

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep

Hoofd-Halstumoren

In dit nummer:

Optische spectroscopie ■

Gehoorschade ■

EHNS-congres Lille ■

Lustrumcongres NWHHT ■



De Nieuwsbrief van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren wordt uitgegeven in samenwerking met Kloosterhof acquisitie services

Hoofredacteur

Dr. L.E. Smeele, kaakchirurg

Eindredacteur

Prof dr. A Vermey, chirurg

Redactieleden

Mw. M.G. van Driel, oncologie verpleegkundige

Mw. E. de Haan, logopedist

Dr. S.O.P. Hofer, plastisch chirurg

Prof dr. C.R. Leemans, kno-arts

Prof dr. P.C. Levendag, radiotherapeut

Dr. C.R.N. Rasch, radiotherapeut

Prof dr. J.B. Vermorken, internist-oncoloog

Prof dr. Th. Wobbles, chirurg

Secretariaat

M.S.C. van Heerden-van Putten

Postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein

Tel: 030 - 608 18 27, fax: 030 - 608 18 26

E-mail: vanheerden@wx.nl

Bladmanagement

Kloosterhof Acquisitie Services,

Kruisstraat 2, 6086 AR Neer

De heer H.G.P. Vullers

E-mail: info@kloosterhof.info

Telefoon: 0475-59 71 51, fax 0475-59 71 53

Internet: www.kloosterhof.info

Grafische verzorging

M2 Reclame- Ontwerpbureau

Telefoon: 077-3061005, GSM 06-50294329

E-mail: emtwee@euronet.nl

Auteursrecht en aansprakelijkheid

Alle rechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enigerlei wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie.

Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade van welke aard ook, die het gevolg is van handelingen en/of beslissingen die gebaseerd zijn op bovenbedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN-nr. 1571-6201 ■

Redactioneel

In de Biblioteca Medicea Laurenziana in Florence wordt een middeleeuws manuscript bewaard, dat handelt over 'het gebouw der kennis' (*Thebit de scientia imaginum, sive variorum opera, partim Astronomica, partim etiam moralia*). De auteur, waarschijnlijk een monnik, is onbekend en stamt vermoedelijk uit de 14e of 15e eeuw. De inhoud is gebaseerd op eerder werk van de dominicaan Francesco Bonaccorso (1230-1295) uit Bologna, en bevat onder meer een afbeelding die wij tegenwoordig een tabel zouden noemen: rijen en kolommen die met elkaar meer dan honderd velden vormen, met in elk veld bepaalde informatie. Door de onderlinge samenhang en hiërarchieën die zo ontstaan, kunnen de relaties tussen de velden worden afgelezen en vooral worden gememoreerd (destijds waarschijnlijk de belangrijkste functie).

De tabel bevat in eerste oogopslag slechts een opsomming van allerlei christelijke 'deugden'. Maar er is meer aan de hand. De tabel wordt een gebouw doordat zij wordt gestut door vier allegorische pilaren, voorstellende de belangrijkste deugden: Prudentia (inzicht), Fortitudo (vastberadenheid), Justitia (gerechtigheid) en Temperantia (gematigdheid). Naarmate men hoger in het zo ontstane gebouw opstijgt doorloopt men (letterlijk weergegeven door een trap) de hiërarchisch gerangschikte stadia van ontwikkeling, die uiteindelijk leiden tot een spirituele volmaaktheid, naar middeleeuwse normen uiteraard. Door de afbeelding uit het hoofd te leren ontstaat in het bewustzijn van de lezer een representatie ervan die uiteindelijk leidt tot diens volmaakte spirituele ontwikkeling.

De schoonheid van dit eeuwenoude concept is niet alleen ontroerend maar geldt bovendien nog steeds. Door de weergave van abstracte waarden op een manier die wordt ingegeven door een spiritueel gevoel, symboliseert het de vermenging van rationele wetenschap en menselijke betrokkenheid die velen van ons zullen ervaren in het contact met onze patiënten. Met deze woorden wens ik, mede namens de redactie, onze lezers veel bevreugdenheid toe in 2004. ■

Ludi Smeele

Optische spectroscopie als
diagnosticum voor
premaligne afwijkingen

5

Gehoorschade bij
parotisbestralingen

7

2nd European conference on
head and neck cancer

9

EORTC

24

Lustrumvergadering NWHHT

40

Redactioneel

3

*Optische spectroscopie als diagnosticum voor
premaligne afwijkingen*

5

Gehoorschade bij parotisbestralingen

7

Bestuurswisseling

8

2nd European conference on head and neck cancer

9

7th Symposium on research in head and neck cancer

16

*2nd International conference on sentinel node biopsy in mucosal
head and neck cancer*

22

NWHHT Research meeting

23

EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group

24

Evaluatie oprichtingssymposium PWHHT

29

Najaarsvergadering Ned.Ver. voor Mondziekten en Kaakchirurgie

30

Referaat

36

Proefschrift van E.J.C. Nieuwenhuis

37

Proefschrift van I. Verel

38

Lustrumvergadering NWHHT

40

Agenda

42

M.J.H. Witjes, D.C.G. de Veld,
H.J.C.M. Sterenborg, J.L.N. Roodenburg
Afdeling Mondziekten & Kaakchirurgie,
Academisch Ziekenhuis Groningen

De informatie in licht: optische spectroscopie als diagnosticum voor premaligne afwijkingen

Het fenomeen fluorescentie werd voor het eerst begrepen (het wordt al duizenden jaren waargenomen) door Stokes in 1852. Vanaf het begin van de 20e eeuw werd getracht fluorescentie aan te wenden voor diagnostiek in de geneeskunde.

Aanvankelijk werd er gebruikgemaakt van de aanwezige fluorescerende moleculen in humaan weefsel (autofluorescentie). In de jaren 60-70 verschoof de aandacht naar fluorescentiedetectie van tumoren met behulp van toegevoegde fluorescerende stoffen (exogene fluoroforen of photosensitizers) door de ontwikkeling van het hematoporphyrine-derivaat. Deze stof werd intraveneus ingespoten en lokaliseerde zich bij een groot aantal patiënten in de aanwezige tumor. De eerste experimenten met de stof in het hoofdhalstgebied werden in 1971 uitgevoerd. Nadelen van deze exogene fluoroforen is dat ze lang in de patiënt blijven, met als gevolg dat patiënten langdurig in een donkere kamer moesten blijven om ongewenste reacties op licht te voorkomen. Door de ontwikkeling van potentiële photosensitizers kwam dit onderzoeksveld tot bloei. Vooral de technische ontwikkelingen zorgden ervoor dat er gevoeliger gemeten kon worden. Hierdoor bleek het mogelijk om zonder toevoeging van exogene fluoroforen toch afwijkingen te kunnen detecteren met autofluorescentie. Inmiddels is de techniek verfijnd voor experimentele studies in verschil-

lende disciplines. In feite kan autofluorescentiespectroscopie worden toegepast daar waar het weefsel bereikbaar is voor een endoscoop.

In de mondholte wordt door de auteurs al enkele jaren getracht om laesies te classificeren op basis van het autofluorescentiespectrum. Er werd een klinische studie verricht om de waarde van autofluorescentiespectroscopie te evalueren. De experimentele opstelling bestaat uit een Xenon lamp met een monochromator om de gewenste golflengte te selecteren. Het excitatielicht wordt via glasvezels ("fiber") geleid naar een handstuk dat in de mond kan worden gebruikt. Het fluorescentielicht wordt in een andere bundel glasvezels in hetzelfde handstuk opgevangen en naar een computer geleid voor spectroscopische analyse.

Met deze opstelling werd een groep patiënten (155) en vrijwilligers (97) onderzocht om een beeld te krijgen van hoe autofluorescentie van normaal mondslijmvlies eruit ziet afgezet tegen allerlei afwijkingen van het mondslijmvlies. De resultaten lieten zien dat het normale slijmvlies van de gehele mond spectroscopisch

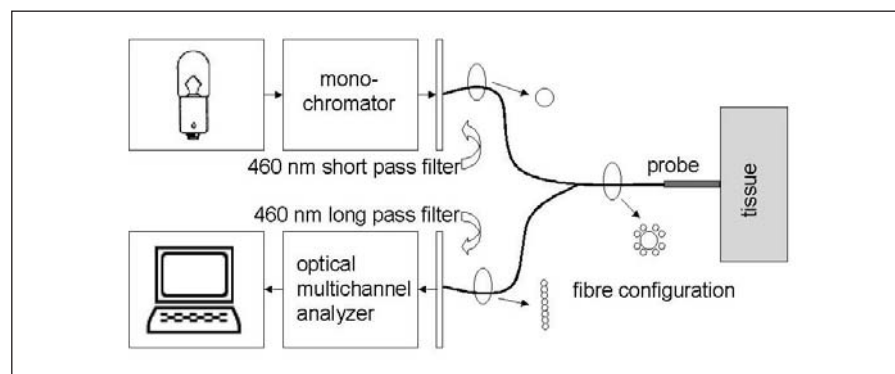


Fig. 1 Overzicht van de opzet van het onderzoek

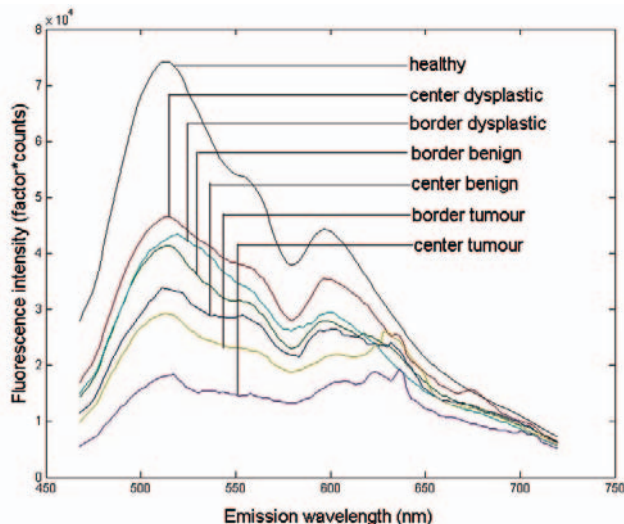


Fig.2 Autofluorescentiespectra van gezond mondslijmvlies, benigne afwijkingen, dysplasie en plaveiselcelcarcinoom, gemeten op de randen en in het centrum van de afwijkingen (excitatie 420 nm.).

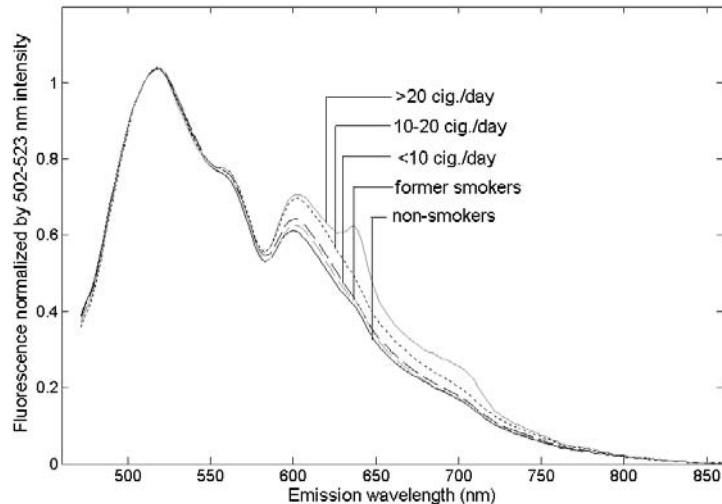


Fig.3 Autofluorescentiespectra van klinisch normaal mondslijmvlies bij rokers en niet-rokers. Er bestaat een duidelijk verband tussen het aantal per dag gerookte sigaretten en de spectrale afwijking.

niet verschillend is, behoudens de mucosa van de tongrug en het lippenrood. Deze twee typen slijmvlies zijn spectroscopisch anders,

vermoedelijk vanwege de doorbloedinggraad en de aanwezige fluorescerende stoffen geproduceerd door micro-organismen.

Een opvallend fenomeen is dat roken en gebruik van alcohol de autofluorescentiespectra van orale mucosa significant verandert. De veranderingen zijn deels ook nog afhankelijk van de hoeveelheid sigaretten en alcohol die gebruikt werd.

Autofluorescentiespectra werden gemeten van 172 slijmviesafwijkingen (benigne, dysplastisch en maligne) bij 155 patiënten. Er werden spectra gemeten van 460nm tot 750nm bij excitatie met zes verschillende golflengten. Gemeten werd in het centrum, de rand en de omgeving van de laesie evenals aan de contralaterale zijde. Met 'Principal Component Analysis', een artificieel neurale netwerk en golflengteratio's, werd getracht om de verschillende groepen (gezond, benigne, dysplastisch, maligne) te onderscheiden. Het was goed mogelijk om maligne weefsel van normaal te onderscheiden, namelijk in meer dan 90% van de gevallen. Het onderscheiden van benigne en maligne laesies lukte in 75% van de gevallen en bij dysplastisch vs maligne in 82%. Echter, het bleek lastig om een onderscheid te maken tussen benigne en dysplastische laesies (50%) terwijl dit onderscheid klinisch het meest relevant is.

Deze resultaten laten zien dat de informatie in licht op dit moment nog niet leidt tot een methode waarmee slijmviesafwijkingen betrouwbaar kunnen worden geclassificeerd. Verdere verfijning van de methode, gecombineerd met andere optische technieken, zal mogelijk kunnen leiden tot correcte classificatie van deze afwijkingen. ■

Gehoorschade bij parotisbestraling

Mw. E. Lamers
NKI/AvL

Bij patiënten die in het verleden bestraald zijn voor een parotistumor blijkt ipsilateraal gehoorschade op te treden. De tot dusver gebruikte techniek is een unilaterale bestraling door middel van twee wigvelden, waarbij het midden- en binnenoor zich gedeeltelijk in het bestralingsveld bevinden.

Door tympanometrie en audiometrie is gehoorschade vast te stellen. Al in 1994 is er in een studie bij 21 patiënten aangetoond dat in 50% van de gevallen waar het binnen- en middenoor zich in de bestralingsveld bevindt, gehoorschade optrad, zowel conductief als neurosensitief. De schade trad vooral op bij doses boven de 50Gy op de cochlea.¹ Deze resultaten werden bevestigd door Chen et al. in 1999.² Hier werd de schade aangetoond bij een dosis van meer dan 60Gy op de cochlea.

Ook in ons eigen instituut werd een soortgelijk onderzoek gedaan. De hierbij aangetoonde gehoorschade was voornamelijk neurosensitief en trad op bij 1-2, 4-8 en 10-20 kHz met toenemende frequentie; conductief gehoorverlies ontstond bij 250-500 Hz. Er bleek een dosis-effect relatie te bestaan bij 4-8 kHz. Een dosis van minder dan 55Gy op de cochlea gaf zelden gehoorverlies in tegenstelling tot een dosis van meer dan 65Gy.³

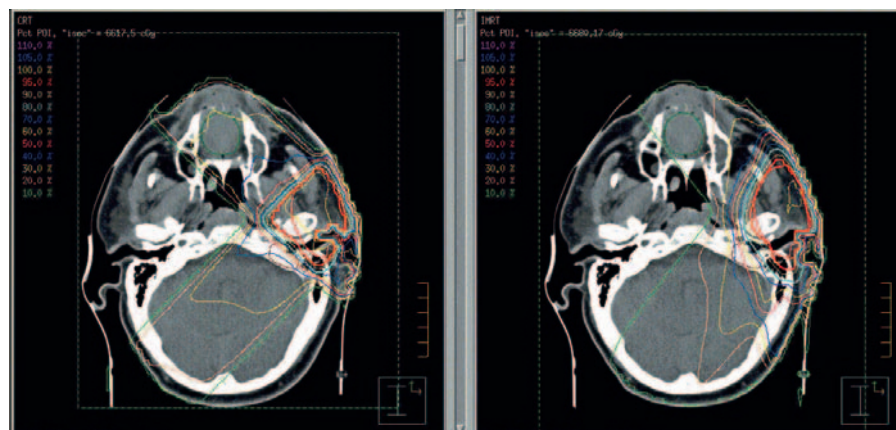
Door de modernere bestralingstechnieken als 'Intensity Modulated RadioTherapy' (IMRT) lijkt het mogelijk om nauwkeuriger te bestralen en de omringende weefsels te sparen.

De gehoorschade zou dan vermindert, of zelfs vermeden kunnen worden. Aangezien er de laatste jaren veel vooruitgang is geboekt met de toepassing van IMRT, zou een soortgelijke techniek ook bij bovengenoemde patiënten toepasbaar kunnen zijn.

Het doel van het onderzoek was een nieuwe techniek te ontwikkelen, waarbij gehoorschade vermindert of zelfs vermeden kan worden. Daarbij ervan uitgegaan dat het doelgebied minstens zo goed bestraald zou worden als met de conventionele techniek en dat de dosis in kritieke organen zoveel mogelijk beperkt zou worden.

Twintig recent bestraalde personen met een parotistumor werden geselecteerd. De patiënten werden allemaal met twee verschillende technieken berekend. De eerste techniek is de standaard behandeling: 2 oblique wigvelden (anterior en posterior) met mal, 4 MV. De tweede techniek is een IMRT techniek waarbij, door gebruik te maken van speciale software, een optimaal bestralingsplan wordt ontworpen. Hierbij wordt gebruikgemaakt van vooraf inge-

Afb. 1 Conventionele techniek (links) versus de IMRT techniek. Duidelijk zichtbaar is de afname van dosis in de mondholte, cerebellum, myelum en het gehoororgaan. Het doelvolume wordt meer conform bestraald.



stelde optimalisatie-parameters om de omringende kritieke organen zoveel mogelijk te kunnen sparen. Zo worden er bepaalde eisen gesteld aan bijv. de maximale dosis op het myelum, of de gemiddelde dosis op de mondholte.

Na evaluatie van de gegevens (dosis-volume histogrammen) bleek dat het mogelijk is om het gehoororgaan te sparen. Dat kon alleen als de afstand van het binnenoor tot het doelvolumen meer dan 0.6 cm is en het volume-percentage overlap van het doelgebied met het middenoor niet meer is dan 10%. Ook de gemiddelde dosis op de mondholte bleek aanzienlijk verlaagd te kunnen worden.

