

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep



Hoofd-Hals Tumoren

In dit nummer:

Research NWHHT ■

Oratie ■

Knelpunten ■



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. Vermorcken, 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 augustus 2004 werd de zesde International Conference on Head and Neck Cancer gehouden in Washington DC, USA. Jatin Shah sprak er de aanwezigen toe over een zorgwekkende ontwikkeling, althans in de Verenigde Staten. Het aantal kandidaten voor de vervolopleiding hoofd-halschirurgie is tanende: waren er in 1994 nog 100 sollicitanten voor 18 vacatures, in 2004 waren dat er negen voor 16 plaatsen.¹ De redenen? Jonge collegae blijken veelal te kiezen voor een poliklinische laryngologische praktijk of voor de cosmetische aangezichts chirurgie. Velen zien hierin de voordelen gecombineerd van een gegarandeerd goed inkomen in combinatie met aantrekkelijke werktijden. In ons land is een vergelijkbare ontwikkeling (nog) niet zichtbaar, maar er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit onmogelijk is.

Recent wees Leemans op het gevaar van een toename van behandeling van Nederlandse patiënten met hoofd-halstumoren buiten de NWHHT –centra.² Dit vanwege de bij uitstek multidisciplinaire zorg en kwaliteit, die buiten de centra minder goed gewaarborgd kan worden. Enerzijds is dit ingegeven door de capaciteitsproblemen in de UMC's waar in ons tijdschrift veelvuldig aandacht is besteed. Anderzijds zijn er afgezien van dit 'harde' gegeven ook 'zachtere' factoren aan te wijzen als de oeverloze overlegcultuur binnen de UMC's en de verre van concurrerende salarissen voor medisch specialisten vergeleken met de algemene ziekenhuizen.

De gecentraliseerde behandeling van patiënten met hoofd-halstumoren in Nederland kan alleen overleven als er voldoende aanbod is van gemotiveerde jonge specialisten die niet alleen in een dergelijk centrum worden opgeleid, maar er ook willen blijven. En de enigen die dat kunnen bereiken zijn wij zelf - door te zorgen voor een prettig werkklimaat, een passend salaris, goede arbeidsvoorwaarden en carrièreperspectieven. In het licht van de veranderingen in de organisatie en financiering van de gezondheidszorg die ons op korte termijn te wachten staan is het voor diegenen onder ons die hierbij betrokken zijn iets om alert op te zijn en te blijven.

Ludi Smeele

1. Lancet Oncol 2004;5:582.

2. Ned Tijdschr KNO Heelk 2004;10:205-6.

Het effect van logopedische
behandeling na larynxcarci-
noom

5

Symposium 'De tracheotomie in
een nieuw perspectief'

23

NWHHT symposium
Knelpunten in de ketenzorg

29

Oratie F.J.M. Hilgers

7

Research bijeenkomst NWHHT

14

<i>Redactioneel</i>	3
<i>Het effect van logopedische behandeling na larynxcarcinoom</i>	5
<i>Oratie F.J.M. Hilgers</i>	7
<i>Research bijeenkomst NWHHT</i>	14
<i>Multicenter PET-studie</i>	19
<i>Trends in incidentie in Nederland 1989-2000</i>	21
<i>Symposium 'De tracheotomie in een nieuw perspectief'</i>	23
<i>6th International conference on head and neck cancer</i>	24
<i>46th Annual Congress of the ASTRO</i>	25
<i>EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group</i>	26
<i>NWHHT symposium Knelpunten in de ketenzorg</i>	29
<i>Vergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen</i>	30
<i>Reactie op referaat uit HHJ 31</i>	45
<i>Proefschrift van J. Buwalda</i>	46
<i>Proefschrift van D. Colnot</i>	47
<i>Proefschrift van J.P.M. Fennis</i>	48
<i>Proefschrift van R.H. Free</i>	50
<i>Proefschrift van S.D. Strackee</i>	51
<i>Proefschrift van C.P. van Wilgen</i>	53
<i>Agenda</i>	54

