



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Onder het mes of achter de hand?

Zuur, C.L.

### Citation

Zuur, C. L. (2022). *Onder het mes of achter de hand?*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3458423>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3458423>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. C.L. Zuur

# Onder het mes *of* Achter de hand?



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Onder het mes *of* Achter de hand?

Rede uitgesproken door

**Prof. dr. C.L. Zuur**

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar

Keel-, Neus- en Oorheelkunde,

in het bijzonder oncologisch translationeel onderzoek,

vanwege het Nederlands Kanker Instituut

aan de Universiteit Leiden

op maandag 19 september 2022



**Universiteit  
Leiden**

Het is donker in huis. Vanuit de kamers klinkt hier en daar een zucht of een rochel, een enkele patiënt staat ongemakkelijk in de deuropening. Deze nachtdienst in het Antoni van Leeuwenhoek biedt veel gelegenheid voor een jonge dokter zoals ik. Na een kort onderzoek en de snelle beslissing die volgt, is er altijd een kortstondig niemandsland tussen diagnose en acuut ingrijpen. De moed waarmee mensen met hoofd- en hals-kanker de meest uitgebreide interventies ondergaan treft mij. Wat zou het mooi zijn als er ooit betere behandelingen voor deze mensen beschikbaar komen. En binnen enkele weken weet ik: hier ga ik later werken, als ik groot ben.

Mevrouw de Rector Magnificus,  
Leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel,  
Familie, vrienden en andere zeer gewaardeerde toehoorders,

### **Inleiding**

Als Hoofd en Hals Chirurg in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam ben ik sinds een jaar bijzonder hoogleraar aan de afdeling Keel- Neus- Oorheelkunde en Hoofd- Hals Chirurgie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De leeropdracht van mijn bijzondere leerstoel betreft translationeel oncologisch onderzoek. Dit onderzoek speelt zich af in het laboratorium van het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam en in enkele klinieken in Nederland, en heeft als doel het vinden van betere behandelingen voor patiënten met hoofd- en hals-kanker.

Betere behandelingen tegen kanker zijn gericht op een grotere kans op overleving, of een betere kwaliteit van leven, en het liefst allebei natuurlijk. Maar wat is hoofd- en hals-kanker eigenlijk? Hoofd- en hals-kanker is een verzamelnaam voor wel meer dan vijftig verschillende soorten kanker die zich bevinden tussen de schedelbasis en het sleutelbeen, zoals mond- en keelkanker of kanker van de uitwendige huid.

Een van de meest voorkomende vormen van kanker in het hoofd- en halsgebied is het plaveiselcelcarcinoom van de mond- en keelholte, veelal ontstaan door roken en alcoholgebruik of het Humaan Papillomavirus (HPV). Een grote meerderheid van deze patiënten presenteert zich bij diagnose helaas al met ziekte in een gevorderd stadium. Aangezien het hoofd- en halsgebied onze zintuigen bevat en het brein verbindt met de rest van ons lichaam, is elke vorm van chirurgie ter plaatse weliswaar oncologisch primair gericht op een ruime (radicale) verwijdering van de tumor, maar tevens op reconstructie van het door chirurgie ontstane defect ten behoeve van functiebehoud. Iedereen kan zich wel voorstellen dat in geval van gevorderde ziekte de noodzakelijke uitgebreide chirurgie

van het aangezicht en de mondholte – ook wel commando-chirurgie genoemd – in veel gevallen leidt tot vermindering en blijvend functieverlies van bijvoorbeeld spreken of slikken. Na deze chirurgie ondergaan deze patiënten meestal ook nog hoge dosis bestraling, al dan niet gecombineerd met hoge dosis cisplatinum chemotherapie. Voor deze mensen en hun naasten betekent dit soort zeer intensieve behandeltrajecten een enorme hypotheek op hun toekomst. Daarbij worden tweejaarsoverlevingskansen bereikt van slechts 20-50%, afhankelijk van eventuele eerdere antikankerbehandelingen in hetzelfde gebied. Als patiënten deze behandeling eenmaal hebben doorleefd en overleefd, zal een aantal van deze ernstige bijwerkingen voor de rest van hun leven bij hen blijven, de goede zorg binnen ons hoofd- en hals-revalidatieprogramma ten spijt.

Naast het plaveiselcelcarcinoom van de inwendige mond- en keelholte zien wij binnen de hoofd- en hals-oncologie ook plaveiselcelcarcinomen van de uitwendige huid van het aangezicht. Deze plaveiselcelcarcinomen kennen een substantiële jaarlijkse toename van maar liefst 8%<sup>1</sup>, verklaard door de vergrijzing van onze bevolking en een toegenomen cumulatieve blootstelling aan zonlicht (UV-licht). Patiënten met een hoog-risico plaveiselcelcarcinoom van de uitwendige huid hebben gemiddeld een leeftijd van ongeveer 75 jaar. Door deze hoge leeftijd zijn zij relatief kwetsbaar. Desondanks komen ook zij veelal in aanmerking voor uitgebreide chirurgie zoals het verwijderen van een oor, een neus, of een oog, of een groot gedeelte van de scalp, ook weer met aanvullende bestraling.

Als we op zoek gaan naar betere behandelingen voor onze hoofd- en hals-kankerpatiënten, moge het duidelijk zijn dat deze mensen vooraleerst niet zitten te wachten op escalatie van therapie. Hiermee bedoel ik dat de huidige beschikbare behandelingen met het oog op genezing – de zogenaamde gouden standaard – dermate belastend zijn, dat het in mijn ogen niet ethisch is daar nog een oncologische behandelingsmodaliteit aan toe te voegen, mochten we in de nabije toekomst een nieuwe en veelbelovende behandeling identificeren.

### **Op zoek naar betere medicijnen om het kankerdodend effect van bestraling te verhogen**

Hoge dosis bestraling op zich, zonder bijkomende versterker, is veelal niet afdoende om mensen met keelkanker in een gevorderd stadium te genezen. Om die reden wordt vaak hoge dosis cisplatinum chemotherapie toegevoegd, met als gevolg zeer ernstige bijwerkingen in 70% van onze patiënten, zoals smaakstoornissen, slikstoornissen en een permanente droge keel. En dat terwijl cisplatinum slechts in 7% van de patiënten daadwerkelijk deze beoogde versterking van het kankerdodende effect van bestraling teweegbrengt. Ongeveer 93% van deze patiënten krijgt deze zware chemotherapie dus voor niets, maar ondervindt er wel ernstige bijwerkingen van. Iets meer dan tien jaar geleden zijn Sjaak Neefjes, Huib Ovaat en ik in het NKI een onderzoek gestart om het kanker-dodende effect van bestraling te verhogen. In het laboratorium werden door Amy Dohmen meer dan 1000 stoffen gescreend. Eén van die stoffen leek in het laboratorium inderdaad een betere kandidaat om het effect van bestraling te versterken dan de gebruikelijke cisplatinum chemotherapie<sup>2</sup>. Vervolgens werden de celbiologische effecten van deze lead compound tot in detail in kaart gebracht door Xiaohang Qiao, Associate Staff Scientist in mijn groep, die overigens ook een cruciale rol speelde bij de recente chemische optimalisatie van deze compound, uitgevoerd door Jelle de Vries en Paul Geurink. Deze samenwerking tussen mijn eigen laboratorium en het laboratorium chemische immunologie van het LUMC, heeft al met al een veelbelovende stof opgeleverd, die hopelijk de komende jaren verder richting de kliniek gebracht zal worden via Oncode en Academic Pharma van het Leids Universitair Medisch Centrum.