Voor de overige kritieke organen geldt dat de dosis lager is in het IMRT-plan, terwijl het doelvolumen minstens gelijk bestraald wordt als met de standaardtechniek. ■

Referenties:

1. Anteunis LJ, Wanders SL, Hendriks JJ, Langendijk JA, Manni JJ, De Jong JM., A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. Am J Surg 1994;168: 408-11.
2. Chen WC, Liao CT, Tsai HC, Yeh JY, Wang CC, Hong JH. Radiation-induced hearing impairment in patients treated for malignant parotid tumors. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108: 1159-64.
3. Schot LJ, Hilgers FJ, Keus RB, Schouwenburg PF, Dreschler WA, Late effects of radiotherapy on hearing, Eur Arch Otorhinolaryngol 1992; 249:305-8.

Bestuurswisseling

Per 1 januari 2004 zal dr. J.H.A.M. Kaanders, Nijmegen, de voorzittershamer overdragen aan dr. B.F.A.M. van der Laan, Groningen

Dr. Kaanders maakt sinds 1994 deel uit van het Algemeen Bestuur van de NWHHT, als vertegenwoordiger van de Nijmeegse Hoofd-Halswerkgroep.

In 1996 kwam hij in het Dagelijks Bestuur en in 2000 volgde hij prof. dr. I. van der Waal op als voorzitter van de NWHHT. ■

2nd European conference on head and neck cancer.

Lille Frankrijk 16-19 oktober 2003

Prof.dr. C.R. Leemans
VUmc, Amsterdam

Tijdens de eerste succesvolle conferentie in Lille in 2001 werd afgesproken te streven naar een Europese tegenhanger voor de American Head and Neck Society. Dit plan werd van harte ondersteund door de International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (IFHNOS).



Oprichtingsbestuur 2003 van de EHNS van links naar rechts: Jan Olofsson, Dominique Chevalier, Jean Louis Lefèbvre, René Leemans, Newell Johnson, Guy Andry

Van 17 tot 18 oktober 2003 werd in Lille, Frankrijk, de Second European Conference on Head and Neck Cancer gehouden. Deze conferenties kunnen beschouwd worden als de voortzetting in uitgebreider zin van de vroegere gezamenlijke bijeenkomsten van de NWHHT met zijn Britse en Scandinavische zusterverenigingen, uitgebreid met Franse en Belgische hoofd-halsorganisaties.

Tijdens deze opnieuw goed bezochte conferentie werd een bijeenkomst belegd van de verschillende Europese vertegenwoordigers van nationale verenigingen en werkgroepen waar in totaal 27 mensen uit 15 landen deelnamen. Vastgesteld werd dat de tijd voor een European Head and Neck Society (EHNS), onder de paraplu van de Federation of European Cancer Societies, gekomen was. De vereniging zal een individueel en collectief lidmaatschap (artsen en paramedici) gaan kennen en zal ten doel hebben om de uitwisseling van kennis in alle aspecten van hoofd-halstumoren te bevorderen evenals de hoogste standaard van

onderzoek, onderwijs en opleiding.

De nationale vertegenwoordigers benoemden voor de periode tot de derde European Conference on Head and Neck Cancer in 2007, wanneer de leden een bestuur kunnen kiezen, als oprichtingsbestuur de volgende groep (zie foto): Jean Louis Lefèbvre (voorzitter, Frankrijk), René Leemans (secretaris), Dominique Chevalier (Frankrijk), Newell Johnson (Verenigd Koninkrijk), Jan Olofsson (Scandinavië) en Guy Andry (België). Deze groep, die ook de organisatie van de eerste twee conferenties op zich had genomen, zal zich o.a. bezighouden met het opstellen van de statuten, de reglementen, ledenwerving, opzetten van een website van de nieuwe organisatie en zal uiteraard contact houden met de IFHNOS en de nationale groepen.

16 oktober, Satellite symposium Merck

Voorafgaand aan de conferentie werd een door Merck, Darmstadt, Duitsland gesponsord satelliet symposium gehouden onder de titel

Head and Neck Cancer, where do we go from here?, mede georganiseerd door Jean Louis Lefèbvre. Op dit symposium werden de volgende voordrachten gehouden:

Magnitude of the Problem door Jean Louis Lefèbvre (Lille, Frankrijk): over incidentie, levensstijl (alcohol-tabak), co-morbiditeit, stadiëring, uitkomstparameters voor de vroege (tweede primaire tumoren) en late stadia, (gevolgen van ingrijpende behandelingen, locoregionale recidieven,

afstandsmetastasen) en resultaten van behandeling voor zeer vergevorderde ziekten en recidieven. Recent Advances in Radiation Therapy door Jacques Bernier (Bellinzona, Zwitserland): veranderde fractioneringen, conformatie radiotherapie, 'intensity modulated radiation therapy' (IMRT), 3D planning en selectieve radiotherapie. Recent Advances in Surgery door René Leemans (Amsterdam): functie-, laser- en selectieve chirurgie,

schildwachtklief, reconstructieve chirurgie, inclusief vrije lappen en 'salvage' surgery. Meta-analysis on Chemotherapy in Head and Neck Cancer door Jean Bourhis (Villejuif, Frankrijk): de twee 2 meta-analyses uitgevoerd in Institut Gustave Roussy. Where do we go from here? door Jan Vermorken (Antwerpen, België): nieuwe moleculaire aangrijpingspunten voor combinatietherapie. ■

2nd European conference on head and neck cancer

17-18 oktober 2003

Samenvattingen van de Nederlandse bijdragen

Integration of genomic HPV 16 DNA is associated with p16INK4A overexpression in tonsillar carcinomas

J.J. Manni, H.C. Hafkamp, M. Schepers, F.J. Bot, A. Haesevoets, S.M.H. Claessen, A.H.N. Hopman, F.C.S. Ramaekers, E.J.M. Speel, Maastricht

Background:

In a previous fluorescence in situ hybridization (FISH) study, we observed human papillomavirus (HPV) type 16 DNA integration in the tumor cell genome in 21% of head and neck squamous cell carcinomas, particularly in tonsillar carcinomas. Because also no p53 mutations in exons 5-8 were detected, this subset of tumors may comprise a distinct pathological entity. In order to further substantiate this hypothesis, we analyzed p16INK4A expression in 81 tonsillar carcinomas, because p16INK4A has been reported to be a specific marker for oncogenic HPV-containing (pre)neoplastic lesions of the uterine cervix. p16INK4A expression, clinical

data as well as tobacco and alcohol consumption of patients were correlated with HPV status.

Methods:

Tissue sections of paraffin-embedded tonsillar carcinomas were subjected to FISH using a HPV 16-specific DNA probe to assess the frequency of tumors exhibiting HPV integration. Subsequent sections were used for immunohistochemical assessment of p16INK4A overexpression. Clinical data and alcohol and tobacco exposures of patients were obtained from medical records.

Results:

FISH detected HPV 16 integration in

33 of 81 (41%) carcinomas, 32 of which also harbored diffuse p16INK4A immunostaining. In contrast, only 5 of 48 HPV-negative carcinomas did stain for p16INK4A. Thus, a very strong correlation was found between p16INK4A overexpression and HPV-containing tonsillar carcinomas ($P < 0.0001$). Furthermore, a significant, inverse relation was found between the presence of HPV in the tumor and tobacco and/or alcohol consumption ($P = 0.0104$). HPV-positive carcinomas also showed to be often smaller (≤ 4 cm) and less well differentiated than HPV-negative tumors ($P = 0.0236$ and 0.009 , respectively).

Conclusions:

Our results indicate a remarkable correlation between HPV 16 integration and p16INK4A overexpression in tonsillar carcinomas, resembling the situation for (pre)invasive lesions of

the uterine cervix. This suggests that p16INK4A may be considered as an alternative biomarker for HPV detection. Together with the strongly reduced or absent exposure to tobacco and alcohol in these patients,

our study provides further evidence for HPV-positive tonsillar carcinomas representing a different tumor entity. ■

*C. van Herpen, G.J. Adema, P. de Wilde,
P.H.M. De Mulder, Nijmegen*

Immunological effects of intratumoral rhIL-12 administered in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients

Background:

HNSCC patients have both a local and a generalised immunosuppression. IL-12 promotes the Thelper 1 response and activates and induces a proliferation of cytotoxic T cells and natural killer (NK) cells.

Methods:

We have performed 2 clinical studies in HNSCC patients with i.t. (rhIL-12). In the 1st study (phase Ib) the primary objective was to assess the toxicity of i.t. administration of rhIL-12, 6 recurrent HNSCC patients, who had surgery and radiotherapy before. In the 2nd study (phase Ib-II) the

primary objective was to investigate the immunological effects of IL-12, in 10 non-pre-treated HNSCC patients. rhIL-12 was injected i.t. in the wait before the surgery. In both studies rhIL-12 was administered at two dose levels: 100 and 300ng/kg, once a week. The mean number of administered injections was 9 (3-24) in the 1st and 2 (1-3) in the 2nd study.

Results:

In the 2nd study the toxicity was more pronounced than in the 1st study, probably due a better immune competence in non pre-treated HNSCC patients. In the 2nd study

more and larger lymph nodes were detected in the IL-12 treated versus control patients. Results of flowcytometric analysis of lymphocyte subsets, real-time semi-quantitative PCR analysis of cytokines, Thelper 1 and Thelper 2 transcriptionfactors and immunohistochemistry of immune cells (e.g. dendritic cells) will be presented.

Conclusions:

rhIL-12 at these dose levels and schedule resulted in measurable immunological responses. ■

*M. Tabor, R.H. Brakenhoff, C.R. Leemans,
B.J.M. Braakhuis, Amsterdam*

Second field tumors in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions

Background:

Second primary tumors (SPT) and local recurrences (LR) are a significant problem in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Thus far, the definitions of SPT and LR are based on clinical parameters: location and time interval.

Methods:

Our recent molecular studies have

provided new insight in HNSCC carcinogenesis leading to a better understanding of how of SPT and LR develop.

Results:

A crucial step is the outgrowth of a preneoplastic field of genetically altered cells that precedes HNSCC development. This field has a monoclonal origin and clonal divergence

takes place during progression and eventually one subclone develops into carcinoma. The population of genetically altered cells have a high proliferative capacity (as measured by Ki-67 positivity), indicating that fields expand and thereby replace the normal mucosal epithelium. Moreover, fields are shown to be very large (over 7 cm in diameter) and are usually not detected by routine

diagnostic techniques. An important clinical consequence is that fields often remain after surgery and may give rise to (genetically related) new tumors. We have provided convincing evidence for the development of these new tumors and have designated these new tumors: second field

tumors (SFT). Considering the etiological differences, we believe it is important to define in molecular terms and discriminate an SFT, a 'true SPT', and a 'true LR'.

Conclusions:

The development of an expanding

preneoplastic field is a critical step in HNSCC development with important clinical consequences. Diagnosis and treatment of HNSCC should not be focused on the tumor only, but also on the field it developed from. ■

J. Kaanders, K. Wijffels, H. Marres, H. Peter, L. Pop, F. van den Hoogen, P. de Wilde, J. Raleigh, A. van der Kogel, Nijmegen, The Netherlands and Chapel Hill, NC, USA

Background:

Hypoxia is associated with tumor aggressiveness and an important cause of resistance to radiation treatment. Assays of tumor hypoxia could provide selection tools for hypoxia modifying treatments. The aim of this study was to correlate the exogenous hypoxia marker pimonidazole with the endogenous hypoxia-related marker carbonic anhydrase 9 (CA9) and with vascular and proliferation parameters.

Methods:

Pimonidazole and the S-phase marker iododeoxyuridine (IdUrd) were administered intravenously to 43 patients with stage III-IV head and neck cancers before biopsies were

taken. Microscopic slides were cut and stained by immunofluorescence for vessels, IdUrd, pimonidazole and CA9. Twenty-three patients were treated with radiotherapy plus hypoxic modification while the other patients received standard treatment.

Results:

The distribution patterns of pimonidazole and CA9 were similar although CA9 was observed at shorter distances from blood vessels. Locoregional tumor control was significantly lower for patients who had hypoxic tumors or tumors with low vascular density. The 2-year control rates were 48% versus 87% for tumors with high and low pimonidazole binding levels ($p = 0.01$) and

48% and 88% for tumors with low and high vascular density ($p = 0.01$). These associations disappeared in the subgroup of patients treated with hypoxic modification. There was no relationship between the level of CA9 expression and treatment outcome. Proliferating cells were rarely observed in pimonidazole positive areas but were more frequent in CA9 positive areas.

Conclusions:

Pimonidazole binding and vascular density can predict treatment outcome in head and neck cancer and may be useful as selection tools for hypoxia modifying treatments. ■

R. Ljumanovic, J.A. Langendijk, C.R. Leemans, J.A. Castelijns, Amsterdam

Background:

To evaluate the prognostic significance of pretreatment MRI-related lymph nodes parameters with regard to the distant metastasis free interval (DMFI) in patients with head and

neck squamous cell carcinomas (HNSCC).

Methods:

Pretreatment MRI studies of 311 patients with HNSCC were reviewed

for the presence of minimal-sized lymph nodes at specific levels as well as the presence of lymph node characteristics including extranodal spread, central necrosis and number and volume of ipsi- and contralateral

Exogenous and endogenous markers of hypoxia as predictors of outcome in head and neck cancer

The prognostic value of pretreatment lymph node parameters in the development of distant metastases in head and neck carcinoma: Value of MRI-determined parameters

lymph nodes. Of these patients, 174 (56%) had lymph nodes with an appropriate minimal size (axial diameter > 8 mm with exception at paratracheal and (retro) pharyngeal levels wherein the minimal diameter was 4 mm considered as minimal-sized).

Results:

The 5-years DMFI among patients without minimal-sized nodes on MRI was 85% compared to 72% among those with minimal-sized lymph nodes on MRI. Among the study

group with MRI minimal-sized lymph nodes, the presence of extranodal spread (ENS) as detected on MRI was the only independent prognostic factor associated with the DMFI ($p = 0.002$). Based on this analysis, three risk groups regarding the DMFI could be identified. The low risk group (5-years DMFI: 86%) consisted of patients without minimal-sized nodes on MRI. The intermediate risk group (5-years DMFI: 79%) consisted of patients with minimal-sized nodes on MRI without ENS. Finally, the high risk group (5-years DMFI: 55%)

consisted of patients with minimal-sized nodes and ENS on MRI ($p < 0.0001$).

Conclusions:

MR imaging enables selection of patients with a high risk for developing distant metastases (DM). Patients with ENS assessed by MRI are at high risk for developing DM and should be qualified for screening for DM. ■

Endoscopic treatment of early glottic cancer and severe dysplasia/carcinoma-in-situ: the basis of laryngeal preservation

R. de Bree, A.J.G.E. Peeters, K.M. Goor, J.A. Langendijk, M. van Agthoven, C.R. Leemans, H.F. Mahieu, Amsterdam

Background:

For early glottic cancer are several treatment options available: radiotherapy, CO₂-laser and (partial) laryngectomy. The aim of this study is to assess oncological, functional and cost-effective outcome of endoscopic treatment for severe dysplasia/carcinoma-in-situ and early (T1a) cancer of the glottis.

Methods:

Prospective study of 216 patients who were endoscopically treated by means of endoscopic treatment (cordectomy type 1 and 2) for severe dysplasia/carcinoma-in-situ ($n=107$) or T1a glottic carcinoma ($n=109$) with a mean follow-up of more than 48 months. Thirty-nine patients underwent radiotherapy for T1a glottic carcinoma. Tumour status, voice quality and overall costs were determined.

Results:

In the severe dysplasia / carcinoma-in-situ group 8 patients (7%) developed recurrence or conversion to squamous cell carcinoma, 6 of whom were successfully re-treated endoscopically. Two patients were irradiated, one of whom eventually underwent laryngectomy. In the T1a group 9 patients (8%) developed recurrence, two of whom were successfully re-treated endoscopically. Seven patients were irradiated. None underwent laryngectomy. Six patients developed a second or third laryngeal tumour which was treated with preservation of the larynx (CO₂-laser or RT). Voice quality was better and the overall costs were lower for patients treated with CO₂-laser as compared to radiotherapy.

Conclusions:

Assuming that the cure-rate is identical for endoscopic treatment and

radiotherapy and considering that post-radiotherapy recurrence usually leads to laryngectomy (occasionally partial), 23 of these patients (11%) probably would have undergone a laryngectomy if they had been treated by radiotherapy initially. Thanks to endoscopic treatment only 1 patient (0.5%) lost his larynx. Because of ultimate laryngeal preservation, voice quality and cost-effectiveness endoscopic treatment is the treatment of choice in patients with early glottic carcinoma amenable for endoscopic treatment. ■

*B. van der Laan, J. de Boer, J. Pruim,
F. Burlage, A. Krikke, A. Tiebosch, F. Albers,
W. Vaalburg, Groningen*

Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-PET

Background:

One of the major problems in head and neck oncology is determination of tumor status after radiotherapy. Positron Emission Tomography (PET) can determine tumor metabolism in vivo. The feasibility of TYR-PET with L-[1-11C]-Tyrosine (TYR) as a tracer for therapy evaluation of laryngeal squamous cell carcinomas after radiotherapy was investigated.

Methods:

Nineteen patients with laryngeal carcinomas underwent a TYR-PET scan (PET1) before definitive treatment. The second TYR-PET scan

(PET2) was performed 3 months after radiotherapy. During the minimal follow-up period of 24 months, 6 patients had clinical suspicion of recurrent disease. In these six patients a third TYR-PET (PET3), CT imaging and biopsies were performed.

Results:

All pretreatment tumors were depicted by TYR-PET (PET1). Three months after radiotherapy, sensitivity and specificity of TYR-PET (PET2) for discrimination between residual tumor and post treatment tissue changes, were both 100%, and for

CT, 50% and 67%, respectively. For detection of recurrent tumor during follow-up, sensitivity and specificity of TYR PET (PET3) were also 100%, and CT, 75% and 50%, respectively. TYR-PET proved favourable compared to histological confirmation of residual or recurrent tumor by biopsy.