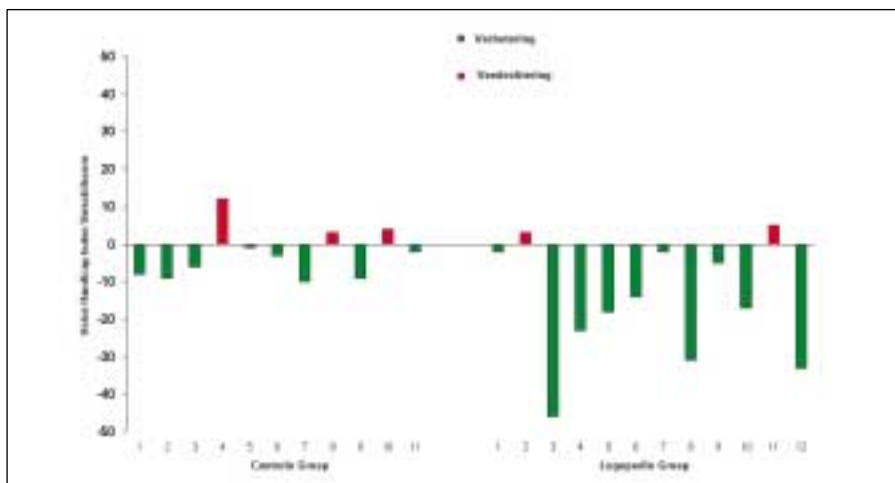


Fig. 2. Resultaten

voordien behandeld óf radiotherapeutisch (n=126) óf met endoscopische laser chirurgie (n=51). Zevenentwintig patiënten werden behandeld voor een carcinoma in situ, 70 voor een T1aN0M0, 37 voor een T1bN0M0 en 43 patiënten voor een T2N0M0 carcinoom. De screening naar een stemprobleem vond plaats aan de hand van bovenbeschreven vragenlijst gescoord op een tienpuntschaal. Een stemprobleem werd gedefinieerd als een score van vijf of lager op minstens één van de vijf vragen. Patiënten met een stemprobleem werd gevraagd deel te nemen aan de studie naar de effectiviteit van logopedie.

Gebaseerd op de vragenlijst gaven 70 van de 177 patiënten (40%) aan een stemprobleem te hebben. Van de 70 patiënten waren er 29 (41%) bereid deel te nemen aan de studie, waarbij zij gerandomiseerd verdeeld werden over een groep die logopedisch behandeld werd en een controlegroep. Geen van deze patiënten was eerder logopedisch behandeld of had een neurologische aandoening die de stem negatief zou kunnen beïnvloeden. Gedurende de studie periode vielen 6 patiënten uit: 4 patiënten werden opnieuw behandeld wegens een tumorrecidief of dysplasie, 1 patiënt kreeg een hartaanval en 1

patiënt trok zich terug uit de studie. Twaalf patiënten in de logopediegroep (mannen, gemiddeld 66 jaar; range: 52-81) en 11 patiënten in de controlegroep (mannen, gemiddeld 59 jaar; range: 40-80) kwamen voor evaluatie in aanmerking.

Methoden

Patiënten in de logopediegroep werden verwezen naar vrijgevestigde logopedisten voor maximaal 24 behandelingen. Het effect van logopedie werd bepaald aan de hand van een multidimensioneel stemscreeningsprotocol met als hoofdcriterium de Voice Handicap Index (VHI), een gevalideerde vragenlijst bestaande uit 30 vragen over stemgerelateerde aspecten in het dagelijkse leven met een minimale score van 0 punten tot een maximale score van 120 punten (≤ 10 is een normale stem). Naast de vragenlijst bestond de VHI uit akoestische (F0, % jitter, % shimmer en Noise-to-Harmonics Ratio (NHR)) en perceptuele (naïeve en expert luisteraars) analyses, videolaryngostroboscopische evaluatie, en een fonetogram. Het multidimensioneel stemonderzoek vond voor beide groepen tweemaal plaats: vóór en na behandeling (of na 3 maanden voor de patiënten die geen logopedie kregen).