### **Het voorkomen van cisplatinum gerelateerde gehoorschade**

Onderzoek naar nieuwe en betere behandelingen tegen kanker kan ook 'alleen' gericht zijn op een betere kwaliteit van leven van onze patiënten en mensen die kanker hebben overleefd. Een voorbeeld hiervan is het gehoorschade-onderzoek. De basis van dit gehoorschade-onderzoek werd gelegd door mijzelf en later Noortje Theunissen<sup>3</sup> onder leiding van mijn zeer

gewaardeerde promotoren Wout Dreschler en Fons Balm. De gehoorschade ontstaat doordat cisplatinum chemotherapie schade toebrengt aan het binnenoor c.q. het slakkenhuis, de origine van de gehoorzenuw. Maar liefst zeventig procent van onze patiënten die een behandeling met hoge dosis cisplatinum chemotherapie ondergaan, ondervindt ernstige en blijvende gehoorschade in beide oren. Interessant genoeg ondervinden jonge mensen met een goed gehoor voorafgaand aan de therapie substantieel meer cisplatinum-gerelateerd gehoorverlies dan patiënten met een slecht uitgangsgehör, zoals oudere patiënten met presbycusis<sup>4</sup>. Het is dus belangrijk juist jonge mensen met een goed gehoor voorafgaand aan een behandeling van cumulatief meer dan 200 mg/m<sup>2</sup> cisplatinum naar een KNO-arts te verwijzen voor een gehoortest en voorlichting. Een musicus, acteur, geluidstechnicus of leerkracht zal misschien overwegen een andere behandeling te ondergaan of de chemotherapie aan te laten passen tijdens de behandeling. Maar er gloort licht aan de horizon. Een relatief recent fase 1 medisch-wetenschappelijk onderzoek, geïnitieerd door Jan Schellens en uitgevoerd door Vincent de Weger en Charlotte Duinkerken, heeft laten zien dat het inbrengen van het medicijn natrium-thiosulfaat in het oor voorafgaand aan het cisplatinum infuus deze gehoorschade zou kunnen voorkomen. Dit type onderzoek kenmerkt zich bovendien door de bijzondere omstandigheid dat wij allemaal twee oren hebben en dat het dus mogelijk is het ene oor uit voorzorg te behandelen en het andere oor niet. Hierdoor kan de beoogde gehoorschade profylaxe door natrium-thiosulfaat in het ene oor getest worden, terwijl het andere oor dient ter vergelijking. Het resultaat van dit pilot onderzoek was dat in de helft van de patiënten het met natrium-thiosulfaat behandelde oor geen gehoorschade ondervond en het controle-oor wel<sup>5</sup>. Deze studie, die overigens wereldwijd de eerste studie was met positieve bevindingen, heeft ertoe geleid dat Charlotte Duinkerken en Anouk Burger dit jaar in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Leiden, Utrecht (in samenwerking met Professor Robert Stokroos), Nijmegen en Rotterdam een fase 3 onderzoeksprotocol hebben geschreven<sup>6</sup>. Zodra dit onderzoek inderdaad positieve uitkomsten oplevert, beogen wij kinderen met kanker in het Prinses

Maxima Medisch Centrum te Utrecht (in samenwerking met Professor Marry van den Heuvel -Eibrink) ook in een vervolgonderzoek te betrekken.

### **Palliatieve immunotherapie:**

Een nieuwe en veelbelovende behandeling tegen kanker is immunotherapie. Van immunotherapie bestaan veel verschillende soorten, waaronder immuun checkpoint-remmers. Checkpoint-remmers binden aan specifieke schakelaars op afweercellen of kankercellen, waardoor ons eigen afweersysteem wordt geactiveerd om kankercellen te doden<sup>7</sup>. In het kader van mijn oratie zal ik mij beperken tot de rol van checkpoint-remmers in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd- en halsgebied.

Om te beginnen behoren checkpoint-remmers tegenwoordig tot de standaard van palliatieve zorg. Palliatieve zorg is zorgen voor een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven, terwijl je ongeneeslijk ziek bent. Dat laatste is belangrijk om te noemen want deze patiënten zijn volgens het onderscheid dat de medische wereld maakt het stadium van curatie ofwel genezing dan al voorbij. Ongeneeslijk ziek betekent niet meer te genezen.

Voordat immunotherapie zijn intrede deed werden ongeneeslijke zieke patiënten met mond- en keelkanker behandeld met chemotherapie en leefden zij nog ongeveer zeven tot acht maanden. In 2008 werd deze termijn verlengd tot ongeveer tien maanden door het toevoegen van cetuximab aan het standaard chemotherapieregime. Dat dit laatste behandelregime 'EXTREME' heet, moge ook blijken uit het feit dat het gepaard gaat met maar liefst meer dan 80% kans op zeer ernstige bijwerkingen in de laatste levensfase van deze patiënten<sup>8</sup>. Hoe dan ook, zoals de term ongeneeslijk al aangeeft, kwamen uiteindelijk alle patiënten, op een enkeling na, binnen 1 of 2 jaar te overlijden.

Bij palliatieve patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mond- en keelholte heeft tweede-lijn immunotherapie gezorgd voor ongeveer een verdubbeling van de kans dat een patiënt

na twee jaar nog in leven is, namelijk ongeveer 15%<sup>9,10,11</sup>. Hoewel dit percentage van 15% nog steeds zeer beperkt is, draagt immunotherapie significant bij aan een betere kwaliteit van leven<sup>12</sup>. In 2016 werden checkpoint-remmers nivolumab en pembrolizumab voor deze indicatie dan ook goedgekeurd door de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten. Ook in de eerste-lijn palliatieve zorg werd succes behaald door het inzetten van checkpoint-remmer pembrolizumab (al dan niet gecombineerd met chemotherapie). Na twee jaar bleek bijna 30% van deze patiënten nog in leven<sup>13,14</sup> met behoud van kwaliteit van leven<sup>15</sup>. Patiënten van wie de tumor een zeer hoge CPS-score heeft ( $\geq 20$ ) doen het gemiddeld genomen zelfs nog beter op immunotherapie. Er doet zich dus met de komst van immunotherapie bij ongeneeslijke zieke patiënten een bijzonder fenomeen voor: het effect van immunotherapie is duurzaam. Helaas reageert lang niet iedereen goed op immunotherapie, maar *als* iemand goed reageert op immunotherapie, dan leeft deze persoon nog jarenlang.