Conclusions:

Dynamic TYR-PET is an accurate imaging modality for therapy evaluation in detection of residual as well as recurrent disease. ■

*R. de Bree, A. Senft, J. Brouwer, E.F.I.
Comans, O.S. Hoekstra, C.R. Leemans,
Amsterdam*

Screening for distant metastases and synchronous primary tumours below the clavicles in patients with head and neck cancer: whole body FDG-PET or chest CT?

Background:

The detection of distant metastases at initial evaluation may alter the selection of therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). In a recent study we retrospectively analysed the results of conventional screening for distant metastases in HNSCC patients and found that chest CT was the single most important diagnostic technique. FDG-PET is effective in staging other tumours like lung carcinoma. The aim of this study was the comparison between chest CT and whole body FDG-PET in screening for distant metastases and synchronous primary tumours below the clavicles in patients with head

and neck cancer.

Methods:

We prospectively studied the results of whole body FDG-PET and chest CT in 78 consecutive HNSCC patients at high risk for distant metastases.

Results:

Distant metastases or synchronous primary tumours were found in 13 patients: PET and chest CT detected lung metastases in 6 patients and a primary lung carcinoma in 2 patients. FDG-PET detected also a primary hepatocellular carcinoma, an intra-abdominal adenocarcinoma and cervical spine metastases in one

patient each, which were not detected by chest CT. Chest CT detected in 2 patients lung metastases, which were not detected by FDG-PET. FDG-PET was positive at other sites in 7 patients, which were not confirmed by conventional diagnostic techniques. CT-thorax was positive in another 7 patients, which was not confirmed during follow-up of at least 6 months.

Conclusions:

FDG-PET can detect distant metastases and synchronous primary tumours in HNSCC patients and may be superior to current diagnostic work-up. Cost-effectiveness is under investigation. ■

*G. Regeling, J. Pruim, A. Vissink, J.L.N.
Roodenburg, Groningen*

Positron Emission Tomography in diagnostic imaging of head and neck cancer. A review of the literature

Background:

The last years an increasing number of studies has been published on the potential value of Positron Emission Tomography (PET) in diagnosis and treatment evaluation of head and neck cancer. The aim of this study was to critically review the literature on the value of PET for the diagnosing, treatment monitoring and therapy planning of patients with head and neck squamous cell carcinoma.

Methods:

Literature available in PubMed/WebSPIRS and EMBASE was selected, arranged and reviewed according to subjects of interest.

Results:

The majority of the studies describe a heterogeneous study population. ¹⁸F-Fluoro-deoxyglucose (FDG), a glucose analogue, is the most studied radiopharmaceutical. For detection of both unknown primary tumours and recurrences, FDG-PET has become an established method reaching a higher sensitivity and in many studies also a higher specificity than computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Although limited by the resolution of PET, better results for PET compared to conventional imaging are also found for cervical lymph node detection. Other applications of PET in head and neck cancer, including the use of other tracers and combined

CT-PET scanning, need further study before conclusions can be drawn regarding the clinical applicability of these modalities.

Conclusions:

It can be concluded that thus far FDG-PET has been proven to be of additional value in the detection of unknown primary tumours, recurrences and cervical lymph nodes. In this respect FDG-PET should be performed simultaneously with conventional diagnostic modalities. Further studies are needed evaluating the other applications of PET in head and neck cancer patients. ■

*R. de Bree, J.J. Quak, J.A. Kummer, S.
Simsek, C.R. Leemans, Amsterdam*

Severe atherosclerosis of the radial artery in a free radial forearm flap precluding its use

Background:

The free radial forearm flap is the most often used free flap for head and neck reconstructions. Survival of free flaps is dependent on adequate blood supply.

Methods:

A 69-year old woman was scheduled for excision of a T₃N₀M₀ oropharyngeal carcinoma, neck dissections and reconstruction with a free vascularized radial forearm flap. During the operation it appeared that the entire radial artery was almost completely

obstructed by atherosclerotic plaques precluding microvascular anastomosis.

Results:

Despite systemic risk factors certain artery types are more prone to develop clinically manifest atherosclerosis. There are no reports on the pathology of the radial artery in free flap reconstructions.

Conclusions:

In head and neck cancer patients severe atherosclerosis of the radial

artery is very rare, but if present makes free radial forearm flap reconstruction impossible. Therefore, only in patients with (risk factors for) peripheral vascular disease screening on radial artery stenosis must be considered. ■

Seventh Symposium on Research in Head and Neck Cancer

Düsseldorf, Duitsland, 4-6 september 2003

Samenvattingen van presentaties uit Nederland

Dr. B.J.M. Braakhuis
VUmc, Amsterdam

Development of a conditional mouse model for head and neck squamous cell carcinoma

E.M. Bindels^{1,2}, M.W.M. van den Brekel¹,
A.J.M. Balm¹, A.J.M. Berns²
Department of Otolaryngology¹ and
Molecular Genetics², The Netherlands
Cancer Institute, Amsterdam

Objective:

Despite advances in the management of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), mortality is still rising. Development of a mouse model for HNSCC, that mimics the human situation, would be beneficial for the identification of new key genes in HNSCC tumorigenesis, and would furthermore serve as an indispensable tool for designing new treatment-modalities.

Methods:

Conditional mice equipped with the Cre/LoxP system are especially suited for the development of models of sporadic human carcinomas. The system can control gene (in)activation in a time and/or tissue-specific manner. Mice that express Cre either in Keratin 14 expressing tissues (K14-

Cre, epithelial) or after application of ligand (tamoxifen) are crossed with mice, which harbor conditional alleles for p53, LacZ and non-conditional P16ink4a. These mice were studied for SCC tumor formation and survival.

Results:

We have studied the efficiency of ligand-induced gene switching in R26R reporter mice, that permits the visualization of Cre-mediated recombination via b-galactosidase staining of tissue sections. After tamoxifen application, specific gene switching could be monitored in affected tissues, like skin and oral cavity. Subsequently, tamoxifen treatment of crosses with conditional p53 and non-conditional P16ink4a mice resulted in the induction of SCC in

oral cavity and skin, although with a long latency and low incidence. The use of K14-Cre mice crossed in the same genetic background gave rise to a more efficient tumor induction in skin and oral cavity. Unfortunately, these mice have also a high tendency for mammary tumor development.

Conclusions:

We are able to induce SCC in skin and oral cavity with a long latency and low incidence. To increase the reliability of SCC formation in skin and oral cavity, we are currently trying to combine the two above-mentioned systems, to obtain a more tightly regulated Cre-expression. Furthermore, the contribution of other conditional alleles on SCC tumorigenesis is studied. ■

J.F. Bremmer¹, R.H. Brakenhoff¹, H.J. Ruijter-Schippers¹, C.R. Leemans¹, I. van der Waal², B.J.M. Braakhuis¹
Depts. of 1Otolaryngology/Head and Neck Surgery and 2 Oral and Maxillofacial Surgery/Oral Pathology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam

MLPA: a novel sensitive technology to detect genetic alterations in the oral cavity and oropharynx

Oral and oropharyngeal cancer (OSCC) arises in genetically altered preneoplastic mucosal lesions. These precursor lesions may be clinically

(leukoplakia or erythroplakia) or histologically (dysplasia) identifiable. Histopathologic grading is currently used as a predictor of malignant

transformation, but is not sufficiently reliable. Our aim is to improve the early diagnosis of cancer in the oral cavity and oropharynx using a non-

invasive test. It will be investigated whether a panel of genetic markers is able to identify the patients at risk. For this purpose we use MLPA, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification. This assay allows the measurements of numerical chromosomal alterations (gains and losses) at multiple target sequences. In practice, forty markers in a single PCR

run are analyzed requiring only 20 ng of DNA (approx. 3,000 cells), enabling analysis of small samples. We have obtained reproducible data using three probe sets (120 markers all over the genome) on small samples of exfoliated cells brushed from normal mucosa. We are validating the MLPA method, by analyzing DNA from (pre)neoplastic tissues, on which

loss of heterozygosity was previously assessed. These updated results will be presented. The MLPA technique has so far proved to be sufficiently sensitive, reproducible and easy to perform and thus can be considered a promising method to improve the early diagnosis of OSCC. ■

*S.J. Smeets, H.J. Ruijter-Schippers,
C.R. Leemans, R.H. Brakenhoff, B.J.M.
Braakhuis
Dept. of Otolaryngology/Head and Neck
Surgery, Vrije Universiteit Medical Center,
Amsterdam*

Genetic characterization of multistep head and neck carcinogenesis

Recent studies have made clear that three functional stages can be discriminated in the multistep process of head and neck carcinogenesis (see Braakhuis et al., Cancer Research 63, 1727, 2003). In the initial phase a stem cell acquires genetic alterations and forms a 'patch', a clonal unit of altered daughter cells. Additional alterations lead to the conversion into a 'field', an expanding preneoplastic lesion. Ultimately, clonal divergence leads to the development of one or more tumors in a field. The aim of the present study is to understand the multistep carcinogenesis, focussing on the genetic characterization of the

conversion from patch to field and from field to invasive cancer. First, we showed with TP53 mutation detection and loss of heterozygosity (LOH) analysis that there is a clonal relationship between tumor and most adjacent fields, and that fields can consist of genetically related subclones. Immunostaining with Ki-67 showed that genetically altered fields have a high proliferative activity. Thus, fields are able to replace the normal epithelium by enhanced proliferation without signs of invasive growth. So far, no common LOH marker responsible for the progression from field to tumor was found using 22 microsatel-

lite markers on six different chromosomes. Therefore 'Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification' was implemented, a novel genomics technique using minimal amounts of template DNA. This provides information not only about losses, but also about gains with 120 markers dispersed over all chromosomes. Patches have been identified by TP53 immunostaining, and 'Degenerated Oligo-Primed' PCR is used to enlarge the amount of template DNA to allow genetic profiling. Detection and monitoring of these precursor lesions may have profound implications for cancer prevention. ■

*B.J.M. Braakhuis, C.R. Leemans, M.P. Tabor,
R.H. Brakenhoff Dept. of
Otolaryngology/Head and Neck Surgery,
Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam*

Second field tumors: a new entity in head and neck oncology

Second primary tumors (SPT) and local recurrences (LR) are a significant problem in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Thus far, the definitions of SPT and LR are based on clinical parameters: location and time interval. Our recent

molecular studies have provided new insight in HNSCC carcinogenesis leading to a better understanding of how SPT and LR develop. A crucial step is the outgrowth of a preneoplastic field of genetically altered cells that precedes HNSCC develop-

ment. This field has a monoclonal origin and clonal divergence takes place during progression and eventually one subclone develops into carcinoma. The population of genetically altered cells has a high proliferative capacity (as measured by Ki-67

positivity), indicating that fields expand and thereby replace the normal mucosal epithelium. Moreover, fields are shown to be very large (over 7 cm in diameter) and are usually not detected by routine diagnostic techniques. An important clinical consequence is that fields often remain after surgery and may

give rise to (genetically related) new tumors. We have provided convincing evidence for the development of these new tumors and have designated these: second field tumors (SFT). Considering the etiological differences, we believe it is important to define in molecular terms and discriminate between an SFT, a 'true'

SFT, and a 'true' LR. In conclusion, the development of an expanding preneoplastic field is a critical step in HNSCC development with important clinical consequences. Diagnosis and treatment of HNSCC should not be focused on the tumor only, but also on the field it developed from. ■

R.H. Brakenhoff¹, P.J.F. Snijders², W.J.H. Keune¹, C.J.L.M. Meijer², H.J. Ruijter-Schippers¹, C.R. Leemans¹, B.J.M. Braakhuis¹

Dept. of ¹Otolaryngology/Head and Neck Surgery and ²Pathology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam

Head and neck squamous cell carcinomas with transcriptionally active HPV display a distinct genetic fingerprint

Transcriptionally active high risk human papilloma viruses (HPV) are found in a subset of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). We investigated whether these tumors display different genetic profiles compared to those without transcriptionally active HPV.

Methods:

We selected cases positive for viral DNA and positive for E6 oncogene expression (N=12) and compared these with cases positive for viral DNA and negative for E6 oncogene

expression (N=8) and cases negative for both HPV DNA and oncogene expression (N=12). In the tumors, we analysed 1) TP53 mutations and 2) loss of heterozygosity (LOH) with 23 microsatellite markers at 3p, 9p, 17p, 13q, 18q and 8p to obtain a detailed genetic fingerprint.

Results:

The presence of E6 mRNA was highly and significantly correlated with a low level of LOH, i.e. on average 15% of the tested markers at 3p, 9p, 17p and 18q, versus LOH in approxima-

tely 70% of these markers in the HPV DNA+ / E6 mRNA- and HPV DNA- groups. The frequency of LOH at 13q was not different. TP53 mutations were absent in the HPV DNA+ / E6 mRNA+ group, but present in the majority of the other tumors.

Conclusion:

The presence of transcriptionally active HPV in HNSCC was found to be associated with a distinct genetic fingerprint. ■

H.C. Hafkamp¹, J.J. Manni¹, M. Schepers¹, F.J. Bo², A. Haesevoets³, S.M.H. Claessen³, A.H.N. Hopman³, F.C.S. Ramaekers³, E.J.M. Speel²
Research Institute Growth & Development (GROW), Departments of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery¹ and Pathology², University Hospital Maastricht, and Department of Molecular Cell Biology³, University of Maastricht

Integration of genomic HPV 16 DNA is associated with p16INK4A overexpression in tonsillar carcinomas

In a previous fluorescence in situ hybridization (FISH) study, we observed human papillomavirus (HPV) type 16 DNA integration in the tumor cell genome in 21% of head and neck squamous cell carcinomas, particularly tonsillar carcinomas. Because also no p53 mutations in exons 5-8 were detected, this subset of tumors may comprise a distinct

pathological entity. In order to further substantiate this hypothesis, we analyzed p16INK4A expression in 81 tonsillar carcinomas, because p16INK4A has been reported to be a specific marker for oncogenic HPV-containing (pre)neo-plastic lesions of the uterine cervix. p16INK4A expression, clinical data as well as tobacco and alcohol consumption of patients

were correlated with HPV status. Tissue sections of paraffin-embedded tonsillar carcinomas were subjected to FISH using a HPV 16-specific DNA probe to assess the frequency of tumors exhibiting HPV integration. Subsequent sections were used for immunohistochemical assessment of p16INK4A overexpression. Clinical data and alcohol and tobacco expo-

tures of patients were obtained from medical records. FISH detected HPV 16 integration in 33 of 81 (41%) carcinomas, 32 of which also harbored diffuse p16INK4A immunostaining. In contrast, only 5 of 48 HPV-negative carcinomas did stain for p16INK4A. Thus, a very strong correlation was found between p16INK4A overexpression and HPV-containing tonsillar carcinomas ($p < 0.0001$). Furthermore, a signifi-

cant, inverse relation was found between the presence of HPV in the tumor and tobacco and/or alcohol consumption ($p = 0.0104$). HPV-positive carcinomas also showed to be often smaller (≤ 4 cm) and less well differentiated than HPV-negative tumors ($p = 0.0236$ and 0.009 , respectively). Our results indicate a remarkable correlation between HPV 16 integration and p16INK4A overexpression in tonsillar carcinomas,

resembling the situation for (pre)invasive lesions of the uterine cervix. This suggests that p16INK4A may be considered as an alternative biomarker for HPV detection. Together with the strongly reduced or absent exposure to tobacco and alcohol in these patients, our study provides further evidence for HPV-positive tonsillar carcinomas representing a different tumor entity. ■

L.R. Perk¹, I. Verel¹, G.W.M. Visser²,
P. Börjesson¹, R. Boellaard³,
A.A. Lammertsma³, C.R. Leemans¹,
G.A.M.S. van Dongen¹

Depts. of ¹Otolaryngology/Head and Neck Surgery, ²Radio Nuclide Center, and ³Nuclear Medicine/PET center, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam

Chimeric monoclonal antibody U36 labeled with zirconium-89 for pet imaging of head and neck cancer

In previously described clinical radio-immunoscintigraphy (RIS) and radio-immunotherapy (RIT) studies in our institute, the potential of the CD44v6-specific monoclonal antibody (MAb) U36 has been demonstrated. For the detection of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), RIS with technetium-99m-labeled U36 IgG was found to be as valuable as the conventional imaging techniques CT and MRI, but the detection of tumor deposits smaller than 1 cm appeared to be a problem. We hypothesized that introduction of positron emission tomography (PET) might further improve tumor detection because of its high resolution. In

addition, PET has potential for quantitative imaging. These features should enable PET to provide proof of principle of MAb targeting and dosimetric determinations prior to RIT. As it takes 2-4 days for intact MAbs to achieve optimal tumor-to-nontumor ratios, commonly used positron emitters like carbon-11 and fluor-18 (half-lives of 20 and 100 min, respectively) are not suitable for labeling of MAbs. Therefore, we now started the exploration of the long-lived positron emitter zirconium-89 ($t_{1/2} = 3.27$ days). For the first time, 89Zr was produced in large batches and isolated with high purity and yield. Subsequently, 89Zr was stably

coupled via the chelate desferal to the chimeric MAb (cMAb) U36. Biodistribution studies were performed in human HNSCC-bearing nude mice showing selective tumor targeting. On PET images, millimeter-sized tumors in the range of 19 to 154 mg were readily visualized. Because of these encouraging results, 89Zr-labeled MAb U36 is currently also under evaluation for its capacity to detect primary tumors and metastases in operable HNSCC patients. Initial results from this clinical PET trial will be presented at the meeting. ■

J.A. Langendijk¹, C.R. Leemans², J. Buter³,
B.J. Slotman¹

¹Department of Radiotherapy, ²Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery and ³Department of Clinical Oncology of the Free University Medical Center, Amsterdam

The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature

Purpose:

The purpose of this meta-analysis was to determine the additional value of neoadjuvant (neoCHT), concurrent

(conCHT) and/or adjuvant chemotherapy (adjCHT) to radiation in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

Methods:

To be eligible, full published studies had to deal with stages III and IV nasopharyngeal carcinoma and to

have randomly assigned patients to receive conventional radiotherapy (66-70 Gy in 7 weeks) or radiotherapy combined with chemotherapy.