Resultaten

Gemiddeld werden er 16 sessies logopedie gegeven variërend van 4 tot 24 sessies.

Na logopedie verbeterden de patiënten significant met gemiddeld 15,25 punten op de VHI in vergelijking met 2,64 punten bij de patiënten in de controlegroep (t-test, $t = -2,51$; $p = .024$) (Fig. 2.). Ook verbeterde NHR ($t = -2,80$; $p = .011$) en % jitter ($t = -2,23$; $p = .042$) significant.

Tenslotte werd er een significante afname van de krakerigheid van de stem ($t = 2,66$; $p = .015$) waargenomen door expert luisteraars. Het fonetogram, de videolaryngostroboscopische evaluatie en de perceptuele analyse door naïeve luisteraars toonden geen verbetering na logopedie.

Conclusie

Concluderend kunnen we stellen dat toepassing van de screeningsvragenlijst ten eerste is aan te bevelen in de nabehandeling van patiënten met een klein glottisch larynxcarcinoom. Gebruik op regelmatige basis (bv. na 6, 12, 24 enz. maanden) kan een stemprobleem snel en eenvoudig aantonen. Logopedische behandeling blijkt effectief voor stemproblemen na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom. Uiteraard dient de patiënt wel gemotiveerd te zijn voor deze behandeling. ■

Referentie

1. Mw.CDL van Gogh, , mw.IM Verdonck-de Leeuw, mw. BA Boon-Kamma, JA Langendijk, RNPM Rinkel, , mw.DMde Bruin, , HF Mahieu, , VUmc. Onderzoek naar het effect van logopedische behandeling bij patiënten met stemproblemen en communicatiebeperking na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom. Eindrapportage ten behoeve van VAZ en CVZ, 2004.

Van verbazing naar vanzelfsprekenheid

Prof.dr. F.J.M. Hilgers

Prof.dr. F.J.M. Hilgers, aan de Faculteit der Geesteswetenschappen van de Universiteit van Amsterdam benoemd tot gewoon hoogleraar in de Oncologie-gerelateerde stem- en spraakstoornissen, in het bijzonder die bij gelaryngectomeerden, sprak op 23 september 2004 zijn inaugurele rede met bovengenoemde titel uit. Hier volgt het wetenschappelijk deel van zijn oratie. De volledige versie, voorzien van literatuurreferenties, komt binnenkort beschikbaar op de website van de Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren NKI-AVL/AMC (www.hoofdhals-info.nl).

Mijnheer de Rector Magnificus, Geachte toehoorders,

Op 18 februari 1925 houden de hoogleraar keel-, neus- en oorheelkunde Hendrik Burger en de arts-foneticus Louise Kaiser van de Universiteit van Amsterdam voor het 'Amsterdams Genootschap ter Bevordering van de Heel- en Verloskunde' een gedenkwaardige voordracht met als titel *Spraak zonder strottenhoofd*, die zij kort daarna publiceren in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Daarin bespreken zij hun uitvoerige analyse van de opmerkelijk goede spraak van een van hun gelaryngectomeerde patiënten. Burger zegt vol verbazing tegen het eind van de lezing: "Deze merkwaardig goede spraak, tot stand gebracht door organen, die bij hun aanleg voor geheel andere functies zijn bestemd geweest, is biologisch zeker wel iets heel ongewoons." Burger legt uit dat de patiënt zich door intensieve oefeningen deze spraak zelf en zonder hulp van bijvoorbeeld een 'spraakpedagoog' eigen heeft gemaakt. Daarom vervolgt hij: "Het schitterende resultaat is te danken aan de persoonlijke geestkracht, het doorzettingsvermogen en dus ook aan de jeugd van den patiënt." Maar hij eindigt met de pessimistische opmerking: "Een stelsel voor deze oefeningen zal nimmer gevonden worden." Ik hoop u in het vervolg van mijn rede duidelijk te kunnen maken dat deze verbazing van weleer inmiddels plaats heeft gemaakt voor een grote mate van vanzelfsprekendheid, waar het gaat om het herstel van de spraak na het verwijderen van het strottenhoofd. Daarnaast zal ik ook nog kort ingaan op enkele andere aspecten van de 'Oncologie gerelateerde stem- en spraakstoornissen, in het bijzonder die bij gelaryngectomeerden', zoals de omschrijving van mijn leeropdracht luidt.