Maar wat is eigenlijk de waarde van deze kennis voor een hoofd- en hals-chirurg en de patiënt die voor haar (of hem) zit? Het belang van deze kennis is dat hoofd- hals chirurgen zich moeten realiseren dat hun patiënten die zich nog in curatieve setting bevinden maar door uitgebreide chirurgie eigenlijk slechts een marginale kans hebben op overleving, mogelijk met palliatieve immunotherapie beter af zouden zijn voor wat betreft zowel tijd als kwaliteit van leven.

Deze gedachtegang zou ik graag willen toelichten aan de hand van een voor elke hoofd- en hals-chirurg goed herkenbaar voorbeeld uit de praktijk. Stelt u zich voor meneer A van middelbare leeftijd, die zich rondom zijn pensioen met een plaveiselcelcarcinoom van de keelholte op de polikliniek van de hoofd- en hals-oncologie meldt waarop hij hoge dosis bestraling ondergaat met het oog op genezing. Zoals we inmiddels weten, geneest niet iedereen van dit behandeltraject en keert helaas diezelfde meneer binnen zes maanden weer terug met een recidief – of eigenlijk een residu – van de tumor, zowel in de keelholte als in de hals. De hoofd- en hals-chirurg gaat nu

kijken of dit recidief alsnog met zeer uitgebreide chirurgie als een soort last resort-behandeling te genezen is. Dat noemen wij als chirurgen ook wel 'salvage chirurgie'. En ja, de chirurg concludeert dat de tumor nog resectabel is en meneer gaat na een behandelgesprek op voor uitgebreide ablatieve en reconstructieve chirurgie. Deze chirurgie wordt ingezet met het oog op genezing, hoewel recent onderzoek – uitgevoerd door Jos Elbers – heeft aangetoond dat de kans dat deze man door chirurgie na twee jaar nog in leven is maximaal 20% betreft<sup>16</sup>. En stelt u zich nu voor, dat de tumor van deze man een CPS-score heeft van 24 en dat deze meneer samen met zijn chirurg zou hebben afgezien van een chirurgische interventie, dan zou deze meneer met palliatieve immunotherapie misschien wel een kans hebben van 30% om na twee jaar nog in leven te zijn<sup>17,18</sup>.

We hebben dus nu de wonderlijke situatie dat voor enkele en zeer specifieke patiënten een middel gekwalificeerd als palliatieve immunotherapie misschien geschikter is dan de curatieve gouden standaard. Een hoofd- en hals-chirurg zou in dat geval uiteraard beide opties aan de patiënt moeten voorleggen en dus tijdig moeten overwegen geen curatieve chirurgie meer te verrichten, maar de patiënt voor palliatieve immunotherapie – of tenminste een goed gesprek daarover – naar de medisch oncoloog te verwijzen. In de afweging tussen curatieve salvage chirurgie en palliatieve immunotherapie bij deze vaak oudere en kwetsbare patiënten, lijken de termen curatief en palliatief dus enigszins misleidend. Misleidend en inadequaat voor het medisch establishment maar – belangrijker nog – ook voor de patiënt. Met welke behandeling heb ik eigenlijk de grootste kans om over enkele jaren nog in leven te zijn, vraagt die patiënt zich natuurlijk af. En moet ik dan om in aanmerking te komen voor deze beste kans eerst ongeneeslijk ziek worden verklaard?

Nu de grens tussen curatie en palliatie vervaagt door de komst van palliatieve immunotherapie – ook al geldt dat nu nog slechts voor de grote minderheid van patiënten –, is het concept curatie en palliatie op slag verouderd. Wellicht is het beter voortaan te spreken over de kans op tijd en kwaliteit van leven,

zodat de patiënt op een juiste wijze wordt geïnformeerd en op basis van juiste informatie zelf kan beslissen welke behandeling hij of zij zou willen ondergaan.

Ook patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de uitwendige huid die niet meer door middel van uitgebreide chirurgie en/of een hoge dosis bestraling genezen kunnen worden, hadden tot voor kort gemiddeld nog acht tot negen maanden te leven. Met de komst van immunotherapie c.q. checkpointremmer cemiplimab is het verloop van ook dit ziektebeeld veranderd. Om te beginnen reageert een relatief hoog percentage van ongeveer 45% van de patiënten gunstig op cemiplimab en heeft het merendeel van deze mensen (ongeveer 90%) na een jaar nog steeds geen ziekteprogressie en dus een duurzame therapierespons<sup>19,20,21</sup>. Bovendien zien we bij het gebruik van cemiplimab in deze patiëntengroep nog iets heel bijzonders. Een deel van de patiënten kreeg namelijk zelfs een complete remissie. Een complete remissie betekent dat er na immunotherapie geen zichtbare tumor meer in het lichaam aanwezig is. En ook deze complete remissies lijken duurzaam te zijn, hoewel deze studie slechts enkele jaren geleden is uitgevoerd en we dus nog moeten wachten op langere-termijngegevens.

Betekent dit dat met de komst van immunotherapie een deel van de palliatieve patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de huid alsnog daadwerkelijk geneest? Ik durf het bijna niet te zeggen, maar het antwoord op deze vraag is misschien ja. Sterker nog, bijzonder aan deze studie is dat er een groep van patiënten werd geïncludeerd met operabele tumoren, waarvan de chirurg desondanks besloot geen chirurgie te doen vanwege de negatieve impact op functie en kwaliteit van leven. Van deze patiënten kreeg zelfs 20% een complete remissie.

En wat vindt de patiënt zelf eigenlijk van deze uitkomsten? Mag ik u laten kennismaken met meneer S van 91 jaar oud, die zich twee jaar geleden presenteerde op onze polikliniek Hoofd-Hals Chirurgie van het Antoni van Leeuwenhoek met een recidief plaveiselcelcarcinoom van de uitwendige huid van de wang (foto 1). U ziet op de foto het topje van de ijsberg. Deze



tumor groeit namelijk tot in de oogkas en als meneer een operatie zou ondergaan, dan betekent dat voor hem het wegnemen van de wang, de bovenkaak en het oog, waarna de wang en de kaak gereconstrueerd zullen worden door middel van een weefseltransplantaat. Daarna zal meneer bestraling ondergaan en tot slot zal het defect van het oog opgevuld worden met een kunststof oogprothese. De kans op genezing met deze curatieve behandeling zal ongeveer 40-50% zijn. Als de chirurg goed op de hoogte is van de laatste ontwikkelingen, dan is er voor deze meneer van 91 nog een tweede optie, namelijk die van palliatieve immuuntherapie waarbij er op voorhand een kans lijkt te zijn van 40% op een duurzaam effect van immuuntherapie en van 20% op een complete remissie, met hoogstwaarschijnlijk behoud van zijn goede kwaliteit van leven.