Results:

Ten randomized clinical studies were identified, including 2450 patients. The pooled HR of death for all studies was 0.82 (95%-ci: 0.71-0.95; $p=0.01$) corresponding to an absolute survival benefit of 4% after 5 years. A significant interaction term ($p=0.02$) was found between neoCHT, conCHT and adjCHT. The largest effect was found for conCHT with a pooled HR of 0.48 (95%-ci: 0.32-0.72) which

corresponds to a survival benefit of 20% after 5 years. With neoCHT, a 6% benefit was found after 5 years, which was however not statistically significant ($p=0.12$). The pooled RR for LRR for all studies was 0.69 (95%-ci: 0.59-0.81). A significant effect was observed after neoCHT and conCHT, but not after adjCHT.

Conclusion:

The addition of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma offers a small but significant effect on the overall survival. The largest effect was noted with the use of conCHT.

NeoCHT led to a significant reduction of the incidence of local-regional failures, but no significant effect was observed with regard to the overall survival. No significant beneficial effect was noted with the use of adjuvant chemotherapy for any of the endpoints. Based on these results, the question arises whether the conCHT and adjCHT (based on the results of the Intergroup study) which is currently common practice, could be improved by replacing the adjuvant part by more effective neoCHT combined with conCHT. ■

F.J.P. Hoebbers¹, D. Pluim², H. Bartelink¹, A.J.M. Balm³, A.C. Begg², C.R.N. Rasch¹, J.H.M. Schellens⁴, M. Verheij¹

¹Department of Radiotherapy, ²Department of Experimental Therapy, ³Department of Head & Neck Surgery, ⁴Department of Medical Oncology, Antoni van Leeuwenhoek Hospital/ Netherlands Cancer Institute, Amsterdam

Cisplatin-DNA adduct measurements in head and neck cancer patients treated by chemoradiotherapy

Objective:

Optimal dose and route of administration for chemoradiotherapy in patients with stage IV head and neck cancer of the pharynx or oral cavity is currently subject of investigation in a randomized phase III trial, comparing intra-arterial (i.a.) supradose cisplatin (150 mg/m²) (with systemic rescue by sodium-thiosulfate) and intravenous (i.v.) cisplatin (100 mg/m²). Both arms are combined with standard radiotherapy (70 Gy/7 weeks). In a subgroup of patients we studied levels of cisplatin-DNA adducts in primary tumor and normal tissue.

Methods:

We obtained buccal cells, white blood cells (WBC) and/or tumor biopsy before and 23 hours after completion of the first course of chemoradiotherapy. Adduct levels were determined by immunocytochemistry using polyclonal antibody NKI A-59 for buccal cells. 32-P postlabeling technique was used to quantify the major adducts (GG and AG) in WBC and tumor.

Chemotherapy- regime, concurrently with RT:		Cisplatin-DNA adducts (in fmol/μg DNA) in:			
		WBC		Tumor	
		GG	AG	GG	AG
100 mg/m ² i.v.	mean	0,929	0,117	3,946	0,388
	SD	0,249	0,036	1,183	0,067
150 mg/m ² i.a.	mean	0,826	0,093	4,070	0,373
	SD	0,211	0,028	0,523	0,145

Results:

So far, in 16 patients, adduct levels have been measured; 10 after i.v. and 6 after i.a. cisplatin infusion. Tumor sites were oropharynx (n=10), oral cavity (n=3) and hypopharynx (n=3). Normal tissue samples were obtained from all 16 patients, primary tumor from 10 patients with tumors, accessible for biopsy. See table for results of adduct-levels in tumor and WBC. The difference between adduct levels in WBC and primary tumor was statistically significant ($p<0.02$) for both i.a. and i.v. treated patients. There were no differences in adduct levels in either WBC or tumor between the i.a. and i.v. group.

Analysis of adducts in buccal cells is ongoing.

Conclusions:

Cisplatin-DNA adduct levels in primary tumor of H&N cancer are 4-fold increased compared to WBC, both after supradose i.a. and conventional i.v. cisplatin-based chemoradiation. Despite the selective supradose i.a. administration of cisplatin, adduct levels in primary tumor are comparable to levels obtained after conventional i.v. cisplatin. Whether cisplatin-DNA adduct levels correlate with treatment outcome, is subject of current research. ■

S.M.G. van de Pol¹, R. de Bree², B.J. Slotman¹, C.R. Leemans², J.A. Langendijk¹
¹VU medical center, Department of Radiation Oncology, ²VU medical center, Department of Otolaryngology/Head&Neck Surgery, Amsterdam

The significance of the hemoglobin level before and during surgery and postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck

Objective:

The objective of this retrospective study was to investigate the prognostic significance of the hemoglobin levels before and during surgery- and postoperative radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

Methods:

122 patients treated with curative intention were included. The hemoglobin levels were assessed before surgery (HbPS), between surgery and radiotherapy (HBAAC), before postoperative radiotherapy (HbRTpre) and at the end of radiotherapy (HbRTend). Patients were classified as anemic when the Hb-levels were < 7.5 mmol/l (females) or < 8.7 mmol/l (males), respectively. To take into account the duration of

anemia during the interval between surgery and radiotherapy, the area above the curve was calculated, defined as the surface between the Hb-level and the normal Hb-value corrected for gender. Higher HbAAC values correspond with lower Hb-levels.

Results:

In the univariate analysis, the 3-years local-regional control (LRC) among patients with an HbAAC $\geq$ median (high HbAAC) was 50% compared to 75% in case of an HbAAC < median (low HbAAC) ($p=0.003$). In addition, anemia before radiotherapy was associated with higher rates of loco-regional recurrences ($p=0.03$). No such association was found for the other Hb-parameters. The multivariate analysis for LRC

showed that the resection margin, extranodal spread and HbAAC were independent prognostic factors. The overall survival (OS) after 3 years was 76% in case of low HbAAC and 49% in case of high HbAAC ($p<0.001$). In the univariate analysis, significant associations were also found for HbPS and HbRTend. The multivariate analysis for OS showed that the nodal status, HbPS and HbAAC were independent prognostic factors.

Conclusions:

The Hb between surgery and radiotherapy is an important prognostic factor for both LRC and OS. Pre-surgery Hb was also associated with the OS. A prospective study in which the Hb level between surgery and radiotherapy is corrected has been initiated. ■

G.B. van den Broek, C.R.N. Rasch, F.A. Pameijer, E. Peter, M.W.M. van den Brekel, I.B. Tan, J.H. Schornagel, A.J.M. Balm
 NKI/AvL-AMC, Amsterdam

Clinical predictors of outcome after targeted chemoradiation in advanced head and neck neoplasms

Objective:

To investigate which clinical and radiological parameters are predictive for local control and survival after chemoradiation in advanced head and neck cancer patients.

Methods:

Ninety-three inoperable patients with stage III-IV squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and supraglottic larynx were treated with superselective-targeted chemoradiation (RADPLAT intra-arterial); all had a minimum follow-up of 2 years. Following

parameters were analysed in a multivariate analysis: T-stage, N-stage, lowest involved neck level, gender, age, site, comorbidity, pretreatment hemoglobin, weight loss before treatment and uni-/bilateral infusion. The obtained significant variables in the univariate analysis and common factors like age and gender were analysed using the Cox proportional hazards model.

Results:

At 5 years: local control and overall survival for the whole group were 69% and 40%, respectively. Unilateral infusion

($p=0.01$), oropharyngeal site ($p=0.02$) and low N-stage ($p=0.03$) were predictive for local control. Gender ($p=0.02$), comorbidity ($p=0.02$), lowest involved neck level ($p=0.03$), age ($p=0.04$) and weight loss before treatment ($p=0.04$) were significant predictors for overall survival.

Conclusion:

Aside from tumour and patient characteristics unilateral infusion was an independent factor for local control. Further study incorporating tumour volume and nodal tumour volume is in its final stage. ■

*Dr. R. de Bree
VUmc, Amsterdam*

2nd International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer

Zürich, Zwitserland, 12 en 13 september 2003

Voorzitter van dit uitstekend georganiseerde congres was Sandro Stoeckli.

Hoewel niet altijd op dezelfde wijze gedefinieerd wordt doorgaans de lymfeklier die het eerste echelon vormt waarnaar lymfogene drainage plaatsvindt de schildwachtklier genoemd. Soms zijn er meerdere schildwachtklieren. Als deze lymfeklier een metastase bevat is er een (grote) kans dat er ook andere lymfekliermetastasen zijn.

Indien deze schildwachtklier negatief is, is het waarschijnlijk dat in een klinisch negatieve hals de andere lymfeklieren ook tumorvrij zijn, waardoor afgezien zou kunnen worden van een electieve halsklierdissectie. Met deze techniek is al veel ervaring opgedaan bij het melanoom en het mammacarcinoom. In sommige centra heeft deze procedure zich al een plaats in de kliniek verworven.

In de nieuwe TNM-classificatie is inmiddels een notatie voor de uitkomst van deze procedure toegevoegd. De prognostische waarde van deze bevindingen is nog niet geheel duidelijk, zoals ook Wittekind tijdens dit congres naar voren bracht. Is bijvoorbeeld de prognostische waarde van een met routine histopathologisch onderzoek gestadiëerde N0 hals na een halsklierdissectie hetzelfde als die van een met een schildwachtklierprocedure gestadiëerde N0 hals, waarbij één schildwachtklier na stapsgewijze doorsnijdingen en immunohistochemie tumor negatief is?

De belangstelling voor de schildwachtklierprocedure bij hoofd-halstumoren is duidelijk groeiende. Tekenend hiervoor was het grotere aantal deelnemers aan bovengenoemd congres in vergelijking met de eerste editie drie jaar geleden in Glasgow. Terwijl in Glasgow de meeste deelnemers nog hun ervaringen met minder dan 10 patiënten demonstreerden, werden in Zürich al grotere series gepresenteerd. Tijdens

het eerste congres werden de resultaten van in totaal 301 procedures gepresenteerd, terwijl bij het tweede congres dit aantal 403 was. De klinieken met de meeste ervaring waren het Canniesburn Hospital in Glasgow en het UniversitätsSpital Zürich.

Tijdens dit congres werden niet alleen de uiteindelijke resultaten, maar ook de identificatie en het histopathologisch onderzoek van de schildwachtklier uitgebreid besproken. Zo zijn er verschillende manieren van identificatie: peritumorale injectie van methyleenblauw en/of radioactief colloïd. Meestal wordt radioactief colloïd gebruikt, maar er zijn colloïdsuspensies met eiwitten van verschillende grootte. De keuze voor een bepaald colloïd bleek met name beïnvloed te worden door de beschikbaarheid in een bepaald land. Velen bleken bij de transorale excisie van de primaire tumor last te hebben van het rond de tumor geïnjecteerde methyleenblauw. De meeste clinici hebben daarom een voorkeur voor het gebruik van radioactief colloïd alleen, terwijl anderen de combinatie van radioactief colloïd en methyleenblauw gebruiken. De radioactieve tracer kan preoperatief gedetecteerd worden met een gammacamera (statische, dynamische en/of SPECT opnames) of peroperatief met een gammaprobe. Een spreker uit Japan introduceerde een kleine gammacamera, die intra-operatief te gebruiken is.

Omdat de lymfekliermetastasen die in een klinisch negatieve hals aanwezig

zijn vaak micrometastasen betreffen is het histopathologisch onderzoek van cruciaal belang. Als met routine histopathologisch onderzoek een schildwachtlier negatief is, dient verder verfijnd onderzoek plaats te vinden, op zoek naar micrometastasen. Door verschillende sprekers werden methoden met geringe verschillen gepresenteerd: stapsgewijze doorsnijdingen van de lymfeklier met een dikte van 150-250 µm en/of diverse vormen van immuno-histochemie.

Aanvankelijk is deze procedure bij hoofd-halstumoren toegepast in de mondholte en de oropharynx. Beperkte ervaringen met de schildwachtlierprocedure in larynx en hypopharynx werden ook gepresenteerd. Moeilijke onderwerpen bleken de tumoren in of over de mediaanlijnen en contralaterale schildwachtklieren

te zijn. Wanneer een tumor in of over de mediaanlijnen groeide, werd niet altijd een contralaterale schildwachtlier gevonden. Soms werd bij een gelateraliseerde tumor ook een schildwachtlier contralateraal gevonden, die frequent een metastase bleek te bevatten. Inmiddels zijn studies in onder andere Canniesburn, Zürich en het VU Medisch Centrum verricht die de validiteit van het schildwachtlier concept bij hoofd-halstumoren aantoonden. De resultaten van alle gepresenteerde onderzoeken werden door Gary Ross verzameld. Een schildwachtlier kan bij 94% van de patiënten met een klinisch negatieve hals geïdentificeerd worden. De sensitiviteit van de procedure voor de detectie van lymfekliermetastasen was 91%. Gesteund door deze positieve ervaringen worden nu op initiatief van de groep uit Canniesburn

voorbereidingen getroffen voor een European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) multicenter trial. In deze trial ondergaan patiënten met een mondholte- of oropharynxcarcinoom en een klinisch negatieve hals een schildwachtlierprocedure. Wanneer deze positief is volgt een halsklierdissectie en indien de schildwachtlier geen metastase bevat wordt een expectatief beleid gevolgd. Iedereen wordt aangemoedigd in deze EORTC-studie 24021 te participeren. In de Verenigde Staten loopt momenteel een multicenter trial American College of Surgeons Oncology Group Protocol Z0360 waarin na de schildwachtlierprocedure toch nog een electieve halsklierdissectie wordt verricht. Dit is dan eigenlijk ook nog een validiteitsstudie om later naar een vergelijkbare studie als de toekomstige EORTC studie te gaan. ■

NWHHT Research Meeting 11 februari 2004

De laatste jaren zijn er in Nederland een aantal prospectief gerandomiseerde studies op het gebied van de hoofd-halsoncologie gestart. Een groot aantal NWHHT centra participeert in deze studies. Vanuit het NWHHT bestuur is nu het initiatief genomen om twee keer per jaar een bijeenkomst te organiseren om de voortgang en eventuele problemen van deze lopende studies te bespreken. Ook kunnen op deze besprekingen nieuwe voorstellen voor multicentrische studies worden gepresenteerd.

De eerste NWHHT Research Meeting zal worden gehouden op woensdag 11 februari 2004 in de Colloquium zaal van de afdeling KNO in het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Programma:

10.00-10.05 uur: opening door de voorzitter
10.05-10.30 uur: doel en opzet van deze bespreking

Lopende studies:

10.30-11.00 uur: ARCON-studie (Hans Kaanders)
11.00-11.30 uur: RADPLAT-studie (Coen Rasch)
11.30-12.00 uur: POPART-studie (Hans Langendijk)

12.00-13.00 uur: LUNCH

Nieuwe voorstellen:

13.00-13.30 uur: PARTIR (Chris Terhaard)
13.30-14.00 uur: weefselbank (Rob Baatenburg-de Jong)

14.00-14.30 uur: toekomstplannen
14.30-15.00 uur: discussie en rondvraag

aanmelding: vanheerden@wxs.nl ■

EORTC head and neck cancer cooperative group

Nancy, Frankrijk, 31 oktober en 1 november 2003

Prof. dr. J.B. Vermorken
UZ Antwerpen, België

List of participants

Belgium

Andry G (Brussels), Dor P (Brussels),
Gregoire V (Brussels), Hamoir M (Brussels),
Lawson G (Mont-Godine), Mattiacci MR
(Brussels), Schollen K (Brussels) Van Laer
(Antwerp), Van den Weyngaert D (Antwerp),
Vermorken JB (Antwerp), Weynand B
(Brussels)

France

De Raucourt D (Caen), Dolivet G (Nancy),
Gangloff P (Nancy), Guillemin F (Nancy),
Janot F (Villejuif), Lefèbvre JL (Lille),
Lubinski B (Villejuif), Merlin JL (Nancy),
Olivier P (Nancy), Rolland F (Nantes),
Vedrine PO (Nancy), Zrounba Ph (Lyon)

Hungary

Remenar E (Budapest)

Italy

Grandi C (Trento), Licitra L (Milan),
Villani G (Cuneo), Colantonio I (Cuneo)

Portugal

Moreira A (Porto)

Switzerland

Bernier J (Bellinzona)

The Netherlands

Buter J (Amsterdam), Deganello A
(Amsterdam), Langendijk JA (Amsterdam),
Leemans CR (Amsterdam), Van Herpen C
(Nijmegen)

United Kingdom

Sloan Ph (Manchester)

Apologies

Altun M, Armand JP, Awada A, Barbier
Herrero L, Bensadoun RJ, Betka J, Bourhis
J, Braakhuis BJM, Brammer C, Caponigro F,
Chevalier D, De Corbiere S, De Graeff A,
Desaunais I, De Mulder PJM, Eschwege F,
Hordijk GJ, Hupperets P, Karcmarek-
Borowska B, Lacombe D, Loreggian L,
Lubsen H, Manni JJ, Mesia R, Meunier F,
Piantanida R, Planting AST, Reyckler H,
Robertson AG, Robinson MH,
Schoenenberge A, Schrijvers D, Shah JP,
Smeele LE, Soutar D, Stewart S, Stupp R,
Tesselaar MET, Trillo P, Virizuela J,
Virtaniemi J, Yosef HM, Zimmermann F.

Report of the meeting

1.0 Business meeting

1.1 Apologies were received from those indicated on the first page.

1.2 The minutes of the March 2003 meeting were approved.

1.3 Information from the chairman:

1.3.1

The chairman thanked Gilles Dolivet for his wonderful receipt, his hospitality and the very well organized meeting.

1.3.2 The EORTC Chairmen Meeting (Brussels Headquarters; May 9, 2003)

This meeting was mainly targeting three issues, i.e.