Inleiding in de effecten van hoofd-halskankerbehandeling op stem en spraak

Het deel van de oncologie, waar mijn leeropdracht mee verbonden is, omvat de kwaadaardige tumoren van het hoofd-halsgebied, waarvoor ik hier verder de term hoofd-halskanker zal gebruiken. Dit zijn alle tumoren, die kunnen ontstaan tussen de schedelbasis en de sleutelbeenderen en dan meer specifiek in de slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselweg. Met name gaat het dan om kanker in de mond-, neus- en keelholten, de speekselklieren en het strottenhoofd. Het behoeft geen betoog dat de behandeling van deze vormen van kanker al snel consequenties kan hebben voor de vitale functies van deze organen, te weten slikken, spreken en ruiken. Het effect van de behandeling is het meest opvallend bij de kwaadaardige tumoren van het strottenhoofd, ofwel de larynx. Dit geldt niet alleen voor de kleinere tumoren, die meestal succesvol kunnen

worden behandeld met bestraling of een beperkte (CO₂-laser)resectie, maar is vanzelfsprekend als het gehele orgaan verwijderd moet worden.

De volledige chirurgische verwijdering van het strottenhoofd, ofwel de totale laryngectomie, heeft een groot aantal functionele gevolgen. Niet alleen zijn de stembanden weggenomen en moet de patiënt op een andere manier geluid gaan produceren om te kunnen praten, maar worden ook andere lichaamsfuncties nadelig beïnvloed. Zo zal de patiënt moeten ademen via een tracheostoma, een permanente opening laag in de hals. Daardoor wordt de inademiingslucht niet meer in optimale conditie gebracht, hetgeen de longfunctie nadelig beïnvloedt, en is ook het ruiken een probleem. Immers, om geuren te kunnen waarnemen moet er lucht door de neus stromen en dat gebeurt niet meer.

In Nederland gaat het naar schatting om ongeveer 2500 mensen, die zonder strottenhoofd door het leven moeten,

een niet onaanzienlijke groep patiënten dus. Omdat een totale laryngectomie oncologisch reeds lang als een adequate operatie geldt en gelaryngectomeerden, zeker tegenwoordig, goede overlevingskansen hebben, is het dan ook niet verwonderlijk, dat er door de decennia heen veel aandacht is geweest voor het herstel van deze functiestoornissen.

Voor een goed begrip van de rest van mijn oratie zal ik hier in het kort uitleggen hoe de spraak kan worden hersteld na een totale laryngectomie. Voor het spreken is naar buiten stromende lucht nodig, een geluidsbron en een ruimte waarin het geluid wordt omgevormd tot verstaanbare klanken. Normaal gesproken veroorzaakt de luchtstroom bij uitademing in het strottenhoofd trillingen van het slijmvlies van de stembanden, die daarmee als geluidsbron functioneren. Het zo ontstane geluid wordt vervolgens in de mond-, neus- en keelholte, tezamen het spraakkanaal vormend, door de articu-

latie, d.w.z. door de bewegingen van de daar aanwezige spieren, in verstaanbare klanken omgezet.

Ofschoon na een totale laryngectomie het spraakkanaal niet wezenlijk is veranderd, ontbreekt uiteraard het strottenhoofd als natuurlijke geluidsbron. En omdat de verbinding tussen de luchtweg en de keel is verbroken, zijn de longen niet meer rechtstreeks beschikbaar om de noodzakelijke luchtstroom te leveren. Er moet dus niet alleen een nieuwe luchtbron, maar ook een andere geluidsbron gevonden worden.

