

SAMENVATTING

Patiënten met een vergevorderd stadium plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied (HHPCC) hebben een slechte prognose. Aangezien slechts de helft van deze patiënten wordt genezen wanneer de standaardbehandeling wordt toegepast, bestaande uit een combinatie van platinumbevattende chemo- en radiotherapie, is er dringend behoefte aan nieuwe behandelstrategieën. Dit proefschrift richt zich op het gebruiken van genetische profielen van HHPCC om betere behandelbeslissingen te nemen.

Genetische veranderingen karakteriseren het kanker genoom en de behandeling van kanker grijpt vaak aan op eigenschappen die kankercellen hebben verkregen door deze genetische veranderingen. Het kanker genoom van een individuele patiënt bevat daarom mogelijk informatie over de eigenschappen van deze tumor en daarmee over de prognose van de patiënt, respons op specifieke behandelingen en behandel mogelijkheden.

Een groot deel van dit proefschrift gaat over specifieke tumor eigenschappen: DNA reparatie defecten. Dit zijn interessante eigenschappen vanuit een klinisch perspectief, omdat cellen met DNA reparatie defecten een verhoogde gevoeligheid hebben voor (platinumbevattende) chemotherapeutica en bestraling. In het bijzonder hebben we onderzoek gedaan naar defecten van de homologe recombinatie (HR) en Fanconi Anemie (FA) reparatie mechanismen, omdat klinische data suggereerden dat deze defecten mogelijk voorkomen bij HHPCC.

Functionele DNA reparatie experimenten op HHPCC cellijnen leverden bewijs voor de aanwezigheid van HR/FA defecten in een aanzienlijk aantal cellijnen. Vervolgens voerden we DNA sequencing uit op deze cellijnen en op tumorbiopten van HHPCC patiënten die werden behandeld met platinumbevattende chemo-radiotherapie. De aanwezigheid van DNA varianten in de HR/FA genen was geassocieerd met functionele DNA reparatie defecten in de cellijnen en met een slechtere overleving, maar een gunstige respons op hoge cisplatine doseringen, in het patiëntcohort. Daarnaast vonden we dat DNA copynumber profielen, die geassocieerd zijn met HR/FA defecten, sterk en frequent aanwezig zijn in HHPCC. Bovendien waren deze DNA copynumber profielen vaker aanwezig bij tumoren afkomstig uit hoofd-hals deelgebieden die relatief gunstig reageren op definitieve chemo-radiotherapie. We beschouwen dit werk als bewijs voor de aanwezigheid van genetische defecten van HR/FA mechanismen in HHPCC en geloven dat markers hiervoor klinische waarde kunnen hebben.

Naast HR/FA defecten in HHPCC hebben we ook onderzoek verricht naar meer algemene aspecten van de genetische profielen van HHPCC: frequent gemuteerde genen en het aantal mutaties per tumor. Patiënten met mondholtetumoren hebben vaak een slechtere uitkomst na

definitieve chemo-radiotherapie dan patiënten met larynx en farynx tumoren. Hierdoor vroegen wij ons af of mondholttetumoren een andere tumor biologie en genetische profielen hebben dan larynx en farynx tumoren. Globaal vertoonden de mutatie profielen van mondholttetumoren veel gelijkenis met die van larynx en farynx tumoren. We identificeerden echter specifieke genen die vaker waren gemuteerd in mondholttetumoren, dan wel in larynx en farynx tumoren. Bovendien vonden we dat larynx en farynx tumoren gemiddeld meer mutaties per tumor hadden dan mondholttetumoren en daarnaast hoger scoorden op DNA copynumber profielen, welke geassocieerd zijn met HR/FA defecten. Tot slot onderzochten we de prognostische waarde van frequent gemuteerde genen en het aantal mutaties per tumor voor HHPCC patiënten behandeld met chemo-radiotherapie. Tegelijk voorkomende mutaties in *CCND1* en *CDKN2A*, meer mutaties per tumor, en een marker van chromosomale instabiliteit waren allen geassocieerd met een slechtere prognose. Uit dit onderzoek concluderen we dat de genetische profielen van HHPCC informatie bevatten die gebruikt kunnen worden om nauwkeuriger prognoses te stellen en behandelplannen op maat te maken.

Het proefschrift sluit af met een algemene discussie, waarin nauw verwant onderzoek wordt beschreven dat complementair aan ons onderzoek laat zien hoe onze bevindingen kunnen leiden tot behandeling op maat voor HHPCC.