtumoren. Het meest onderzochte alternatief is het vervangen van concomitante cisplatinum door cetuximab bij patiënten die worden behandeld met radiotherapie. In twee gerandomiseerde studies uit 2018 werd gemeld dat patiënten met HPV-positief oropharynxcarcinoom, behandeld met radiotherapie plus cetuximab een verminderde overleving lieten zien in vergelijking met de standaardbehandeling bestaande uit radiotherapie plus cisplatinum. In **Hoofdstuk 3** wordt geïllustreerd dat de belangrijke rol van cisplatinum in de behandeling van HPV-positieve oropharynxcarcinomen al eerder had kunnen worden afgeleid uit causale inferentieanalyses van retrospectieve real-world data.

De vijfjaarsziektevrije overleving van HPV-positieve oropharynxcarcinomen is 80-90%, wat betekent dat een klein percentage van de patiënten een locoregionaal recidief (LRR) of metastasen op afstand (MoA) ontwikkelt. Vooral met het oog op de-intensificatiestudies is het cruciaal om tumoren te onderscheiden die LRR en/of MoA veroorzaken. In **Hoofdstuk 4** wordt aangetoond dat HPV-positieve oropharynxtumoren die MoA veroorzaken, een hoger N-stadium hebben dan HPV-positieve OPSCC zonder MoA. Er werden geen significante verschillen gevonden in somatische DNA afwijkingen tussen HPV-positieve oropharynxcarcinomen die LRR/MoA ontwikkelden en tumoren die dit niet ontwikkelden. LRR/MoA bleek wel significant geassocieerd met veelvoorkomende

HPV16-sequentievarianten, maar de daadwerkelijke betekenis van deze interessante observatie zal in prospectief vervolgonderzoek moeten worden vastgesteld.

De prognostische impact van HPV in oropharynxcarcinomen is algemeen erkend, en HPV-status dient routinematig bepaald te worden in de klinische praktijk. De rol van HPV in hoofd-halstumoren op andere locaties, met name in mondholtecarcinomen, is echter nog onduidelijk. In **Hoofdstuk 5** gebruikten we een nieuwe, gevalideerde methode om HPV-prevalentie te bepalen in een cohort van 940 mondholtetumoren. In totaal waren 21 mondholtecarcinomen (2,2%) HPV DNA-positief en E6 mRNA-positief. Er was geen verschil in overleving tussen HPV-positieve en HPV-negatieve mondholtetumoren. Op basis van deze gegevens lijkt het bepalen van de HPV-status bij mondholtecarcinomen irrelevant in de klinische praktijk.

Een grote uitdaging in de behandeling van mondholtecarcinomen is het voorkomen van een lokaal recidief. Zelfs wanneer chirurgische snijranden tumorvrij zijn, komen lokale recidieven vaak voor. Dat is deels gerelateerd aan voorloperafwijkingen rondom de tumor, maar voorspelling van recidivering op basis van klassieke dysplasie blijkt moeilijk. In leukoplakie, een potentieel kwaadaardige aandoening van de mondholte, blijkt de aanwezigheid van een nieuwe microscopische afwijking aangeduid als "architecturele dysplasie" (AD), een risicofactor voor maligne transformatie. In **Hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of de aanwezigheid van AD in chirurgische snijranden van mondholtecarcinomen geassocieerd is met ontstaan van een lokaal recidief. AD werd door ons gevonden in de snijranden van 29,6% van de mondholtetumoren. Het bleek dat de aanwezigheid van AD in de snijranden van mondholtecarcinomen is geassocieerd met een hoger risico op een lokaal recidief.

Mondholtecarcinomen met AD in de snijranden hebben ook specifieke klinische en histopathologische kenmerken, hetgeen wijst op een onderscheidend biologisch proces vergeleken met mondholtetumoren zonder AD.

Tumoren bestaan niet alleen uit tumorcellen maar ook uit tumorstroma, en dat zou net zo bepalend kunnen zijn voor de prognose. **Hoofdstuk 7** richt zich op de tumor micro-omgeving van mondholtecarcinomen. De aanwezigheid van tumor-infiltrerende T-lymfocyten, vooral CD8⁺ T-cellen, is een bewezen prognostische factor bij verschillende tumortypen, maar het effect van andere immuuncellen zoals tumorinfiltrerende B-lymfocyten (TIL-Bs) is veel minder duidelijk. In **Hoofdstuk 7** werd aangetoond dat de aanwezigheid van peritumorale TIL-B-cellen onafhankelijk geassocieerd is met een gunstiger prognose van mondholtecarcinomen.

In **Hoofdstuk 8** worden alle resultaten van dit proefschrift besproken in bredere context.