- a) The new rules that have been implemented at the European level for intergroup trials (such trials are of particular interest for studies whereby a limited accrual is foreseen). When an intergroup trial is activated, then it should be understood that it will become much more complicated in terms of gathering all ethical committee approvals and to match the regulatory affairs from one country to another.
- b) The management in the screening of new drugs; there is now a New Drug Advisory Committee (NDAC) which missions are to facilitate new drug acquisition, to review studies with unregistered drugs, to set up advisory boards with companies, to enhance the interaction between disease-oriented groups and NDDG (New Drug

Development Group) and NDDP (NDD program at Data Center) and to support the Data Center with innovations in methodology of early drug development. Moreover, there will be a close relationship with the TRAC and TRU (the Translational Research Advisory Committee and Unit). It is clear that translational research will be integrated in many future protocols and the TRAC/TRU can be helpful in that when developing the protocol.

- c) The New Directive of the European Committee which will be implemented for Clinical research in May 2004. This will change the procedures that will have to take place for all trials, but in particular for sponsored trials. Further details on this can be obtained when visiting the website of the European Commission. This European directive is the first step to harmonize the regulations of clinical trials within Europe and will include e.g. one EC approval per country, an approval that needs to be given within 60 days and free movement of Investigational Medicinal Products. The EU produced 10 detailed guidances on various topics, concerning material that needs to be submitted to the Ethical Committees, material that needs to be submitted to Health Authorities, (concerning authorization, amendments and when the study ends), the reporting of SAE's and material that needs to be provided for the European clinical trial database. These guidances will increase the overall costs of performing clinical trials by 30%, it will increase the complexity and workload for study activation (x2) and it will increase delays in trial activation by 4 to 11 months.

1.3.3 The EDDM meeting (Brussels, June 18, 2003)

This was a mix of plenary and closed sessions. Five groups were reporting on their work, i.e. the NDDG, the Screening group, the TRAC, the Pathology Group and the Chronotherapy group. There were several presentations; for the Head and Neck Cancer Group the presentation of Philip Sloan, concerning the biomolecular markers for response following neoadjuvant chemotherapy in the first hypopharynx trial, was of relevance. The results of this study have been summarized in a manuscript and prepared for the European Journal of Cancer. The manuscript will be circulated first among the authors and the members of the steering committee.

1.3.4 The European Society on Head and Neck Cancer

This society has been founded during the second European Conference on Head and Neck cancer, which was held in Lille, France, October 16-18, 2003. This society should be seen as the counterpart of the US Society, and wants to function as an interprofessional society, with representation of the different national societies/working groups in Europe and functioning in association with various study groups, e.g. the EORTC Radiotherapy or the Head and Neck Cancer Cooperative Group, patient organizations and paramedical organizations. After an official voting a mandate was given to Jean-Louis Lefèbvre to proceed with this. The next step will be that the society will be officially announced at the upcoming meeting of the International Conference on Head and Neck Cancer (Washington DC, August 2004) to the International

Federation of Head and Neck Oncological Societies. During the third European Conference on Head and Neck Cancer in 2007 the first official society board will be installed. In the meantime Jean-Louis Lefèbvre will be assisted by the same colleagues who have dealt with the organization of the 2nd European Conference on Head and Neck Cancer (a so-called founding board which is clearly not multiprofessional).

1.3.5 The SAC review (2003)

This review takes place every four years. In 1999, the recommendations by this committee were mainly twofold, i.e. to increase the number of patients in trials and to integrate more translational research into the activities of the group. Both aspects have been taken care of. This was also felt by members of the SAC. This review was quite positive taking into account also the difficulties we have faced with the Data Center in 2001/2002. The recommendations for the coming four years include: 1) activate only trials which are considered pivotal for head and neck oncology; 2) avoid any competition, any conflict of interest between groups; and 3) revisit tumor tissue/bank.

1.3.6 Next Spring meeting (2004): Brussels, Belgium

April 18-20, 2004
3rd International Meeting on Cancer Molecular Markers
April 21-23, 2004:
EORTC Groups Annual Meeting (EGAM)
April 22, 2004:
Head and Neck Group Steering committee (18:45-20:00)
April 23, 2004:
Head & Neck Group plenary session

(08:00 - 12:00) business meeting
(12:00-12:30)

April 24, 2004:

Symposium on Rare Head and Neck Tumors

1.3.7 EORTC's Financial Problems

For a variety of reasons, but easily explained, there is a financial deficit. In order to overcome the present situation, the upper management has taken action both at the level of the Data Center and with respect to the different groups. For the groups it means a limitation of in particular non-sponsored trials. For that reason such proposals will be first screened by the Executive Committee of the EORTC before they are sent for review to the PRC. It also means a limitation in the data management support. For the EORTC Head and Neck Cancer Group the following persons will remain on the job: Kirsten Schollen as data manager, Maria Rosa Mattiacci as statistician and Denis Lacombe as coordinating physician. Moreover, a financial support from the different groups is requested. This has been extensively discussed at the Steering Committee and a proposal has been made. The proposal was discussed with the active members and agreed upon (unanimously). The chairman will write a letter mentioning under what conditions that support can be given.

2.0 Scientific program

2.1 Interest of nonviral gene transfer using polyethylenimine derivatives in head and neck cancer. Application for wild type p53 gene therapy (dr. Jean-Louis Merlin).

Gene transfer can be performed using viral or nonviral vectors. Both have their specific advantages and disadvantages. The advantages with the application of nonviral vectors are a) no special equipment; b) ligand coupling for specificity; c) DNA protection against nucleases and d) a high DNA pack up capacity. Disadvantageous are the lower transfection rate (about 20%) and no cellular specificity. p53 is a key target for gene therapy and of particular interest for head and neck cancer because mutated p53 is present in 50% of such tumors. The group in Nancy has done some excellent work on binding the gene to polyethylenimine (PEI). For references see Merlin et al, *Cancer Gene Ther* 2001 and Drug News Perspect 2002 and Dolivet et al, *Cancer Gene Ther* 2002. The group is working together with the group in Oslo (Berg) and Strassbourg (Behr) to further explore better ways to increase the transfection rates and to think about how to bring the gene at its site (carriers). The first conclusions are that PEI derivatives are high performance nonviral vectors, that they are as potent as viral vectors and they are nontoxic, nonimmunogenic and easier to manage.

2.2 Quality control in oncologic surgery (Pr. François Guillemin)

A very interesting exposé was given on the quality control procedures in surgical oncology. Basically, these procedures should include standardization, next to a standardization of the pathology report, training courses and life audit in the operation theatre. The impact of the quality of surgery for different tumor types was discussed. It was interesting to see

that for some procedures a specific training is of more value than the number of cases that the surgeon is performing or his specific training (example: TME [Total Mesenteric Excision] in rectal cancer), while in other situations the number of cases is clearly of importance for the outcome, whether it concerns 5-year survival, postoperative complication rate or even postoperative mortality rate (example: surgery for lung cancer). With respect to head and neck cancer: the surgery is clearly performed by superspecialists. Its seems important to compare the surgical notes with the pathology report. For Quality Control in surgical oncology the following aspects seem to be of importance: a) training and standardization of surgical techniques; b) to have surgical guidelines (however they are still absent) and c) to have high quality of radiology and pathology for assessment of the operability, to determine the extent of the resection, to audit the performed operation, to adequately stage the disease. The use of a checklist for interaction between the surgeons seems appropriate. Moreover, the treatment should be multidisciplinary and joint meetings with radiologists and pathologists are necessary and registration and audit of results are warranted (looking for items such as morbidity, mortality, adequacy of the resection, local recurrence, and overall survival).

3.0 Report of the subcommittees

3.1 Radiotherapy subcommittee (H. Langendijk)

a) A survey was done on radiotherapy management within the EORTC Head and Neck Cancer Group and in some Dutch centers. This survey

will be extended to more centers.

- b) Protocol 24001-22005 (Intergroup phase III study on selective irradiation vs extensive irradiation after comprehensive dissection of neck nodes from an unknown primary). The date of activation was July 2002. However, administrative procedures in different institutions are going very slow: only 4 centers are authorized yet, while 63 centers are undergoing their regulatory procedures. Commitment of the DAHANCA group has just been obtained, and from NCIC is expected soon, RTOG Radiation Therapy Oncology Group) declined. The study coordinator (V. Gregoire) is extremely active in promoting the study and should be lauded for that. It is hoped for that by the beginning of next year the study will be on track.
- c) Protocol 22996-24002 (Phase III study on EPO when used as an adjuvant to RT in patients with SCCN). The coordinating group was the EORTC Radiotherapy Group. The study was activated March 2001 and was closed 31 March 2003 due to poor accrual (45/762 [6%])
- d) A discussion has taken place about the proposal of the Radiotherapy Group concerning a new study on radiotherapy with or without a COX-2 inhibitor in patients with an intermediate risk for local recurrence in the postoperative setting (plus a 2nd randomization for maintenance therapy). The discussion focused on 1) 'what is intermediate risk'; 2) what is the rationale (because COX-2 expression in some studies proved to be a favorable factor); 3) how many patients are needed when the aim is to look for a 10-15%

improvement above the expected survival of 70-75%, and 4) the long-term toxicity issue.

- e) A similar proposal for the primary disease setting. The general feeling was to wait first for the outcome of protocol 24971.
- f) Discussion took place on re-irradiation of local recurrences. This has been discussed now several times and does not seem to get high priority within the subcommittee. The proposal is that it will be performed in some centers in the Netherlands.

3.2 Chemotherapy subcommittee (L. Licitra)

- a) Protocol 24954 (larynx preservation trial): the IDMC recommended closure of the trial when 450 patients have been accrued, but at the latest on June 30, 2004. With 450 patients an additional follow-up period of 3 years is expected to observe a minimum total of 350 events. This would provide 80.2% power to the trial to detect a difference of 11% (from 28% to 39%), and 70% power to detect the difference of 10% foreseen in the original protocol objectives. At present 432 patients have been accrued. The expectation is that by February 2004 the trial will be closed.
- b) Protocol 24971 (TPF vs PF in LA-HNC): a total of 358 patients have been accrued from April 1999 until March 2002. The numbers eligible/evaluated is 329/354. There is a good balance between the arms of the study with respect to eligibility (91.7% vs 92.1%), evaluability for response to chemotherapy (84.5% vs 87.6%), evaluability for response to chemotherapy and radiotherapy (58.6% vs 61%) and percentage major protocol violations (21.5% vs 19.8%). These violations concerned mainly poor compliance to chemotherapy (n=10), to radiotherapy (n=16), continuation of chemotherapy after cycle 2 while not having reached a 25% reduction in tumor size (n=25) and variable other reasons (n=14).
- c) Protocol 24982 (gemcitabine in ACC[recurrent or metastatic Adenoid Cystic Carcinoma]). The study is closed after 21 patients have entered. No responses have been observed in the first 16 patients.
- d) New proposals for studies in salivary gland cancer are 1) Ionafernib + docetaxel, 2) C225 + platinum in EGFR positive SCC, and 3) Iressa in ACC
- e) A symposium will be organized on rare head and neck tumors on April 24, 2004 in Brussels as an extension to our spring meeting. Appropriate tumor types are 1) salivary gland tumors (including lacrimal gland/duct cancer); 2) ethmoid cancer, 3) neuroectodermal and neuroendodermal tumors; 4) mucosal melanomas; 5) tumor of the vestibulum nasi and 6) nonepithelial tumors.
- f) Protocol 24032 (randomized phase II with docetaxel plus or minus Ionafernib in recurrent and/or metastatic SCCHN). PRC approval of the outline was on August 19, 2003; a first draft of the protocol has been available on October 19; the second draft on December 19, 2003 and expected PRC submission February 19, 2004. This enormous delay was heavily criticised during the meeting. Eligibility criteria include histologically/cytologically proven SCCHN, R/M

disease, the four main tumor sites, measurable disease according to RECIST criteria, a good performance status (ECOG 0-1), patients must be able to swallow. In this way there will not be much overlap with the competing phase III study (outside EORTC) of two doses of Iressa vs. methotrexate. In fact the two trials may be even complementary. Priority for the Ionafernib study is without question. The primary endpoints of the study are the objective response rate and severe acute toxicity; secondary endpoints are non-progressive disease, time to progression, progression-free survival and overall survival. In order to take into account the two primary endpoints (with alpha for response and toxicity 0.10 and beta 0.10) 59 patients per arm are needed.

- g) Protocol 24031 (A phase II single arm study on peri-operative chemotherapy and postoperative chemoradiation in patients with high-risk head and neck squamous cell cancer). There is some worry about competition with the protocol proposed by the Radiotherapy Group for the patients with so-called intermediate risk. Discussion between Jacques Bernier and Wilfried Budach is ongoing on this. See also remarks of the Radiotherapy subcommittee (3.1.)

3.3 Surgery subcommittee (R. Leemans)

- a) Protocol 24021 (sentinel node biopsy in the management of oral and oropharyngeal cell carcinoma). The restriction to leave the possibility to make use of the frozen section during operation will have implications for many French insti-

tutions. It is suggested to bring this back into the protocol. Activation of the protocol is expected soon. Protocol coordination is under discussion.

- b) New proposal from the US for patients with resectable oropharyngeal cancer in which NACT followed by CRT in responders and salvage surgery in non-responders is compared with CRT alone. It was agreed to wait for the outcome of 24971 first before embarking in anything new.
- c) New proposal for N2+ post-RT neck to validate PET findings with histology and FUP. This will be worked out further.
- d) New proposal to extend the sentinel node biopsy to less assessable areas (e.g. larynx)
- e) Data of the 24954 protocol (larynx preservation) was surprising in that there was a very high overall survival rate (>50% at 5 years), while the larynx preservation rate was as expected (about 50% of those being alive).

- f) Further studies on genetic alterations were proposed by prof. Sloan and the issue of tissue banking was further discussed.

4.0 Report of ongoing studies

4.1 24954: Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemo-radiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers (jointly with the EORTC Radiotherapy Cooperative Group) (JL Lefèbvre, JC Horiot)

The study will be closed for entry early 2004. For the update see 3.2.

4.2 24982: Phase II study on gemcitabine in recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck (study coordinator PHM De Mulder)

This a negative study. For the update see 3.2.

4.3 24001-22005: Randomized phase III study on the selection of the target

volume in postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary (CUP) (V. Gregoire) The study has some difficulties to get of the ground, because of some administrative hurdles and bureaucracy, but the group supports the study coordinator in his attempts to activate the different sites. See also 3.1.

5.0 Next meeting

The next meeting will be held in Brussels during the EGAM, and will take place on April 22 (Steering Committee) and April 23 (plenary session/business meeting). In addition to this a symposium will be organized on April 24 on "Rare Head and Neck Tumors".

6.0 Special thanks to Gilles Dolivet. ■

Benoemingen

Dr. F.J.M. Hilgers, NKI/AMC, is per 1-10-2003 aan de Universiteit van Amsterdam benoemd tot gewoon hoogleraar in oncologisch gerelateerde stem- en spraakstoornissen, in het bijzonder die bij gelaryngectomeerden.

Dr. A.J.M. Balm, NKI/AMC, is per 21-10-2003 vanwege het Nederlands Kankerinstituut benoemd tot bijzonder hoogleraar Hoofd-Halsoncologie en –chirurgie aan de Universiteit van Amsterdam. ■

R. Buijs,
Erasmus MC, Rotterdam

Oprichtingssymposium PWHHT 'Paramedische zorg bij patiënten met een hoofd-halstumor'; een evaluatie

UMC Utrecht, 23 mei 2003

De Paramedische Werkgroep
Hoofd-Hals Tumoren
(PWHHT) beoogde met het
oprichtingssymposium
bekendheid te geven aan de
werkgroep en de betrokken
paramedici kennis te laten
maken met elkaars
mogelijkheden, beperkingen
en uitdagingen.

Gedurende het ochtendprogramma
hebben alle betrokken disciplines
zich geïntroduceerd: wat is de rol van
elke discipline bij de behandeling van
patiënten met een tumor in het
hoofd-halsgebied.

Het middag programma stond in het
teken van enkele bijzondere behan-
delingen en technieken die bij deze
patiëntengroep van toepassing
kunnen zijn. Ook was er een bijdrage
met betrekking tot de kwaliteit van
leven na behandeling.

De Nederlandse Vereniging van
Mondhygiënisten en het Koninklijk
Nederlands Genootschap voor
Fysiotherapie hebben dit symposium
geaccrediteerd.

Evaluatie

Voor het symposium waren 135
inschrijvingen, het symposium is door
125 personen bezocht. Het bestuur
van de NWHHT was door 3 personen
vertegenwoordigd.

De deelnemers kwamen uit de onder-
staande beroepsgroepen:

Diëtetiek	12 deelnemers
Radioth. laborant	2 deelnemers
Fysiotherapie	8 deelnemers
Radiotherapeut	1 deelnemers
Logopedie	17 deelnemers
Tandarts	1 deelnemer
Medisch Maatsch. Werk	7 deelnemers
Tandartsassistent	1 deelnemer
Mondhygiëne	33 deelnemers
Doktersassistent	1 deelnemer
Verpleging	41 deelnemers
Bestuurslid Klankbord	1 deelnemer

Alle deelnemers aan het symposium
is gevraagd na afloop een evaluatie-
formulier in te vullen. Er zijn 104
evaluatieformulieren terug ontvangen
en verwerkt.

In de evaluatie is gevraagd naar het
oordeel van de deelnemers over de
organisatie vóór en tijdens het
symposium en over de inhoud van
het symposium. De organisatie is
door de meerderheid als goed beoor-
deeld, de catering kwam er minder
goed uit. De inhoud heeft grotendeels
aan de verwachtingen voldaan (79%),
de mate waarin nieuwe kennis is
opgedaan werd lager beoordeeld
(51% redelijk, 31% veel).

In het tweede deel van de evaluatie is
gevraagd naar multidisciplinaire
samenwerking in de instelling waar
men werkzaam is en wat de rol van
de PWHHT kan zijn met betrekking
tot deze samenwerking. De multidis-

ciplinare samenwerking wordt door
24% als onvoldoende gewaardeerd,
59% voldoende en 17% ruim
voldoende. Van de deelnemers die de
evaluatie hebben ingevuld is 98%
van mening dat de PWHHT de multi-
disciplinaire samenwerking binnen de
hoofd-halsoncologie positief kan
beïnvloeden. Als mogelijkheden om
dit te bereiken worden o.a. genoemd:
ontwikkelen van richtlijnen/proto-
collen, organiseren van multidiscipli-
naire symposia, kennisoverdracht en
het profileren van multidisciplinaire
samenwerking. Deze en enkele
andere onderwerpen, waaronder het
opzetten van (multicenter) onderzoek,
worden ook aangegeven op de vraag
waar de PWHHT zich mee bezig zou
kunnen houden.