Als mogelijke luchtbron kan in de slokdarm en/of maag ingeslikte lucht functioneren en door deze lucht naar buiten te persen blijkt het slijmvlies in de overgang van de keel naar de slokdarm in trilling te kunnen komen en zo te functioneren als geluidsbron. Met het aldus ontstane geluid kan dan via het intacte spraakkanaal verstaanbare spraak worden gevormd, de zogenaamde slokdarmspraak. Nadeel van deze methode is dat er slechts weinig lucht ter beschikking is, meestal niet meer dan ca. 80 ml, tegenover de liters lucht in de longen, die voorheen beschikbaar waren. Daardoor wordt de spraakduur, ofwel fonatietijd, kort, in de orde van grootte van 1 à 2 seconden, terwijl die normaal ruim 20 seconden bedraagt. Ook is deze techniek voor veel patiënten moeilijk aan te leren en duurt de revalidatie vaak lang.

Succespercentages in de literatuur variëren sterk, ook al door het ontbreken van goede definities voor stemkwaliteit. Niet meer dan 40 – 60% van de patiënten leert redelijk spreken en slechts een kleine 10% van hen ontwikkelt een echt goede stem.

Een ander methode is het gebruik van een toongenerator, tegenwoordig meestal een elektrisch aangedreven instrument, ook wel elektrolarynx genoemd, waarmee trillingen worden opgewekt, die via de huid naar de keel worden doorgeleid, waarna het zo ontstane geluid weer in het spraakkanaal wordt omgezet in verstaanbare

klanken. Nadeel van deze methode is dat het geluid monotoon is en een robotachtige klank heeft en bovendien altijd stemhebbend is, een term waar ik later op terugkom.

Voorvoemde beperkingen van slokdarmspraak en elektrolarynx hebben geleid tot de ontwikkeling van de zogenaamde stemprothese. Dit is een eenrichtingsklep die wordt geïmplantéerd in een speciaal daarvoor tijdens de operatie gecreëerde verbinding tussen de luchtweg en de keel, een zogenaamde tracheo-oesofageale fistel. Hierdoor kunnen de longen, net als vóór de operatie, na het afsluiten van het stoma de nieuwe geluidsbron, het slijmvlies in de keel, in trilling brengen. Zelfs indien zeer uitgebreide resecties en reconstructies van de keel noodzakelijk zijn, is deze methode goed toepasbaar gebleken, terwijl slokdarmspraak in die gevallen vrijwel nooit lukte. Het herstel gaat zo vlot, meestal ontwikkelt zich al binnen 14 dagen een bruikbare spraak, en de slagingspercentages van de stemprothesemethode zijn zo hoog, in de orde van grootte van 90%, dat deze revalidatietechniek zich tot de 'gouden standaard' ontwikkeld heeft en het herstel van de spraak na een totale laryngectomie vanzelfsprekend is geworden.

Hoewel niet het hoofdonderwerp van deze oratie wil ik ook in het kort iets zeggen over de behandeling van de tumoren in de andere genoemde hoofdhalshokalisaties. Ook die zal vaak consequenties hebben voor de functie van het aangedane orgaan. Zo zal het verlies van een deel van de tong of de keel niet alleen nadelig zijn voor de slikfunctie, maar zal door een vermindering van de beweeglijkheid en een verandering van de klankruimte ook de spraak hoorbaar beïnvloed worden. Bestraling van een tumor leidt in het algemeen tot minder anatomische veranderingen dan chirurgie, maar de littekenvorming en de vaak nog onvermijdelijke vermindering van de speekselvorming hebben eveneens een nadelige invloed op de functie

van het behandelde orgaan. Veel bestraalde patiënten moeten permanent leven met dit ongemak, dat ook hun communicatie en slikvermogen nadelig beïnvloed. Omdat behandeling van hoofdhalshokanker relatief succesvol is, moet sterk met deze functionele gevolgen rekening worden gehouden en is het zaak het wetenschappelijk onderzoek daaromtrent te stimuleren en uit te breiden. Dit is belangrijk, omdat door de recente groei van het aantal behandelingen door middel van een combinatie van chemo- en radiotherapie en de daarmee bereikte betere locoregionale controle, het aantal 'revalidatiebehoeftige' patiënten duidelijk toeneemt. Ik kom hier later nog op terug.