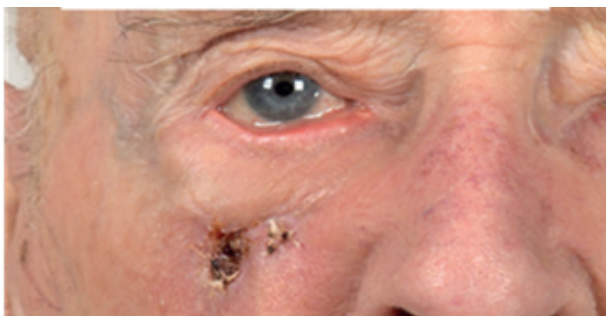


Foto 1. Meneer heeft toestemming gegeven om herkenbaar in beeld te worden gebracht.

Op dit moment weten we nog niet of relatief oude en kwetsbare patiënten met deze vorm van kanker a priori liever kiezen voor uitgebreide en verminkende chirurgie met het oog op genezing, of voor palliatieve immuuntherapie met een reële kans op een duurzame therapierespons en een relatief goede kwaliteit van leven. Ook weten we niet goed of deze mensen achteraf dan inderdaad vrede hebben met hun besluit. Systematisch onderzoek naar het samen met de arts beslissen over wat de juiste keuze is, het zogeheten shared-decision onderzoek, kan hier meer duidelijkheid bieden, mits dit onderzoek voortaan de zogenoemde curatieve setting overstijgt.

### **Neoadjuvant Immuuntherapie in curatieve setting**

Heel graag zou ik nu willen overgaan op de rol van immuuntherapie in de curatieve zorg. Curatieve zorg is, zoals eerder aangegeven, zorg primair gericht op genezing. Voor deze oratie zou ik graag willen ingaan op de waarde van immuuntherapie voorafgaand aan uitgebreide curatieve chirurgie. We noemen dit neoadjuvant immuuntherapie.

In 2016 zijn wij in het Antoni van Leeuwenhoek een medisch wetenschappelijk onderzoek gestart naar het effect van immuuntherapie voorafgaand aan uitgebreide chirurgie in patiënten met mond- en keelkanker, uitgevoerd door Jos Elbers en Joris Vos, onder leiding van John Haanen en mijzelf, het IMCISION onderzoek. De gedachte was dat we door immuuntherapie wellicht meer afweercellen en/of meer activiteit van afweercellen in de tumor zouden aantreffen. En hopelijk zouden we dan in het operatieweefsel ook zien dat een deel van de kankercellen reeds gedood en opgeruimd zou zijn door deze afweercellen. Maar dat in 35% van de IMCISION patiënten de tumor in de mondholte voor meer dan 90% verdwenen zou zijn ten tijde van chirurgie door slechts twee infusies combinatie-immuuntherapie in vier weken tijd, was werkelijk boven verwachting<sup>22</sup>. En bij een enkeling was de tumor van de tong zelfs helemaal verdwenen.

Inmiddels zijn er wereldwijd meer studies gepubliceerd die naar het effect van neoadjuvant immuuntherapie hebben gekeken. Hoewel geen van deze studies daadwerkelijk verschillende vormen van immuuntherapie een op een met elkaar heeft vergeleken, lijkt het zo te zijn dat enkelvoudige immuuntherapie (nivolumab of pembrolizumab, aPD1) leidt tot ongeveer 10% uitstekende therapieresponsen, en combinatie immuuntherapie (nivolumab aPD1 en ipilimumab aCTLA4) leidt tot ongeveer 30% uitstekende therapieresponsen. Dit betekent dat de combinatiebehandeling (van aPD1 en aCTLA4) de meest krachtige vorm van neoadjuvant immuuntherapie is voor mondkanker op dit moment en in mijn optiek de basis moet zijn voor toekomstig onderzoek.

Opvallend is dat terwijl de mondholtetumor uitstekend reageert op neoadjuvant immuuntherapie, uitzaaïngen in hals-lymfklieren van diezelfde patiënt niet altijd worden opgeruimd door het afweersysteem. Op dit moment weten we nog niet of sommige lymfklieruitzaaiingen ontsnappen aan het afweersysteem of dat er sprake is van een vertraagde reactie op de immuuntherapie en dat dus met het toevoegen van tijd (uitstel van chirurgie) en/of extra infusies immuuntherapie de achtergebleven uitzaaïngen later ook opgeruimd worden. Overigens zien we bij het melanoom, een andere vorm van huidkanker, dat er eigenlijk nooit een discrepante immuuntherapierespons optreedt tussen de verschillende lymfkliermetastasen, en bij het blaascarcinoom weer wel. Waarom dit verschilt per tumor-type is tot op heden onbekend.

Patiënten van wie de primaire tumor in de mond zeer goed reageert op immuuntherapie krijgen geen recidief-ziekte in de toekomst, terwijl zonder immuuntherapie of zonder een goede reactie op immuuntherapie de kans op een recidief na uitgebreide chirurgie ongeveer 50% is binnen twee jaar. Het hebben van een uitstekende reactie op twee infusies neoadjuvant immuuntherapie voorafgaand aan chirurgie voor mondkanker lijkt dus een goede voorspeller te zijn voor genezing, interessant genoeg ongeacht de respons op therapie in eventuele uitzaaïngen in hals-lymfklieren.

Zoals gezegd heeft ongeveer 30% van de patiënten met mondkanker baat bij combinatie immuuntherapie voorafgaand aan chirurgie. Om dit percentage van 30% te verhogen is translationeel onderzoek in het laboratorium noodzakelijk. Dit translationeel onderzoek is gericht op twee verschillende onderzoeksvragen: aan de ene kant zijn we op zoek naar voorspellers voor een goede therapierespons. We willen immers alleen die mensen immuuntherapie geven van wie we op voorhand weten dat zij goed gaan reageren op immuuntherapie. Aan de andere kant zoeken we nieuwe en betere behandelingen voor de patiënten die geen baat lijken te hebben bij deze immuuntherapie. Recent onderzoek van Anne van der Leun en Joleen Traets, onder leiding van Ton Schumacher en mijzelf, heeft opgeleverd

dat een relatief hoge aanwezigheid van bepaalde afweercellen in de tumor voorspellend lijkt voor een goede therapierespons op combinatie immuuntherapie (nivolumab en ipilimumab) in patiënten met mondkanker<sup>23</sup>. Hoewel dit fantastisch nieuws is, zal het nog enkele jaren duren voordat we meer en systematisch bewijs vergaard hebben en deze nu nog relatief trage techniek en analyse van single cell sequencing ingezet kan worden in de snel-diagnostiek van onze patiënten. Ook kijkt Joleen Traets op dit moment hoe bepaalde voorspellers van immuuntherapierespons bij het plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- en halsgebied – zoals bijvoorbeeld het genetisch profiel van een tumor - zich verhouden tot therapierespons voorspellers van andere vormen van kanker. De vroege dynamiek van afweercellen in tumorweefsel en het bloed van hoofd- en halskanker patiënten tijdens immuuntherapie wordt op dit moment onderzocht door Mercedes Machuca Ostos, onder leiding van Daniela Thommen en mijzelf.