Een volledige evaluatie is bij onderge-
tekende aan te vragen.

De PWHHT kan terugzien op een
geslaagd symposium. Naar aanlei-
ding van de evaluatie zijn er
voldoende aanknopingspunten om de
PWHHT de komende jaren vorm te
geven. Daarbij hoopt het bestuur van
de werkgroep op een voortzetting
van de positieve samenwerking met
de NWHHT.

Namens de organisatie van het
oprichtingssymposium PWHHT,
Ron Buijs, fysiotherapeut, Erasmus
MC Rotterdam,
h.buijs@erasmusmc.nl ■

Najaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen. Samenvatting van de presentaties op het gebied van de hoofd-halsoncologie.

Nederlandse Vereniging voor Mondziekten en Kaakchirurgie,
Zwolle, 31 oktober – 1 november 2003

J.J.M. van Gulick¹,
M.A.W. Merks², I. Bruaset²,
P. de Wilde³

¹Student geneeskunde,

²Mond- en kaakchirurgie,

³Pathologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Doelmatigheids onderzoek van routine nacontroles bij patiënten behandeld voor T₁₋₂N₀M₀ plaveisel- celcarcinoom van mondbodem of tong.

Doel:

Nagaan gedurende welke periode routine nacontroles bij patiënten behandeld voor een T₁₋₂N₀M₀ plaveiselcelcarcinoom (PCC) van mondbodem of tong doelmatig zijn voor vroegtijdige opsporing van recidieven of secundaire primaire tumoren (SPT).

Methode:

In een retrospectieve beschrijvende studie werden de gegevens van alle patiënten geëvalueerd die in het UMC St Radboud te Nijmegen in de periode 1989-1998 werden behandeld voor een PCC van mondbodem of tong. Op basis van histologie, stadiëring (alleen T₁₋₂N₀M₀), follow-up, oncologische voorgeschiedenis en de opzet van de primaire behandeling werden patiënten geselecteerd. Daarnaast diende sprake te zijn van een in opzet curatieve behandeling, een minimaal drie maanden tumor-vrije periode na initiële behandeling

Polikliniek bezoek	Opzet secundaire therapie	Aantal maanden van nacontrole		Totaal
		< 60 mnd	> 60 mnd	
Op eigen initiatief	Curatief	6	3	9
Op eigen initiatief	Palliatief	5	0	5
Routine controle	Curatief	9	3	12
Routine controle	Palliatief	3	1	4
Totaal secundaire afwijkingen		23	7	30

en routinecontrole volgens het geldende schema. Patiënten met synchrone tumoren en met onvolledige informatie werden niet in het onderzoek betrokken.

Resultaten:

102 patiënten werden geïnccludeerd. In de periode van routine nacontrole (gemiddeld 61,04 maanden, SE 3,75 maanden) ontwikkelden 10 patiënten een recidief en 20 patiënten een SPT (zie tabel). In deze groep traden geen halsconversies op. Slechts 12 patiënten met een secundaire tumor,

gedetecteerd bij routine controle, konden curatief behandeld worden. Geen significante correlatie werd gevonden tussen de wijze van primaire behandeling, tumor- of histologische eigenschappen en het optreden van recidief of SPT.

Conclusie:

Op grond van deze studie kan worden geconcludeerd dat routine nacontrole beperkt effectief is. Een laagdrempelige mogelijkheid voor controle op eigen initiatief is even zo belangrijk. ■

E.M. van Cann¹, M. Rijpkema², P.J.W.
Stoelinga¹

Afdeling Mond- en Kaakchirurgie 1, Afdeling
Radiologie 2, UMC St. Radboud, Nijmegen.

Introductie:

Voor OSCC die gefixeerd zijn aan de mandibula of tegen dit botstuk zijn gelegenula is een vorm van mandibularesectie geïndiceerd. Accurate preoperatieve beoordeling van botinvasie is gewenst maar tot nu toe blijkt geen enkele op zichzelf staande beeldvormende techniek hiervoor afdoende geschikt. Mogelijk is de DCE-MRI hierbij van waarde. Hiermee kunnen diverse fysiologische aspecten bestudeerd worden. De contrastopname wordt geregistreerd als een serie signaalintensiteit-tijd curves. Een fysiologisch farmacokinetisch model beschrijft de contrastopname tussen bloedplasma (BP) en extracellulair weefsel (EES) volgens $Kep = Ktrans/Ve$, met Kep is de uitwisseling van contrast tussen

Dynamische MRI (DCE-MRI) voor de beoordeling van mandibulaire invasie van plaveiselcelcarcinomen van de mondholte/ oropharynx (OSCC).

BP en EES, $Ktrans$ is de volume transfer constante tussen BP en EES en Ve is het volume EES per eenheid weefselvolume. Het doel van de studie is om de waarde van DCE-MRI in de preoperatieve beoordeling van botinvasie door OSCC's te bepalen.

Materiaal en methoden:

Van de patiënten die een mandibularesectie ondergingen (1999-2002) werden 25 DCE-MRIs vervaardigd. Met de histologische resultaten werden 'regions of interest' aangegeven op de DCE-MRIs en werden drie groepen onderscheiden: CM=merginvasie (n=12), C=corticale invasie (n=9), O=geen botinvasie (n=4).

Resultaten en conclusie:

Kep en $Ktrans$ van de CM groep

bleken significant hoger dan de Kep en $Ktrans$ van de C- en O groep (ANOVA, $p < 0.001$). Concluderend zijn er fysiologische verschillen tussen deze groepen.

	Kep	$Ktrans$	Ve
Cm (n=12)	1.96	1.36	0.69
C (n=9)	0.75	0.53	0.70
O (n=4)	0.73	0.49	0.68

Discussie:

Met grotere patiëntengroepen kan het mogelijk zijn drempelwaarden te berekenen voor merginvasie. Dit zou een belangrijk diagnostisch instrument zijn voor het driedimensionale ontwerp van de benige resectie. Hierdoor kan onnodig botverlies wellicht voorkomen worden. ■

G. Regelink¹, J. Pruim², A.M. van der Vliet³,
J. van der Wal⁴, J.L.N. Roodenburg¹

¹Afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie,
Bijzondere Tandheelkunde en Orthodontie,

²PET centrum, ³Afdeling Radiologie,

⁴Afdeling Pathologie, Academisch Ziekenhuis
Groningen

Primaire tumor afmetingen met FDG-PET, TYR-PET en CT, in relatie tot pathologie resultaten.

Doel:

Het doel van dit onderzoek is te bepalen in welke mate Positron Emissie Tomografie (PET) met ¹¹C-tyrosine (TYR), ¹⁸F- fluorodeoxyglucose (FDG) en CT in staat zijn de grootte van een primaire hoofd-halstumor weer te geven, waarbij de histologie als gouden standaard fungeert.

Patiënten en methoden:

Vijftien patiënten met een primair plaveiselcelcarcinoom van de mond-

	Kleinste afmeting	Medium afmeting	Grootste afmeting
CT	2,9	2,5	3,2
TYR- PET	2,4	2,5	2,4
FDG- PET	3,3	2,9	2,4
Histologie	1,5*	2,2	2,0
	*significant	niet significant	niet significant

holte werden chirurgisch behandeld en ondergingen een PET met TYR en/ of FDG en een CT. Afmetingen van tumoren werden in 3 richtingen bepaald en gerangschikt op grootte voor iedere techniek. Data werden

verwerkt in SPSS en geïnterpreteerd met hulp van de Friedman test.

Resultaten:

Vijftien patiënten ondergingen een FDG- PET en CT en 13 kregen ook

TYR- PET. FDG- en TYR- PET gaven alle de primaire tumor lokalisaties weer, CT was niet in staat om drie primaire tumoren af te beelden. Initiële analyse van ongecorrigeerde data liet een significant verschil zien in de groep 'kleinste afmeting' tussen beeldvorming en histologie. Zie de tabel, waarin het gemiddelde voor iedere modaliteit wordt weergegeven.

Conclusie:

FDG- PET, TYR- PET, CT en pathologie/histologie beelden afmetingen van primaire tumoren redelijk overeenkomstig af. Het significante verschil bij de kleinste afmeting wordt veroorzaakt doordat de beeldvormende technieken grotere afmetingen vonden in vergelijking met de gouden

standaard. Mogelijk is dit te verklaren door de analyse van ongecorrigeerde data waarbij de krimp factor niet is meegenomen. ■

Literatuur

Braams JW, Pruim J, Nikkels PG, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. J Nucl Med 1996;37:897-901.

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie Eindhoven, 27 november 2003

Tijd om te oogsten

*P. Levendag, Erasmus Medical Center-Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam
H. van Est, F. Hoebers, H. Kaanders, R. Kanaar, J. Langendijk, C. Rasch, C. Terhaard, M. Verhey, P. Voet*

Tumoren in het Hoofd / Halsgebied vormen een complex probleem; niet alleen voor wat betreft hun behandeling met als directe uitkomstmaat locoregionale controle en overleving, maar met name ook met betrekking tot de therapie en tumor(groei) gerelateerde bijwerkingen. Factoren bijvoorbeeld als kosteneffectiviteit spelen heden ten dage een rol van betekenis en is er het begin van

translational research. De moleculaire radiobiologie staat in het voorportaal van de kliniek. Deze voordracht "Tijd om te Oogsten" wil een illustratie vormen van een aantal wapenfeiten en therapievormen die in de diverse centra op het gebied van Hoofd/Halstumoren zijn behaald, respectievelijk werkzaam zijn gebleken; ook velden van nog lopend of pas geïnitieerd onderzoek worden

genoemd (zie ook tabel). Hierbij is niet gestreefd naar volledigheid maar meer getracht een doorsnee te presenteren van het niveau waarop de zorg voor deze tumoren zich beweegt. Daartoe zijn een aantal vertegenwoordigers van erkende Nederlandse Hoofd/Hals centra gevraagd aspecten van deze complexe zorg te noemen en materiaal aan te leveren van onderzoeks / therapie gebieden waar het betreffende centrum zich op dit moment vooral mee bezighoudt. Omdat ons vakgebied zich vooral leent voor orgaansparende therapie, is gestreefd (weliswaar arbitrair) de voordracht van vandaag te centreren rondom de behandeling van tumoren in de oropharynx, met als rode draad "organ function preservation therapy". Volledigheidshalve: dit houdt geenszins een oordeel in over de niet geraadpleegde centra. De zorg voor de patiënt met een tumor in het Hoofd / Halsgebied in Nederland is breed en beweegt zich op een hoog niveau. Dit geldt ook voor het onderzoek (zowel klinisch als fundamenteel). ■

Voorbeelden van gebieden van lopend onderzoek binnen Nederland

Tumor Control	Brachytherapy ARCON Concomitant Chemotherapy
Mucositis & Costs	Amifostin
Xerostomia	Dose-Response Parotid Gland
Sparing RT Techniques	IMRT
Standardization	CT-based Neck Delineation, Validation
Molecular Radiobiological Research	Hypoxia DNA Adducts Molecular Radiobiology: Repair

Hypoxie modulatie in de therapie: van laboratorium naar kliniek

*A.J. van der Kogel, Universitair Medisch
Centrum St. Radboud, Afdeling
Radiotherapie, Nijmegen*

Tumor hypoxie is al zeer lange tijd bekend als een van de factoren die resistentie tegen bestraling maar mogelijk ook andere behandelmodaliteiten bepalen. In het laboratorium zijn het vooral L.H. Gray en collegae in Londen geweest die in de 50er jaren de relatie tussen hypoxie en cellulaire stralingsresistentie uitgebreid onderzocht hebben. Het lag toen al snel voor de hand om via een verhoging van de zuurstofspanning tumoren gevoeliger te maken voor bestraling, en in de eerste klinische trials werd dit gedaan door toepassing van hyperbare zuurstof. Zowel voor tumoren in het hoofd-hals gebied als in de cervix gaf dit een forse verbetering van zowel lokale controle als overleving, maar om logistieke redenen is dit type behandeling prematuur gestaakt. Dit is mede veroorzaakt door de ontwikkeling van hypoxische sensitizers zoals misonidazol. Door bijwerkingen en in eerste instantie matige resultaten nam het enthousiasme hiervoor snel

af, ondanks de latere significante verbetering gevonden in de Deense studies met nimorazol (en daar is het nu een standaard onderdeel van de behandeling). In het laboratorium werd door J. Denekamp en collegae het meest uitgebreide effect van hypoxie modulatie gezien door een combinatie van carbogeen (95% O₂/5% CO₂) en nicotinamide. Samen met versnelde fractionering werden daarmee twee belangrijke resistentie oorzaken aangepakt: tumor cel proliferatie en hypoxie. Onder het acroniem ARCON is deze vorm van therapie uitgebreid klinisch getest bij hoofd-hals tumoren in Nijmegen, en bij blaas tumoren in Londen met zeer goede resultaten. Op basis hiervan loopt er nu in Nederland een multicentrische studie voor larynxcarcinomen. De prijs die voor de sterk verhoogde kans op genezing wordt betaald is dat ook de acute bijwerkingen van deze behandeling toenemen, met name de mucositis. Inmiddels is duidelijk

geworden door meting van zuurstofspanning in tumoren, middels elektroden of merkstoffen van hypoxische cellen, dat lang niet alle tumoren hypoxisch zijn en dat mogelijk voor een succesvolle behandeling volstaan kan worden met versnelde fractionering. Om te kunnen komen tot een gerichte keuze van therapie is daarom onderzoek gestart om middels toediening van hypoxische merkstoffen de mate van hypoxie in een biopt te bepalen. Deze bepaling richt zich tevens op de distributie van hypoxische gebieden in relatie tot de vasculatuur, proliferatie en een reeks van moleculaire markers. Door het in kaart brengen van het (moleculaire) micromilieu van tumoren, naast het verkrijgen van een genetisch profiel, moet het in de toekomst mogelijk worden om op basis van individuele tumor karakteristieken therapeutische keuzes te maken, waarvan hypoxie modulatie een onderdeel vormt. ■

De relevantie van protonen voor radiotherapie

*H. Meertens, H.P. Bijl, Academisch
Ziekenhuis Groningen, Afdeling
Radiotherapie, Groningen*

Het fysische aspect van radiotherapie kan worden omschreven als "targeting" in plaats en in tijd. Het nauwkeurig lokaliseren van de plaats van de tumorcellen en van de gezonde weefsels is een voorwaarde om een hoge dosis met grote precisie te kunnen toedienen. Men spreekt dan van 'high-dose high-precision'

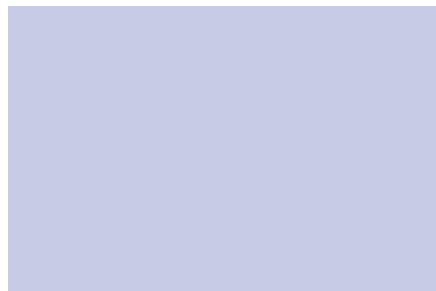
radiotherapie.

De fysische eigenschappen van protonen geven een intrinsiek voordeel t.o.v. fotonen als stralingsbron. De voordelen van één protonenbundel t.o.v. één fotonenbundel bestaan uit:

- een lagere dosis afgifte aan normale weefsels proximaal van de tumor;

- een uniforme dosisverdeling in de tumor;
- geen dosisafgifte aan weefsels distaal van de tumor.

Er zijn veel studies gepubliceerd waarin dosisverdelingen van bestelingen met protonen en fotonen met elkaar zijn vergeleken. De conclusies



uit deze studies kunnen als volgt worden samengevat:

- met fotonen wordt een relatief groot volume normaal weefsel rondom het planning target volume (PTV) tot een 'lage-tot-midden' dosis ('bath' dosis) bestraald;
- het volume weefsel dat tegen of in het PTV ligt en een hoge dosis ontvangt, is voor protonen en fotonen vergelijkbaar;
- protonen omvatten het doelgebied vergelijkbaar of beter;
- protonen reduceren de integraal-dosis met een factor twee;
- het fysische voordeel van één protonenbundel geldt in versterkte mate voor bestralingen met meerdere bundels.

Het grote voordeel van protonentherapie ten opzichte van fotonentherapie is de selectievere afgifte van de dosis ioniserende straling waardoor een veel kleiner volume gezond weefsel rondom de tumor wordt bestraald met een 'lage-tot-midden' dosis (0-45 Gy). Een belangrijke

vraag is of het kleinere volume met 'lage-tot-midden' dosis na protonenbestraling ook een klinisch relevant voordeel heeft voor de patiënt. Het blijkt uit klinisch en dierexperimenteel onderzoek dat het verkleinen of voorkomen van volumes met 'lage-tot-midden' dosis leidt tot minder toxiciteit. Op grond van de genoemde argumenten mag ons inziens dan ook worden verwacht dat een deel van de kankerpatiënten beter wordt behandeld indien gebruik wordt gemaakt van protonen in plaats van fotonen. Een reden waarom tot op heden is afgezien van protonentherapie zijn de kosten (bouw, apparatuur en exploitatie) die naar schatting ongeveer 1.5 - 2.5 hoger zijn dan een faciliteit voor fotonentherapie met een vergelijkbare capaciteit en patiëntencategorieën. Een belangrijke en interessante discussie is of de veronderstelde klinische meerwaarde van protonen t.o.v. fotonen opweegt tegen de hogere kosten. In essentie is de vraag naar de meerwaarde van protonen versus fotonen een vraag

van kosteneffectiviteit.

Protontherapie is een topklinische en een topreferente behandeling. Het vereist een dedicated team van specialisten en dient ingebed te zijn in een grote afdeling met een zeer goede infrastructuur. Op een aantal plaatsen in de wereld zijn enkele instituten uitgerust met zogenaamde "hospital based" protonen versnellers en gantries.