Geschiedenis van de totale laryngectomie in Nederland

Graag wil ik nu eerst verder ingaan op de reeds genoemde voordracht *Spraak zonder strottenhoofd* van Burger en Kaiser uit 1925, vooral ook omdat hiermee duidelijk wordt dat het onderzoek over dit onderwerp sterke historische wortels heeft binnen onze universiteit. Hendrik Burger was in zijn tijd een vooraanstaand arts in de Amsterdamse academische wereld en ook landelijk gezien zeer bekend als auteur van enkele leerboeken op keel-, neus- en oorheelkundig gebied.

Zijn medeauteur, de arts-fonetikus Louise Kaiser, was in 1925 nog verbonden aan de afdeling Fysiologie van de Universiteit van Amsterdam. Zij startte in 1922 met een opleiding praktische fonetiek, werd in 1926 benoemd tot lector in de Experimentele Fonetiek en was de grondlegger van het Fonetisch Instituut, dat in 1933 zijn poorten opende.

In de genoemde voordracht en publicatie, waarvan ook een uitvoerige Engelse versie bestaat, wordt door Burger en Kaiser een gelaryngectomeerde patiënt beschreven die een opmerkelijke goede spraak ontwikkelde ondanks een zeer gecompliceerde ziektegeschiedenis. Deze patiënt, een jour-

nalist, werd op 36 jarige leeftijd tussen eind 1921 en juni 1922 eerst bestraald, vervolgens door Burger geopereerd, daarna weer bestraald en tenslotte door de hoogleraar chirurgie van het Binnengasthuis, Doorenbos, vanwege een ernstige benauwdheid 'in overgrote haast' gelaryngectomeerd. Het postoperatieve beloop was nogal moeizaam gezien het feit, en ik citeer 'dat een groot defect in den pharynx en een deel van de uitwendige wond door plastieken zijn gesloten, waarvoor groote lappen uit de huid van den hals zijn gebruikt en dat een hierdoor ontstaan wondvlak wederom door een transplantaat uit de huid van de dij is gesloten'. (einde citaat)

Het vervolg van het verhaal is zeer illustratief voor de verbazing over het herstel van de patiënt en Burger schrijft: 'Het bij dezen patiënt bereikte welslagen is niet alleen volledig geweest, in zooverre hij van zijn kwaadaardige nieuwvorming blijvend is genezen (de operatie is thans reeds drie jaar geleden), maar evenzeer uit een oogpunt van spraak. Men geve zich rekenschap van het feit, dat de luchtpijp van den patiënt aan den hals uitmondt en dat er geen verbinding hoegenaamd bestaat van luchtpijp met pharynx of mond. Van de drie elementen, waaruit de uitwendige spraak is opgebouwd, de long met luchtpijp als blaasbalgtoestel, het strottenhoofd als orgaan van toongeving en het articulatieapparaat, heeft deze persoon alleen het laatste tot zijn beschikking, en toch kan hij duidelijk en met klank spreken! Zijn stem is wat onzuiver, den eenen keer meer dan den anderen; soms is zij merkwaardig helder. Ook is zij volstrekt niet eentonig; hij spreekt onmiskenbaar met stembuiging en hij is in een groote zaal uitstekend verstaanbaar. Hij is sportverslaggever en is den geheelen dag in de weer. Hij telephoneert met Berlijn en München; hij telephoneert de uitslagen van wedstrijden, waar het op cijfers aankomt en wordt nooit misverstaan. Alles saamgenomen gedraagt patiënt zich als een

volkomen normaal mensch. Hij ziet er gezond en opgewekt uit. Zijn luchtpijpmond is verborgen onder zijn boord met das en befje. Een oningewijde zal zijn eenigszins rauwe stem en ietwat vreemde wijze van praten opmerken; maar zeker niet hem verdenken van beroofd te zijn van zijn strottenhoofd.' (einde citaat)