Klinisch echter, speelt hier voor patiënten nog een andere en zeer belangrijke onderzoeksvraag. Als na twee infusies combinatie immuuntherapie in enkele weken tijd de tumor in de mond voor meer dan 90% is verdwenen, zal dan deze tumor na het toevoegen van extra tijd (en/of immuuntherapie) niet voor 100% verdwijnen? En zo ja, is deze complete remissie dan voor altijd? Eigen onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met een zeer goede respons op immuuntherapie voorafgaand aan chirurgie geïdentificeerd kunnen worden middel van een FDG-PET-scan met 94% accuratesse<sup>24</sup>. Stel je voor dat we chirurgie achter de hand hadden gehouden in deze patiënten. Had dat deze mensen uiteindelijk uitgebreide en verminkende chirurgie en bestraling gescheeld?

Het enige nu lopende fase 3 onderzoek wereldwijd (NCT03765918, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) dat het effect van neoadjuvant immuuntherapie onderzoekt in patiënten met mondkanker gaat volledig voorbij aan deze hypothese. Sterker nog, in dit onderzoek zullen ruim zeventienhonderd patiënten met mondkanker in een gevorderd stadium (stadium III en IVA ziekte) zowel neoadjuvant immuuntherapie (in de vorm van

aPD1) als uitgebreide chirurgie ondergaan, om vervolgens opnieuw immunotherapie kuren te krijgen tijdens de aanvullende bestralingen – al dan niet ook nog gecombineerd met hoge dosis chemotherapie – waarna zij ook nog eens een reeks van immunotherapie kuren ondergaan tot een jaar na de start van behandeling. Een forse escalatie van therapie dus voor patiënten die zonder immunotherapie eigenlijk al volledig aan hun taks zitten qua behandeling. En dan te bedenken dat al bewezen is dat immunotherapie tijdens hoge dosis bestraling geen enkele winst oplevert, en dat er ook geen enkel bewijs bestaat dat een jaar lang aanvullende immunotherapie op zich een gunstig effect sorteert in deze patiëntengroep. Sterker nog, de kans is in mijn optiek groot dat twee infusies neoadjuvant immunotherapie voldoende zijn voor een betere prognose, althans voor 10% van de patiënten, aangezien de onderzoekers enkelvoudige immunotherapie testen en niet de hoogstwaarschijnlijk significant meer effectieve combinatie immunotherapie. Is dit zeer grootschalige onderzoek, dat nota bene binnen enkele jaren misschien leidt tot een nieuwe gouden standaard, eigenlijk in het belang van de patiënt of in het belang van de farmaceutische industrie?

Terug naar ons eigen onderzoek. Inmiddels is onder mijn leiding door Sabine Breukers en Mercedes Machuca Ostos de MATISSE-trial gestart. In de MATISSE-trial worden patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de uitwendige huid behandeld met neoadjuvant immunotherapie<sup>25</sup>. Hoewel dit onderzoek de komende maand nog afgerond zal worden, verwachten we dat van deze patiënten een bijzonder hoog percentage zeer goed zal reageren op immunotherapie, namelijk 50% tot 70%. Maar er is nog iets bijzonders aan de hand binnen het MATISSE-onderzoek. Zoals eerder aangegeven zijn patiënten met hoog-risico plaveiselcelcarcinoom van de huid gemiddeld ongeveer 75 jaar oud en hebben zij dus al een behoorlijk deel van hun leven geleefd. Niet alleen zijn deze mensen door hun leeftijd kwetsbaarder dan jonge mensen, maar ook kijken deze mensen gemiddeld genomen anders naar de tijd van leven die hen nog rest. In het licht van deze gedachte en met de positieve ervaringen van het IMCISION-onderzoek op zak, schreef ik

enkele jaren geleden het MATISSE-onderzoeksprotocol dan ook zo, dat patiënten de gelegenheid zouden krijgen door te gaan met immunotherapie zonder chirurgie, mits er uiteraard sprake zou zijn van een zeer goede reactie op de eerste 2 kuren neoadjuvante immunotherapie.

Maar dat bleek nog enkele jaren te vroeg. De medisch ethische commissie gaf aan dat het niet ethisch is de gouden standaard van chirurgie en bestraling als het ware te ‘vervangen’ door experimentele immunotherapie, uit vrees dat immunotherapie alsnog niet het gewenste effect van genezing zou opleveren en patiënten tegen die tijd hun kans op genezing vanwege veronderstelde tumorprogressie zou zijn ontnomen. En daarmee werd het protocol teruggeschreven naar neoadjuvant immunotherapie met chirurgie voor iedereen. Hoewel de redenering van de ethische commissie zuiver was, voelde het – gezien de eerdere positieve ervaringen in het IMCISION-onderzoek – als een gemiste kans voor onze patiënten. Bewijs dat ik patiënten iets te bieden had, had ik op dat moment echter nog niet. Maar hoe ga je eigenlijk bewijs vinden dat immunotherapie het in bepaalde gevallen ook alleen af kan, als opereren nog steeds het primaat heeft? En wat is eigenlijk de rol van onze patiënten in deze? Als onze patiënten weloverwogen de meest ingrijpende behandelingen mogen ondergaan, en kunnen deelnemen aan medisch wetenschappelijk onderzoek, mag hen dan deze kans niet ook worden voorgelegd?

Om het ethisch dilemma van wel of niet opereren bij een goede respons op neoadjuvant immunotherapie te illustreren, laat ik u graag een foto zien van een van de deelnemers van de MATISSE-trial (foto 2). Voorafgaand aan de immunotherapie zien we een duidelijke tumor op de neus. De gouden standaard is curatieve chirurgie met een zeer grote kans op genezing, maar dat betekent wel een door-en-door defect van de neus, de zogenaamde partiële neusamputatie. Na twee infusies experimentele immunotherapie lijkt de tumor verdwenen. Zou u hier nog een operatie verrichten als u chirurg was? Of zou u misschien afwachten en chirurgie achter de hand houden?



Foto 2. Links: Een plaveiselcelcarcinoom van de neus voorafgaand aan immunotherapie. Rechts: 4 weken na twee infusies immunotherapie (nivolumab en ipilimumab) voorafgaand aan chirurgie. De tumor is geheel verdwenen. Zou u bij deze patiënt nog een gedeeltelijke neusamputatie doen als u chirurg was?