Conclusies: Verder onderzoek met protonentherapie is noodzakelijk om (1) de veronderstelde klinische meerwaarde van protonen ten opzichte van fotonen aan te tonen aan de hand van goede klinische studies en (2) om de kosten van protonen- en fotonentherapie beter in kaart te brengen. Aan de hand van de uitkomsten kan de balans met betrekking tot kosteneffectiviteit opgemaakt worden en valt er een uitspraak te doen over de relevantie van protonen voor radiotherapie. ■

*J.W. Lagendijk, Universitair Medisch
Centrum Utrecht, Afdeling Radiotherapie,
Utrecht*

IMRT, de 'holy grail' in de radiotherapie?

Beeldgestuurde radiotherapie (Image Guided RadioTherapy, IGRT) zal een revolutie teweeg brengen in bijna alle gebieden van de radiotherapie. Het hele scala aan klassieke beeldvormende modaliteiten (CT, multi-slice CT, MRI, MRS, fMRI, PET, SPECT, US, etc) zal hiervoor gebruikt gaan worden. De gegevens zullen gebruikt gaan worden om de benodigde dosisverdeling exact te bepalen en ruimtelijk vast te leggen. Waar vroeger therapeutische winst tussen normaal weefsel en tumorweefsel bepaald werd door fractionering, zal nu de exacte sturing van de inhomogene dosisverdeling een grote rol gaan spelen. Radiotherapie wordt het zachte maar o zo scherpe mes in de handen van de radiotherapeut en zal met chirurgische precisie toegepast gaan worden en dus ook in directe concurrentie komen met de chirurgie. De oude integratie met radiologie zal opnieuw vorm krijgen in vergaande samenwerking op het gebied van deze beeldgestuurde interventies. Het beschikbaar komen van nieuwe moleculaire imagingtechnieken zal dit proces versnellen en het b.v. mogelijk maken hypoxie, maar ook aangedane klierpakketten ruimtelijk (3D) te visualiseren.

Om deze IGRT technologie beschikbaar te maken, zijn grote ontwikkelingen gaande op vier gebieden: de imaging, de behandelingstechniek

(Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT), de positieverificatie en de behandelingsevaluatie. Aan de hand van enkele voorbeelden (prostaattumoren en tumoren van het hoofd hals gebied) zullen deze ontwikkelingen worden toegelicht. De nadruk op tumorkarakterisatie, maar ook op follow-up imaging ter evaluatie van de relaties dosisverdeling-tumorreactie-complicaties, zal de eisen voor radiotherapie imaging apparatuur en de samenwerking met radiologie afdelingen grondig herzien.

De ultieme manier van beeldgestuurd behandelen wordt mogelijk door de ontwikkeling van nieuwe bestralings-systemen die tijdens de bestraling de tumor en het omliggende weefsel af kunnen beelden. Huidige versies maken gebruik van de cone-beam CT optie, nieuwe systemen zullen de versneller integreren met een MRI systeem. Op deze manier kan de exacte positie van het weefsel ten opzichte van de bundel bepaald worden. Door deze unieke systemen wordt het mogelijk de bestraling per fractie aan te passen aan de actuele positie van de tumor. Geïmplanteerde markers, zichtbaar op megavoltimaging, CT en MRI zijn voorlopig een bruikbaar, maar beperkt alternatief voor vele tumorlokalisaties. Dankzij deze technieken wordt het mogelijk het begrip marge opnieuw te bekijken en toxiciteit en dus de beperkingen

die de gezonde weefsels opleggen, zo veel mogelijk te voorkomen.

Naast de gevolgen voor de externe bundel radiotherapie zal de beeldsturing ook grote gevolgen hebben voor de conventionele brachytherapie. Brachytherapie zal waarschijnlijk volledig MRI-gestuurd worden en integreren met de interventietechnologie van de radioloog. Een voorbeeld van deze ontwikkeling is ons ontwerp van een MRI gestuurde prostaat implantatie robot.

De komende jaren zal veel geïnvesteerd moeten worden om deze nieuwe technieken te implementeren. ■

Carcinoom van de glandula parotidea

Prof.dr. Th. Wobbes,
UMC St. Radboud, Nijmegen

Carcinomen van de glandula parotidea zijn zeldzame tumoren. De incidentie is 0,7 tot 1 per 100.000 en deze gezwellen komen dus nog minder vaak voor dan sarcomen of testistumoren.

Wegens de grote heterogeniteit in de histologie is evaluatie lastig.

De auteurs, afkomstig uit de kno-afdeling van het Universiteits-ziekenhuis in Bern (Zwitserland), beschrijven een opeenvolgende reeks van 98 patiënten met een primair parotiscarcinoom (51 mannen en 47 vrouwen). Deze reeks maakte 27% uit van een serie van 527 parotistumoren.

Alle patiënten met een carcinoom werden in principe curatief behandeld. De tumoren werden onderverdeeld in een groep met hooggradig maligne (50 patiënten) en laaggradig maligne tumoren (48 patiënten). Bij 25 % van de patiënten werden er histologisch lymfekliermetastasen aangetroffen, terwijl dit klinisch bij 21% het geval was. De chirurgische behandeling bestond bij de meeste patiënten uit een totale parotidectomie met zo mogelijk behoud van de nervus facialis (bij 26 niet).

Een oppervlakkige parotidectomie werd alleen uitgevoerd bij kleine, mobiele zwellingen of als de preoperatieve cytologie niet afwijkend was. Bij klinisch verdachte lymfeklieren werd een gemodificeerde of een radicale halsklierdissectie uitgevoerd. Bij 36 (klinisch) N0 patiënten werd een electieve klierdissectie van de levels II en III uitgevoerd. De operatie werd bij 63 patiënten gevolgd door aanvullende bestraling.

De meest voorkomende tumor was het mucoepidermoïdcarcinoom (19%), gevolgd door het aciniec cell carcinoom (17%) en het carcinoom in het pleiomorf adenoom (10%). Achttien van de 25 patiënten met lymfekliermetastasen hadden een hooggradige tumor. Het bleek dat 36% van de patiënten met een hooggradige tumor lymfekliermetastasen had en 15% van de patiënten met een laaggradige tumor ($p=0,0034$). In de groep met de occulte metastasen (electieve klierdissectie) bleken er bij de 16 hooggradige tumoren 6 kliermetastasen te zijn tegen 2 bij 20 laaggradige tumoren ($p=0,058$). Van de 36 patiënten met een klinisch negatieve hals (cN0) hadden er 8 (22%) kliermetastasen. Over het algemeen was bij de hooggradige tumoren met lymfeklieruitzaaiingen sprake van vergevorderde ziekte (83%, T3/T4).

Van de 25 patiënten met klinische halskliermetastasen kregen 7 (28%) metastasen op afstand, en 3 van de 73 (4%) met een klinisch of pathologisch negatieve hals ($p=0,00165$). Het locoregionale recidiefpercentage in deze groep van patiënten was 24%. De ziektevrije vijfjaarsoverleving van de groep patiënten met een laaggradige tumor was 72%, van die met

een hooggradige tumor 48% ($p=0,0064$). Bovendien bleek de infiltratie van de nervus facialis een prognostische factor: 58% versus 22% ($p=0,001$).

De beschreven patiëntengroep is een fraaie retrospectieve serie die goed weergeeft wat in de dagelijkse praktijk wordt aangetroffen. De analyse is degelijk en geeft zeker richtlijnen, waarover nagedacht kan worden. Prospectieve studies zullen moeilijk te effectueren zijn, zodat degene die zich met de diagnostiek en behandeling van deze tumoren bezighoudt van dit soort studies moet leren. De 'evidence based level' is waarschijnlijk niet veel hoger te krijgen.

De auteurs houden een pleidooi voor een electieve halsklierdissectie (levels II en III) voor alle parotiscarcinomen, vooral omdat meestal de exacte gradering van tevoren niet bekend is omdat cytologisch onderzoek dit niet aangeeft. De klierdissectie verlengt de operatie enigszins, maar het postoperatieve herstel wordt er nauwelijks door beïnvloed. Bovendien kan de aanvullende bestraling beperkt blijven tot de regio parotidea indien de klieren negatief blijken te zijn. Aanvullende bestraling wordt geadviseerd bij alle hooggradige en alle laaggradige T2 tot T4 tumoren. Dit laatste omdat het locale recidiefpercentage 12,5% was in de laaggradige groep, die op één patiënt na geen radiotherapie kreeg. ■

Literatuur:

Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Häusler R. Carcinoma of the parotid gland. Am J Surg 2003; 186:57-62.

Eline J.C. Nieuwenhuis
Proefschrift Vrije Universiteit te Amsterdam,
26 september 2003
Promotores: prof.dr. G.B. Snow,
prof.dr. J.A. Castelijns
Copromotores: dr. R. Brakenhoff
dr. R. Pijpers
ISBN 90-9017207-6

Staging of the NO neck in oral cancer patients by ultrasound guided fine needle aspiration cytology: is there a role for sentinel node identification and molecular diagnosis?

Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC) is de lymfeklierstatus in de hals de belangrijkste prognostische factor. De behandeling van de klinisch tumor-negatieve hals (N0 hals) is nog altijd een controversiële kwestie.

In de meeste centra in de wereld wordt bij patiënten met HHPCC electieve behandeling van de hals gerechtvaardigd geacht wanneer de kans op occulte metastasen groter is dan 20%.

In het VU medisch centrum wordt, naast palpatie, echo-geleide dunne-naald aspiratie cytologie (USgFNAC) gebruikt voor de stadiëring van de N0 hals bij patiënten met een T1-T2 mondholte- of orofarynxcarcinoom. Lymfklieren worden geselecteerd voor aspiratie op basis van grootte. Indien USgFNAC geen aanwijzingen voor halskliermetastasen laat zien, ondergaan deze patiënten alleen een transorale excisie van de primaire tumor en wordt de hals ongemoeid gelaten. Er wordt een strikt follow-up beleid gevolgd met frequente USgFNAC van de hals. Een retrospectieve studie heeft aangetoond

dat het risico van occulte metastasen bij deze patiënten met behulp van initiële USgFNAC kan worden vermindert van ruim 40% tot ongeveer 20%. De mogelijke oorzaken van fout-negatieve uitslagen van USgFNAC zijn: 1) tumor-positieve lymfeklieren voldoen niet aan de selectie criteria voor aspiratie, 2) een kleine metastase in een lymfeklier wordt gemist bij aspiratie ('sampling error') of 3) het aspiraats is niet evalueerbaar met cytologisch onderzoek. Het doel van deze dissertatie is tweeledig: 1) onderzoeken of identificatie en aspiratie van de lymfeklier(en) die het meeste risico heeft (hebben) op metastasen, de zgn. schildwachtklier (SWK), de sensitiviteit van USgFNAC voor het opsporen van occulte metastasen in een N0 hals kan verbeteren



Fig. 1 Peritumorale injecties van radioactief colloïd in de submucosa van een primair tongcarcinoom (T) links lateraal (a en b).

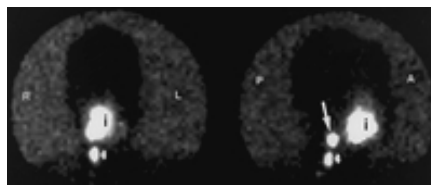


Fig 2 AP (links) en rechts laterale (rechts) projecties van een statische scintigrafie. Op de rechts laterale projectie is de SWK (lange pijl) zichtbaar, die niet te zien is op de AP projectie vanwege radioactieve scatter vanuit de injectieplaats (i). Een tweede SWK is zichtbaar (korte pijl). A = anterieur, L = links, R = rechts.

bij patiënten met een mondholte of orofarynxcarcinoom, en 2) onderzoeken of routine cytologisch onderzoek van lymfeklieraspiraten verbeterd kan worden door gebruik te maken van moleculaire technieken.

Het SWK concept gaat ervan uit dat elke tumor in eerste instantie draai-neert op één of hooguit enkele lymfeklieren, de SWK(en). Een tumor-negatieve SWK zou de aanwezigheid van lymfekliermetastasen elders in het regionale lymfeafvoergebied van de primaire tumor uitsluiten en een electieve lymfeklierdissectie overbodig maken.

Het in deze dissertatie beschreven onderzoek toont aan dat bij patiënten met een lateraal gelegen primair plaveiselcelcarcinoom in mondholte of orofarynx, toegankelijk voor peritumorale injecties met radioactief colloïd, én een N0 hals, de SWK procedure goed uitvoerbaar en betrouwbaar is. Met lymfoscintigrafie en de gamma-probe wordt een hoog SWK-identificatie-percentages gehaald. Het SWK concept lijkt voor deze groep HHPCC patiënten valide te zijn. Echter, SWK-identificatie (en biopsie) lijkt niet betrouwbaar te zijn bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom gelokaliseerd in of dichtbij de mediaanlijn.

Het toevoegen van een functioneel criterium (SWK identificatie) aan de grootte criteria voor USgFNAC heeft het fout-negatieve USgFNAC percentage niet verlaagd, waarschijnlijk als gevolg van 'sampling error'. Een biopsie van de SWK met uitgebreid histopathologisch en moleculair onderzoek lijkt van aanvullende diagnostische betekenis te kunnen zijn in geval van negatieve USgFNAC bevindingen bij initiële stadiëring van

de hals. De rol van SWK biopsie bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van mondholte of orofarynx en een N0 hals moet echter nog worden vastgesteld in prospectieve trials, met name bij patiënten met T1-T2 tumoren.

De kwantitatieve real-time RT-PCR methode, waarbij E48 wordt gebruikt als plaveiselcel-specifieke moleculaire marker (E48 Q-RT-PCR), is een nauwkeurige moleculaire techniek voor het opsporen van plaveiselcellen in lymfeklieraspiraten van HHPCC patiënten. De sensitiviteit van E48 Q-RT-PCR is hoger dan die van routine cytologie, echter, ten koste van de specificiteit. De test kan routinematig worden toegepast voor de analyse



Fig. 3a

Na visualisatie van de SWK wordt met behulp van een radioactief gelabelde pen en een gamma-probe de plaats ervan bepaald in de hals en op de huid gemarkeerd (a). Vervolgens wordt onder echo-geleide de SWK gepuncteerd en cytologisch en moleculair biologisch onderzocht (b).



Fig. 3b

van lymfeklieraspiraten waarop bij routine cytologie geen diagnose kan worden gesteld. ■

Iris Verel

Proefschrift Vrije Universiteit te Amsterdam,
18 december 2003

Promotores: prof.dr. A.A.M.S. van Dongen,
prof.dr. G.B. Snow

Copromotor: dr. G.W.M. Visser
ISBN 90-9017207-6.

Immuno-PET enlightening the path to optimized antibody-targeted radiotherapy

Voor de detectie en behandeling van kanker is de toepassing van tumor-selectieve monoclonale antilichamen (MAbs), gelabeld met radionucliden, veelbelovend.

Op de afdeling KNO, VUmc Amsterdam, werden voor dit doel de anti-CD44v6 muizen MAbs (mMAbs) U36 en BIWA 1 geselecteerd als kandidaten voor radioimmunoscintigrafie (RIS) en radioimmunotherapie (RIT) van hoofd-hals-plaveiselcelcarcinoom (HHPCC). RIS met behulp van deze mMAbs, gelabeld met technetium-99m, bleek reeds in een eerder stadium net zo geschikt voor tumordetectie als CT en MRI. De detectie van tumoren met een diameter kleiner dan 1 cm bleek

echter ook voor RIS een probleem. Het doel van het huidige onderzoek was de verbetering van RIS en RIT met behulp van anti-CD44v6 MAbs. Dit gebeurde zowel door het maken van nieuwe constructen van het sterk immunogene BIWA 1, als door de introductie van immuno-positron emissie tomografie (immuno-PET). De introductie van immuno-PET kan, vanwege hoge resolutie en gevoeligheid, wellicht leiden tot een verbetering van tumordetectie met behulp van MAbs. Daarnaast kan immuno-

PET, in de combinatie met RIT, essentiële kwantitatieve informatie verschaffen over distributie en stralingsafgifte. Voor immuno-PET met intacte MABs zijn twee positron emitters geschikt vanwege hun lange halfwaardetijd: zirconium-89 (^{89}Zr ; 3,27 dagen) en jodium-124 (^{124}I ; 4,18 dagen). De productie en de koppeling van deze isotopen aan MABs vormden echter nog een probleem.

Optimalisatie van RIS en RIT begon met het modificeren van BIWA 1 tot een chimère (muis/mens) variant BIWA 2 en twee gehumaniseerde varianten BIWA 4 en BIWA 8. Bij de uiteindelijke selectie van een MAB voor RIT is het belangrijk dat de affiniteit van het MAB in ogenschouw genomen wordt, omdat die van invloed kan zijn op de selectiviteit van targeting. Biodistributie-studies in tumordragende naakte muizen wezen verrassenderwijs uit dat van de BIWA MABs die met een lagere affiniteit (bijv. BIWA 4) een hogere selectiviteit en mate van tumorophoping verto-

nden. Ook bleken deze MABs, na koppeling van het therapeutische radionuclide rhenium-186, effectiever in RIT.

Daarnaast richtte het onderzoek zich op de toepassing van ^{89}Zr en ^{124}I in immuno-PET. Er werden reproduceerbare methoden ontwikkeld om ^{89}Zr met een hoge zuiverheid te produceren en stabiel aan MABs te koppelen. Studies met ^{89}Zr -gelabeld MAB in HHPCC-dragende naakte muizen lieten selectieve tumor targeting zien, terwijl tumoren van millimetergrootte (19 tot 154 mg) konden worden afgebeeld. Na bewerking van de PET data werd een uitstekende correlatie gevonden tussen ^{89}Zr tumorophoping bepaald met behulp van immuno-PET (non-invasieve methode) en tumorophoping bepaald door radioactiviteitsmeting in uitgenomen tumoren (invasieve referentiemethode). Deze veelbelovende resultaten zijn aanleiding geweest voor het starten van een PET pilot-studie met ^{89}Zr -gelabeld MAB in HHPCC patiënten. De gegevens van deze klini-

sche studie zijn inmiddels in bewerking.