10

Een ander goed voorbeeld is meneer S van 91 jaar oud (foto 3) met wie u eerder heeft kennisgemaakt tijdens deze oratie. Meneer S koos namelijk helemaal niet voor de standaardzorg van curatieve chirurgie en bestraling en ook niet voor palliatieve immunotherapie. Meneer S koos ervoor om mee te doen met de MATISSE-trial en kreeg voorafgaand aan chirurgie twee infusies immunotherapie. Tijdens immunotherapie bemerkte

meneer S al gauw dat hij minder pijn had, zijn oog beter kon bewegen en zijn tumor veel kleiner werd, en heeft hij vriendelijk maar beslist chirurgie en bestraling geweigerd. Hij is nu twee jaar verder – en 93 jaar oud – na slechts twee giften immunotherapie en genezen, zonder het uitnemen van zijn oog, bovenkaak en wang, en zonder bestraling. En meneer S is niet de enige.

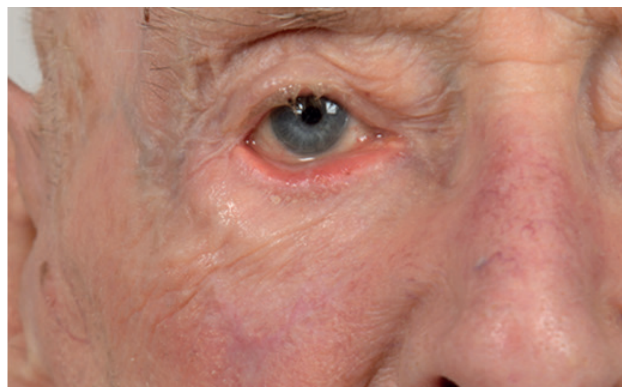
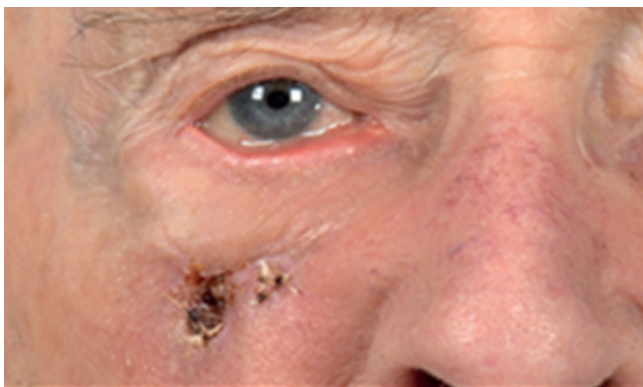


Foto 3. Links: Meneer S, 91 jaar, voorafgaand aan immunotherapie. Rechts: Meneer S, 93 jaar, het plaveiselcelcarcinoom van de rechterwang en -oog is geheel verdwenen, door twee infusies immunotherapie (nivolumab en ipilimumab), zonder chirurgie of bestraling. De foto is rechts is dus genomen 2 jaar na immunotherapie. Ik heb goedkeuring van meneer om hem herkenbaar in beeld te brengen.

Dat onze patiënten inderdaad graag voor zichzelf beslissen, blijkt ook uit het feit dat tot nu toe ongeveer 20% van alle MATISSE-trial-patiënten zelf heeft besloten geen chirurgie meer te ondergaan, nadat zij bemerkten dat hun tumor verdween op basis van louter en alleen enkele weken van immuuntherapie. Zij bemerkten minder pijn, een betere beweeglijkheid van het oog of dat de tumor van de neus, het oor of de scalp zichtbaar kleiner werd. Deze mensen zijn nu mediaan 9 maanden (range 1 tot 25 maanden) na slechts twee infusies immuuntherapie en allemaal nog steeds kankervrij, zonder het uitnemen van een oog, een oor, een nekdissectie of een neusamputatie, en zonder bestraling. Dat deze mensen op dit moment een goede kwaliteit van leven hebben in vergelijking met mensen die wel chirurgie hebben ondergaan, behoeft denk ik geen verdere toelichting.

**Toekomstperspectief: Op weg naar orgaanpreservatie en genezing door kortdurend immuuntherapie alleen, in patiënten die nu nog uitgebreide of verminkende chirurgie en bestraling ondergaan.**

Aan het IMCISION-onderzoek deed een jongeman van 36 jaar oud mee met een indicatie voor een totale tongresectie, maar hij weigerde chirurgie. Met alleen immuuntherapie is een zo goed resultaat behaald dat hij recent – vijf jaar na dato - genezen is verklaard. Daarnaast heeft het MATISSE-onderzoek, zoals zojuist beschreven, inmiddels bewijs opgeleverd dat duurzame overleving met orgaanpreservatie door middel van slechts enkele infusies immuuntherapie mogelijk is. Immuuntherapie biedt dus een kans voor onze toekomstige patiënten die we – wat mij betreft – met beide handen moeten aangrijpen.

En dat brengt ons bij de ambitie van het medisch-wetenschappelijk vervolgonderzoek waarin we patiënten die goed reageren op neoadjuvant immuuntherapie zeer strikt zullen vervolgen met scans en lichamelijke controles. Chirurgie en bestraling zullen we daarbij achter de hand houden, met als ultiem doel orgaanpreservatie en genezing door kortdurende immuuntherapie alleen. Uiteraard kan dat niet zonder draagvlak en ik ben er dan ook trots op dat het Antoni van Leeuwenhoek, en

onze collegae in het LUMC, het UMCU, Erasmus MC, AUMC, en het Radboud UMC dit concept hebben omarmd en dat we gezamenlijk zullen optrekken in het vervolgonderzoek. Minstens zo belangrijk natuurlijk is de Patiëntvereniging Hoofd Hals, die een zeer belangrijke rol speelt bij de totstandkoming van de beoogde studie.

Tot slot, het is misschien niet chic om over kosteneffectiviteit en capaciteit te praten als het gaat om mensenlevens. Maar ook met betrekking tot zorgcapaciteit zouden de beoogde positieve uitkomsten van het toekomstig onderzoek van grote meerwaarde kunnen zijn. In de niet onrealistische aanname dat ongeveer 50% tot 70% van de patiënten met een hoog-risico plaveiselcelcarcinoom van de uitwendige huid door enkele infusies immuuntherapie in een complete remissie komen, scheelt dat per jaar alleen al in het Antoni van Leeuwenhoek meer dan 50 uren operatiekamer, 135 ligdagen in het ziekenhuis, en 200 bestralingsfracties, en natuurlijk het zorgpersoneel dat hierbij wordt ingezet (pilot data MATISSE trial 2021 - 2022). En daarin heb ik nog niet de 8% jaarlijkse toename in incidentie van deze aandoening verdisconteerd. Voor mondkanker zal een dergelijke nieuwe behandeling van alleen immuuntherapie nog meer capaciteitswinst opleveren, omdat deze mensen vaker – en ook wel bij herhaling – grote reconstructiechirurgie moeten ondergaan, hoge dosis chemotherapie bij hun bestraling krijgen, en ook nog een revalidatietraject doorlopen. En als al deze zorg niet meer nodig is voor patiënten die zeer goed reageren op twee infusies neoadjuvant immuuntherapie, dan blijft er meer zorgcapaciteit over en zijn er dus minder lange wachttijden voor andere patiënten met kanker. Dit mes snijdt dus aan twee kanten.

**Onder het mes of Achter de hand?**

Geachte aanwezigen, ik hoop dat ik vandaag de ietwat raadselachtige titel van mijn oratie heb kunnen duiden. Mag ik dan tot slot nog een boodschap overbrengen aan mijn collegae van de oncologische chirurgie? Hoewel ik niet wil propageren dat de oncologisch chirurg een manusje-van-alles wordt (hoewel, als

manūs Latijn is, zou het toch aardig zijn), ben ik zeer verheugd dat wij gezamenlijk deze handschoen oppakken en een pro-actieve rol spelen bij het initiëren en vlottrekken van dit soort fase 1 en fase 2 trials in de toekomst. Wij zijn immers degenen die goed kunnen beoordelen of een tumor nog wel of niet operabel is en kunnen dus als geen ander onze patiënten veilig door dit soort medisch-wetenschappelijk onderzoek leiden. En mochten de uitkomsten van het toekomstige onderzoek positief zijn, dan hebben wij ons vak van heelmeesters werkelijk eer aangedaan.

### **Jong talent**

Tot slot zou ik graag het woord richten tot het jong talent hier in het groot auditorium aanwezig. Vind wat je zoekt, en dus hetgeen het beste bij je past. Het geeft helemaal niet als dat niet meteen lukt – dat hebben wij ook allemaal meegemaakt. Er is tijd genoeg. En zoals Huub van de Lubbe van De Dijk zegt: ‘Talent is een vorm van heel graag willen.’ Dus..... gaan met die banaan! En wij zullen overdragen en gelegenheid geven aan jullie, onze toekomst. Dat wij als artsen onze jonge collegae vaak jarenlang bij herhaling werk bieden maar geen vastigheid, is volstrekt in strijd met de eed die wij op een eerder moment in onze carrière hebben afgelegd. Zorg goed voor patiënten en hun naasten die ziektes en behandelingen doorleven, én voor je collega’s. Verbind kundigheid met wijsheid, kennis met betekenis, en het hoofd met het hart.

### **Dankwoord**

Mevrouw de rector, zeer gewaardeerde toehoorders. Ik sluit mijn rede graag af met een dankwoord.

Beste patiënten en families, kanker heb je nooit alleen. Dank voor de levenslessen die ik van u kreeg. Dank voor het vertrouwen, met name ook wanneer u deelneemt aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Uw welbevinden is mijn grootste drijfveer.

Mijn opleiders in de Hoofd en Hals Chirurgie en Oncologie, Beste René Leemans, Remco de Bree, en Lieve Simone Eeren-

stein, met veel plezier, respect en genoeg denk ik terug aan mijn fellowship tot hoofd- en hals-chirurg in het VUMC, en ik ben jullie daar zeer dankbaar voor.

Beste collegae KNO-artsen in het LUMC, hooggeleerde heer Van Benthem, beste Peter-Paul, hooggeleerde heer Jansen, beste Jeroen, dank voor het door jullie gestelde vertrouwen in mij. Het is een groot genoeg deel uit te mogen maken van onze staf.

Hooggeleerde heer Neefjes, Hooggeleerde heer Ovaat, Beste Sjaak en Huib, toen ik als jonge dokter door de gangen liep van het Antoni van Leeuwenhoek – dus ook ’s nachts – kon ik niet bevroeden dat wij jaren later op precies diezelfde plaats onze onderzoek besprekingen zouden hebben. Doordat jullie mij een kans hebben gegeven om te werken in het NKI onderzoeksinstituut, ging een zeer lang gekoesterde wens in vervulling. Dankjewel daarvoor.

Graag zou ik alle medewerkers van de tumorwerkgroep Hoofd Hals en tumorwerkgroep Melanoom van het AVL willen bedanken voor de ontzettend fijne samenwerking, en in het bijzonder mijn collegae Jan Paul de Boer en Christian Blank. Het is een voorrecht om te mogen werken in zulke bevlogen tumorwerkgroepen met kennis van zaken en hart voor de patiënt. Beste Christian, nestor van neoadjuvant immuuntherapie in het AVL, en desgevraagd mijn spiegel vol ongezouten advies. Dank voor jouw steun met name ook het afgelopen jaar.

Hooggeleerde heer Haanen, beste John, je bent onze betrouwbare leider van het thema immuuntherapie in het NKI AVL. Dank voor het vertrouwen dat ik van je kreeg tijdens mijn coming-of-age als hoofdonderzoeker. ‘Je moet onderzoeken wat jij denkt dat er gaat gebeuren’, dat is wat je me zei. Het klinkt zo simpel, maar het is het beste advies dat ik ooit kreeg. Ik ben er ontzettend trots op dat ik met jou mag samenwerken. Nog een paar jaar knallen en dan weten we wie van mijn en vervolgens dus jouw patiënten geen chirurgie meer nodig heeft!

Hooggeleerde heer Schumacher, beste Ton, we hebben elkaar het afgelopen jaar gevonden in ons meest recente onderzoek naar een predictive biomarker for aPD1 en aCTLA4 response. Het weekend waarin Anne, Joleen, jij en ik als in een estafette een manuscript hebben afgeschreven was echt fantastisch. Ik hoop dat ik nog vaak bij je binnen mag lopen voor advies of als klankbord.

Dear Daniela Thommen, I am honored to work with such a talented and kind person as you are, and I am looking forward to extend our collaboration in the years to come. The MATISSE results will be super interesting and hopefully highly relevant for our patients.

Dear colleagues and PIs of the department of Tumor Biology and Immunology and especially Heinz Jacobs and Hein te Riele. Our department is a wonderful place to work. Thank you for your kindness and genuine interest in everyone's research. Beste Heinz, de afdeling immunologie en celbiologie van het NKI is voor iedereen een geweldige plaats om te werken, dankzij jouw leiderschap.

Mijn zeer gewaardeerde collega's Frans, Bing, Fons, Michiel, Ludi, Peter, Baris, Martin, Luc, Lilly Ann, Pim en Richard (kamertje 1), zoals Kipling zei: '..... and the strength of the Wolf is the Pack'. Onze samenwerking kenmerkt zich voor mij door hard werken en vaak ook heel hard lachen. Ik ben jullie allemaal, en in het bijzonder Michiel, erg dankbaar voor de kansen en tijd die ik heb gekregen om aan mijn professionele droom te werken.

Beste Bing, mijn oud-kamergenoot, 'lang gesprek, korte operatie' dat zei je jaren geleden al en deze woorden krijgen hopelijk in de nabije toekomst nog een nieuwe betekenis erbij. Dank voor jouw immer wijze woorden.

Beste Fons, je was mijn promotor en je bent mijn voorbeeld, wij hebben aan heel weinig woorden genoeg, dankjewel.