De studies uitgevoerd met ^{124}I richtten zich op het koppelen van deze positron emitter aan MABs met een hoge labelingsopbrengst en met behoud van de kwaliteit van het MAB. Met behulp van twee regeneratiemethoden en een milde labelingsmethode kon deze doelstelling bereikt worden. Vervolgens konden in een immuno-PET studie met ^{124}I -gelabeld MAB in naakte muizen tumoren duidelijk zichtbaar gemaakt worden. De conclusie uit dit onderzoek is dat de langlevende positron emitters ^{89}Zr en ^{124}I veelbelovende toepassingsmogelijkheden hebben voor toekomstige immuno-PET studies in de kliniek. Het verschil in specifieke chemische en in vivo eigenschappen van ^{89}Zr en ^{124}I maakt hen uitermate geschikt voor een breed scala aan toepassingen op het gebied van moleculaire imaging. ■

4^e Lustrum NWHHT



In 2004 bestaat de NWHHT 20 jaar en is er sinds 10 jaar een samenwerkingsverband tussen het AZG en het MCL op het gebied van hoofd-halstumoren. Dit zijn redenen om de lustrumvergadering in het noorden te houden. Als locatie is Vlieland gekozen. De wadden-eilanden geven alle ruimte om met de collegae van gedachten te wisselen en het serieuze met het aangename te combineren. Het programma zal bestaan uit twee sessies:

De donderdagmiddag wordt besteed aan de ontwikkelingen in de afgelopen 20 jaar op het terrein van de hoofd-halsoncologie. Op vrijdag worden de verschillen tussen 'state of the art' toen en nu gepresenteerd.



Programma Donderdag 18 maart 2004

- 10.00 Verzamelen bij het eindpunt van de trein
- 10.30 Gezamenlijk vertrek met de "Stortemelk" naar Vlieland
- 12.15 Aankomst Vlieland.
Met de bus naar Hotel Seeduyn
- 12.30 Inschrijving hotel
- 13.00 Opening inhoudelijk programma;
Dagvoorzitter dr. H. Kaanders
- 13.15 Ontwikkeling van samenwerking in het Noorden;
Prof.dr. J.L.N. Roodenburg
- 13.45 Ontwikkeling van richtlijnen;
Prof.dr. G.J. Hordijk
- 14.15 Ontwikkeling van staging en prognostische indicatoren;
Prof.dr. R.J. Baatenburg de Jong
- 14.45 Ontwikkeling van beeldvormende technieken;
dr. F.A. Pameijer
- 15.15 Theepauze
- 15.45 Ontwikkeling van radiotherapeutische technieken;
Prof.dr. P.C. Levendag
- 16.15 Ontwikkeling selectieve halsklierdissectie;
Prof.dr. J.J. Manni
- 16.45 Ontwikkeling van reconstructie chirurgie;
drs. H.A.H. Winters
- 17.05 Ontwikkeling in de maxillofaciale prothetiek;
dr. R.P. van Oort
- 17.30 Sluiting en huishoudelijke mededelingen
- 18.30 Borrel Seeduyn bar
- 20.00 Diner in het Strandpaviljoen

Programma Vrijdag 19 maart 2004

- 07.00 Ontbijt en uitchecken
- 08.30 Opening
Motto: 'Toen en nu';
Dagvoorzitter dr. B.F.A.M. van der Laan
- 08.30 Spreekbutton 'toen' – dr. A.A. Annyas
- 09.00 Spreekbutton 'nu' – dr. F.J.A. van der Hoogen
- 09.30 Behandeling van sinus maxillaris tumoren 'toen';
dr. P.P. Knecht
- 10.00 De behandeling van bovenkaak en sinus maxillaris tumoren 'nu';
dr. J.G.A.M. de Visscher / drs. H. Bijl
- 10.30 Koffiepauze
- 11.00 Paramedische zorg toen en nu
A. Kerst
- 11.30 Tweede primaire tumoren toen en nu;
Prof.dr. G.B. Snow
- 12.00 De behandeling van uitgebreide tumoren nu;
dr. C.R.N. Rasch
- 12.30 NWHHT-vergadering
- 13.15 Lunch
- 14.15 De behandeling van speekselklieren toen;
Prof.dr. A. Vermey
- 14.45 Speekselkliertumoren nu
Prof.dr. I. van der Waal
- 15.15 Sluiting door de dagvoorzitter
- 16.00 Vertrek met de bus naar de haven
- 16.15 Afvaart met de 'Stortemelk' naar Harlingen
- 18.00 Aankomst Harlingen

Inschrijving/Betaling

Inschrijving vindt plaats vóór 1 maart 2004 door inzending van antwoordkaart of e-mail aan mw. M.S.C. van

Heerden. De inschrijfkosten à € 200 dient u gelijktijdig over te maken op rekeningnummer 50.01.26.607 t.n.v. Stichting NWHHT te Nieuwegein, o.v.v. deelname Lustrum 2004.

Inbegrepen zijn de reis-, hotel-, ontbijt-, lunch- en dinerkosten.

Workshop-/Congres aankondigingen

'Mocht u berichten missen in de Nieuwsbrief: de redactie stelt iedere bijdrage uwerzijds op prijs.'
vanheerden@wxs.nl

2004

18-19 maart
4e Lustrumvergadering NWHHT
AZG/MCL, Vlieland
Informatie: dr. J.G.A.M. de Visscher,
058-2866996 of
e-mail: vanheerden@wxs.nl

20 januari
62e Oncologiedag
Technological Developments in
Cancer Diagnosis & Treatment.
NKI, Amsterdam
Informatie:
e-mail: t.eggenhuizen@nki.nl

30 januari
Milestone 2004 'Herstel na
kanker'
Ned. Ver. voor Oncologie
Vumc, Amsterdam
Informatie:
M.S.C. van Heerden
e-mail: vanheerden@wxs.nl

6 februari
Symposium: Focus on stereo-
taxie
Rotterdam
Informatie:
www.erasmusmc.nl/radiotherapie
e-mail: j.vanderzwaan@erasmusmc.nl

11 februari
NWHHT research meeting
UMC Utrecht
Informatie: ja.langendijk@vumc.nl
vanheerden@wxs.nl

19 t/m 23 april
Basiscursus Oncologie
Ned. Ver. voor Oncologie
Informatie:
M.S.C. van Heerden
e-mail: vanheerden@wxs.nl

21-23 april
EORTC Groups Annual Meeting
(EGAM)
Brussels, België
22 april
Head and Neck Group Steering
committee (18:45-20:00)
23 april
Head & Neck Group plenary
session (08:00 - 12:00)
business meeting (12:00-12:30)
24 april
Symposium on Rare Head and
Neck Tumors

23 april
BAHNO Annual Scientific Meeting
Royal College of Physicians of
London

Mei
6th Microsurgery Course in Head
and Neck Oncology
Reconstruction
Pavia
Info: congressi1@pragmacongressi.it
of chr.leemans@vumc.nl

1-2 juni
1st International Hands-on
Workshop Computer Assisted
Cranio-Maxillofacial Surgery and
Implantology
Academisch Ziekenhuis
Maastricht
Informatie:
Jmaes@groupwise.azm.nl

17-20 juni
6th International Congress on
Maxillofacial Rehabilitation
Maastricht
Informatie:
www.res-inc.com/ismr.htm

Juni
10th European Course of
Reconstruction in Head and Neck
Oncology
Paris
Informatie:
Patricia Przybyl [przybyl@igr.fr]
of chr.leemans@vumc.nl

7-11 augustus 2004
6th International Conference on
Head and Neck Cancer
Washington, U.S.A.
Informatie:
conceptsmtg@aol.com

11-15 oktober
8th Birmingham International
Multidisciplinary Head and Neck
Course
Birmingham
Informatie:
justine.wright@uhb.nhs.uk

31 oktober -4 november
4th International Skull Base
Congress,
Sydney, Australia
Informatie:
www.tourhosts.com.au/skull-
base2004
e-mail:
skullbase2004@tourhosts.com.au

December
11th European Course of
Reconstruction in Head and Neck
Oncology
Paris
Informatie:
Patricia Przybyl [przybyl@igr.fr]
of chr.leemans@vumc.nl

PET, in de combinatie met RIT, essentiële kwantitatieve informatie verschaffen over distributie en stralingsafgifte. Voor immuno-PET met intacte MABs zijn twee positron emitters geschikt vanwege hun lange halfwaardetijd: zirconium-89 (^{89}Zr ; 3,27 dagen) en jodium-124 (^{124}I ; 4,18 dagen). De productie en de koppeling van deze isotopen aan MABs vormden echter nog een probleem.

Optimalisatie van RIS en RIT begon met het modificeren van BIWA 1 tot een chimère (muis/mens) variant BIWA 2 en twee gehumaniseerde varianten BIWA 4 en BIWA 8. Bij de uiteindelijke selectie van een MAB voor RIT is het belangrijk dat de affiniteit van het MAB in ogenschouw genomen wordt, omdat die van invloed kan zijn op de selectiviteit van targeting. Biodistributie-studies in tumordragende naakte muizen wezen verrassenderwijs uit dat van de BIWA MABs die met een lagere affiniteit (bijv. BIWA 4) een hogere selectiviteit en mate van tumorophoping verto-

nden. Ook bleken deze MABs, na koppeling van het therapeutische radionuclide rhenium-186, effectiever in RIT.

Daarnaast richtte het onderzoek zich op de toepassing van ^{89}Zr en ^{124}I in immuno-PET. Er werden reproduceerbare methoden ontwikkeld om ^{89}Zr met een hoge zuiverheid te produceren en stabiel aan MABs te koppelen. Studies met ^{89}Zr -gelabeld MAB in HHPCC-dragende naakte muizen lieten selectieve tumor targeting zien, terwijl tumoren van millimetergrootte (19 tot 154 mg) konden worden afgebeeld. Na bewerking van de PET data werd een uitstekende correlatie gevonden tussen ^{89}Zr tumorophoping bepaald met behulp van immuno-PET (non-invasieve methode) en tumorophoping bepaald door radioactiviteitsmeting in uitgenomen tumoren (invasieve referentiemethode). Deze veelbelovende resultaten zijn aanleiding geweest voor het starten van een PET pilot-studie met ^{89}Zr -gelabeld MAB in HHPCC patiënten. De gegevens van deze klini-

sche studie zijn inmiddels in bewerking.

De studies uitgevoerd met ^{124}I richtten zich op het koppelen van deze positron emitter aan MABs met een hoge labelingsopbrengst en met behoud van de kwaliteit van het MAB. Met behulp van twee regeneratiemethoden en een milde labelingsmethode kon deze doelstelling bereikt worden. Vervolgens konden in een immuno-PET studie met ^{124}I -gelabeld MAB in naakte muizen tumoren duidelijk zichtbaar gemaakt worden. De conclusie uit dit onderzoek is dat de langlevende positron emitters ^{89}Zr en ^{124}I veelbelovende toepassingsmogelijkheden hebben voor toekomstige immuno-PET studies in de kliniek. Het verschil in specifieke chemische en in vivo eigenschappen van ^{89}Zr en ^{124}I maakt hen uitermate geschikt voor een breed scala aan toepassingen op het gebied van moleculaire imaging. ■

4^e Lustrum NWHHT



In 2004 bestaat de NWHHT 20 jaar en is er sinds 10 jaar een samenwerkingsverband tussen het AZG en het MCL op het gebied van hoofd-halstumoren. Dit zijn redenen om de lustrumvergadering in het noorden te houden. Als locatie is Vlieland gekozen. De wadden-eilanden geven alle ruimte om met de collegae van gedachten te wisselen en het serieuze met het aangename te combineren. Het programma zal bestaan uit twee sessies:

De donderdagmiddag wordt besteed aan de ontwikkelingen in de afgelopen 20 jaar op het terrein van de hoofd-halsoncologie. Op vrijdag worden de verschillen tussen 'state of the art' toen en nu gepresenteerd.



Programma Donderdag 18 maart 2004

- 10.00 Verzamelen bij het eindpunt van de trein
- 10.30 Gezamenlijk vertrek met de "Stortemelk" naar Vlieland
- 12.15 Aankomst Vlieland.
Met de bus naar Hotel Seeduyn
- 12.30 Inschrijving hotel
- 13.00 Opening inhoudelijk programma;
Dagvoorzitter dr. H. Kaanders
- 13.15 Ontwikkeling van samenwerking in het Noorden;
Prof.dr. J.L.N. Roodenburg
- 13.45 Ontwikkeling van richtlijnen;
Prof.dr. G.J. Hordijk
- 14.15 Ontwikkeling van staging en prognostische indicatoren;
Prof.dr. R.J. Baatenburg de Jong
- 14.45 Ontwikkeling van beeldvormende technieken;
dr. F.A. Pameijer
- 15.15 Theepauze
- 15.45 Ontwikkeling van radiotherapeutische technieken;
Prof.dr. P.C. Levendag
- 16.15 Ontwikkeling selectieve halsklierdissectie;
Prof.dr. J.J. Manni
- 16.45 Ontwikkeling van reconstructie chirurgie;
drs. H.A.H. Winters
- 17.05 Ontwikkeling in de maxillofaciale prothetiek;
dr. R.P. van Oort
- 17.30 Sluiting en huishoudelijke mededelingen
- 18.30 Borrel Seeduyn bar
- 20.00 Diner in het Strandpaviljoen

Programma Vrijdag 19 maart 2004

- 07.00 Ontbijt en uitchecken
- 08.30 Opening
Motto: 'Toen en nu';
Dagvoorzitter dr. B.F.A.M. van der Laan
- 08.30 Spreekbutton 'toen' – dr. A.A. Annyas
- 09.00 Spreekbutton 'nu' – dr. F.J.A. van der Hoogen
- 09.30 Behandeling van sinus maxillaris tumoren 'toen';
dr. P.P. Knecht
- 10.00 De behandeling van bovenkaak en sinus maxillaris tumoren 'nu';
dr. J.G.A.M. de Visscher / drs. H. Bijl
- 10.30 Koffiepauze
- 11.00 Paramedische zorg toen en nu
A. Kerst
- 11.30 Tweede primaire tumoren toen en nu;
Prof.dr. G.B. Snow
- 12.00 De behandeling van uitgebreide tumoren nu;
dr. C.R.N. Rasch
- 12.30 NWHHT-vergadering
- 13.15 Lunch
- 14.15 De behandeling van speekselklieren toen;
Prof.dr. A. Vermey
- 14.45 Speekselkliertumoren nu
Prof.dr. I. van der Waal
- 15.15 Sluiting door de dagvoorzitter
- 16.00 Vertrek met de bus naar de haven
- 16.15 Afvaart met de 'Stortemelk' naar Harlingen
- 18.00 Aankomst Harlingen

Inschrijving/Betaling

Inschrijving vindt plaats vóór 1 maart 2004 door inzending van antwoordkaart of e-mail aan mw. M.S.C. van

Heerden. De inschrijfkosten à € 200 dient u gelijktijdig over te maken op rekeningnummer 50.01.26.607 t.n.v. Stichting NWHHT te Nieuwegein, o.v.v. deelname Lustrum 2004.

Inbegrepen zijn de reis-, hotel-, ontbijt-, lunch- en dinerkosten.

Workshop-/Congres aankondigingen

'Mocht u berichten missen in de Nieuwsbrief: de redactie stelt iedere bijdrage uwerzijds op prijs.'
vanheerden@wxs.nl

2004

18-19 maart
4e Lustrumvergadering NWHHT
AZG/MCL, Vlieland
Informatie: dr. J.G.A.M. de Visscher,
058-2866996 of
e-mail: vanheerden@wxs.nl

20 januari
62e Oncologiedag
Technological Developments in
Cancer Diagnosis & Treatment.
NKI, Amsterdam
Informatie:
e-mail: t.eggenhuizen@nki.nl

30 januari
Milestone 2004 'Herstel na
kanker'
Ned. Ver. voor Oncologie
Vumc, Amsterdam
Informatie:
M.S.C. van Heerden
e-mail: vanheerden@wxs.nl

6 februari
Symposium: Focus on stereo-
taxie
Rotterdam
Informatie:
www.erasmusmc.nl/radiotherapie
e-mail: j.vanderzwaan@erasmusmc.nl

11 februari
NWHHT research meeting
UMC Utrecht
Informatie: ja.langendijk@vumc.nl
vanheerden@wxs.nl

19 t/m 23 april
Basiscursus Oncologie
Ned. Ver. voor Oncologie
Informatie:
M.S.C. van Heerden
e-mail: vanheerden@wxs.nl

21-23 april
EORTC Groups Annual Meeting
(EGAM)
Brussels, België
22 april
Head and Neck Group Steering
committee (18:45-20:00)
23 april
Head & Neck Group plenary
session (08:00 - 12:00)
business meeting (12:00-12:30)
24 april
Symposium on Rare Head and
Neck Tumors

23 april
BAHNO Annual Scientific Meeting
Royal College of Physicians of
London

Mei
6th Microsurgery Course in Head
and Neck Oncology
Reconstruction
Pavia
Info: congressi1@pragmacongressi.it
of chr.leemans@vumc.nl

1-2 juni
1st International Hands-on
Workshop Computer Assisted
Cranio-Maxillofacial Surgery and
Implantology
Academisch Ziekenhuis
Maastricht
Informatie:
Jmaes@groupwise.azm.nl

17-20 juni
6th International Congress on
Maxillofacial Rehabilitation
Maastricht
Informatie:
www.res-inc.com/ismr.htm

Juni
10th European Course of
Reconstruction in Head and Neck
Oncology
Paris
Informatie:
Patricia Przybyl [przybyl@igr.fr]
of chr.leemans@vumc.nl

7-11 augustus 2004
6th International Conference on
Head and Neck Cancer
Washington, U.S.A.
Informatie:
conceptsmtg@aol.com

11-15 oktober
8th Birmingham International
Multidisciplinary Head and Neck
Course
Birmingham
Informatie:
justine.wright@uhb.nhs.uk

31 oktober -4 november
4th International Skull Base
Congress,
Sydney, Australia
Informatie:
www.tourhosts.com.au/skull-
base2004
e-mail:
skullbase2004@tourhosts.com.au

December
11th European Course of
Reconstruction in Head and Neck
Oncology
Paris
Informatie:
Patricia Przybyl [przybyl@igr.fr]
of chr.leemans@vumc.nl