Dear talented young researchers of my translational research group Xiaohang Qiao, Joleen Traets, Mercedes Machuca Ostos, Joris Vos, Sabine Breukers, Charlotte Duinkerken, Francesco Missale, and Anouk Burger. Working with you is one of the best things that happened to me. Thank you all for your very hard work and bright ideas. Let's continue our celebration dinners and enjoy research in the years to come. Dear Xiaohang, without you my research group would not have survived the first years of my NKI career, and for that (and for other things of course) I will be forever grateful.

Lieve Agnes Davids en Marcel Baudet, mijn pianolessen bij jullie hebben mij vanaf heel jonge leeftijd geleerd wat eigen is en oprecht, met oog voor detail en gevoel voor de grote lijnen. Als je vrij bent in je hoofd, ben je altijd vrij.

Lieve papa en mama. Dank voor jullie onvoorwaardelijke en liefdevolle aandacht voor ons en onze kinderen.

Lieve Chrisje en Karel, mijn grote zus en broer, jullie zijn mijn lieve steun en toeverlaat, en mijn gelukkig onuitputtelijk bron van slechte grappen. We zullen er straks maar weer een drankje op drinken.

Lieve Erik, mijn sterke, wonderlijke, heel grappige en slimme echtgenoot. Jij en ik en de kinderen, is heel veel meer dan goed genoeg.

Lieve Servaas, Philip en Octaaf, papa en ik zijn ongelooflijk trots op jullie. Wees jezelf en zorg goed voor elkaar en anderen. En je weet het: Je bent zelf je beloofde land.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

1. Tokez et al. *JAMA Dermatol.* 2020 Dec 1;156(12):1300-1306. Incidence of Multiple vs First Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on a Nationwide Scale and Estimation of Future Incidences of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.
2. Dohmen et al. *Oncotarget.* 2017 May 19;8(43):73925-73937. Identification of a novel ATM inhibitor with cancer cell specific radiosensitization activity.
3. Zuur et al. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3759-65. Ototoxicity in a randomized phase III trial of intra-arterial compared with intravenous cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer.
4. Zuur et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Aug 1;68(5):1320-5. Risk Factors of Ototoxicity After Cisplatin-Based Chemo-Irradiation in Patients With Locally Advanced Head-and-Neck Cancer: A Multivariate Analysis.
5. Duinkerken et al. *Otol Neurotol.* 2021 Jun 1;42(5):678-685. Transtympanic Sodium Thiosulfate for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Randomized Clinical Trial.
6. Transtympanic sodium thiosulfate protection against cisplatin-induced hearing loss; A multicenter phase III trial (2021). M21STS.
7. Immunotherapie met checkpointremmers | AVL
8. Vermorken et al. *NEJM* 2008;359(11):1116-27. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.
9. Ferris et al. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1856-1867. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. Checkmate 141.
10. Ferris et al. *Oral Oncol.* 2018 Jun;81:45-51. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression.
11. Cohen et al. *Lancet* 2019; January, 393(10167):156-167. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study.
12. Harrington et al. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1104-1115. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial.
13. Burtneess et al. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.
14. Burtneess et al. *J Clin Oncol.* 2022 Jul 20;40(21):2321-2332. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score.
15. Rischin et al. *Oral Oncol.* 2022. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048.
16. Elbers et al. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Jun;160(6):1023-1033. Salvage Surgery for Recurrence after Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
17. Szturz et Vermorken. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):379. Further clinical interpretation and implications of KEYNOTE-048 findings.
18. Burtneess. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):379-380. Further clinical interpretation and implications of KEYNOTE-048 findings - Authors' reply.
19. Migden et al. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):341-351. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma.



20. Migden et al. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):294-305.  
Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial.
21. Rischin et al. *Immunother Cancer.* 2021. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis.
22. ESMO 2022 Abstract title - Dual immune checkpoint blockade induces alterations in the intratumoral CD8+ T cell and Treg compartments.
23. Vos et al. *Nat Commun.* 2021 Dec 22;12(1):7348.  
Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma
24. Vos et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 May;49(6):2010-2022. 18 F FDG-PET accurately identifies pathological response early upon neoadjuvant immune checkpoint blockade in head and neck squamous cell carcinoma.
25. M20MAT; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT04620200, MATISSE trial.

**Colofon:**

Tekstadviezen: Lucas Ligtenberg

## PROF. DR. LOTJE (C.) L. ZUUR



Foto: Manon van der Zwaal

- 1982 – 1990 Gymnasium  $\beta$
- 1984 – 1991 Studie Piano Koninklijk Conservatorium in Den Haag & Sweelinck Conservatorium Amsterdam
- 1991 – 1999 Studie geneeskunde Universiteit Utrecht
- 1999 Laboratorium onderzoek experimentele cardiologie in New York
- 2000 – 2001 Zaalarts Hoofd Hals Chirurgie Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Amsterdam
- 2001 – 2006 Opleiding tot KNO-arts in het AMC Amsterdam
- 2007 PhD Cisplatin and Radiation Induced Hearing Loss in Head and Neck Cancer Patients
- 2006 – 2008 Fellowship Hoofd Hals Chirurgie VUMC Amsterdam
- 2009 – nu Hoofd Hals Chirurg Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Amsterdam
- 2014 – nu Senior Groepsleider Afdeling Tumor Biologie en Immunologie, Nederlands Kanker Instituut Amsterdam
- 2021 – nu Bijzonder hoogleraar Keel- Neus- en Oorheelkunde Universiteit Leiden

Lotje Zuur (1972) studeerde van jongs af aan piano bij Agnes Davids en later bij Marcel Baudet op het Koninklijk Conservatorium in Den Haag en het Sweelinck Conservatorium in Amsterdam. Vervolgens studeerde zij geneeskunde aan de Universiteit Utrecht. Haar opleiding tot Keel- Neus- en Oorarts volgde zij in het AMC Amsterdam. Vervolgens deed zij haar fellowship Hoofd Hals Chirurgie in het VUMC bij Professor CR Leemans. Tijdens dit fellowship promoveerde zij op cisplatinum en bestralings-geïnduceerde slechthorendheid onder begeleiding van haar zeer gewaardeerde promotoren Professor WA Dreschler en Professor AJM Balm. In 2009 maakte zij als Hoofd Hals Chirurg de overstap naar het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis. Tot slot ging een lang gekoesterde wens in vervulling toen zij als onderzoeker werd opgenomen in het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam, waar zij sinds 2014 als hoofdonderzoeker haar eigen onderzoeksgroep leidt. Het is haar grote wens om samen met haar (inter)nationale collegae binnen afzienbare tijd een nieuw en veelbelovend medisch wetenschappelijke onderzoek te verrichten met als doel orgaan preservatie en genezing door immuuntherapie alleen, in hoofd- hals-kanker patiënten die op dit moment nog uitgebreide en verminkende chirurgie met bestraling ondergaan.



Universiteit  
Leiden