Uit een röntgenanalyse bleek dat de patiënt sprak door middel van het leegpersen van een fors luchtreservoir in de maag. Hij 'vulde' dit reservoir door diepe inademing, waardoor een vacuüm in de slokdarm ontstond en waardoor via de mond en/of neus lucht werd aangezogen richting maag. Deze nu ongebruikelijke methode was de reden dat hij een forse hoeveelheid lucht ter beschikking had en tot acht syllaben achter elkaar kon produceren. Louise Kaiser beschreef vervolgens het fonetisch onderzoek. De toonhoogte bleek te variëren van 81-162 Hz tijdens het spreken en van 86 tot 172 Hz tijdens het zingen en patiënt had een stemomvang van twee octaven.

Het historische belang van dit onderzoek is dat Burger en Kaiser met gedegen klinisch en fonetisch onderzoek het mechanisme van de 'maag-slokdarmspraak', zoals zij dit noemden, hebben uitgezocht. Zij toonden waarschijnlijk als eersten aan dat een luchtreservoir in de maag als de nieuwe 'blaasbalg' functioneert en dat het in trilling gebrachte slijmvlies in de keel-slokdarm overgang de nieuwe geluidsbron vormt. Bovenstaande beschrijvingen maken u ongetwijfeld nieuwsgierig naar dit blijkbaar verbazingwekkend goede stemgeluid. Het doet mij genoegen u te kunnen melden dat er opnamen van de stem van deze patiënt bewaard zijn gebleven. Deze geluidsfragmenten, die uniek en van historische waarde zijn, zijn destijds vastgelegd op een wasrol, gedateerd op 18 februari 1925, de dag van de besproken voordracht. De opnamen zijn al die tijd bewaard gebleven in het Fonetisch Instituut en recent in het Meertens Instituut met behulp van een

daarvoor speciaal gebouwde optische wasrollezer afgespeeld en gedigitaliseerd. Mede dankzij de hulp van Tom Wempe en het spraakanalyseprogramma Praat van het Fonetisch Instituut kan ik u nu deze stem laten horen.

Sinds deze eerste beschrijving van de spraak na totale laryngectomie is er in Nederland steeds een grote academische belangstelling geweest voor de gevolgen van dit type operatie. Het eerste proefschrift betrof een bewerking van de resultaten van deze operatieve behandeling, waarop de chirurg Lubbers in 1937 aan deze universiteit promoveerde. Lubbers beschreef 35 patiënten, die in een periode van iets meer dan 20 jaar waren geopereerd door de hierboven al genoemde professor Doorenbos. Eén van de lange overlevers, patiënt nummer 15 in het proefschrift, was de door Burger en Kaiser beschreven journalist, die in 1936 nog steeds recidiefvrij in leven was en normaal zijn werk deed. Overigens waren de oncologische resultaten mager: slechts 20% van de patiënten overleefde meer dan 3 jaar. In 1951 verscheen het tweede proefschrift over de behandeling van kanker van het strottenhoofd van de hand van Meijer, die aan deze universiteit promoveerde bij Jongkees. Meijer bewerkte de gegevens van 224 larynxcarcinoompatiënten, die tussen 1923 en 1948 in het Antoni van Leeuwenhoekhuis waren behandeld. In die periode bleek radiotherapie de belangrijkste behandelmethode te zijn geworden, vaak in combinatie met een beperkte operatieve ingreep en vormden totale laryngectomieën slechts 10% van zijn serie. De behandelresultaten waren inmiddels wel wat verbeterd met een 3 en 5-jaars overleving van 36 en 33%. In dit proefschrift was er verder overigens weinig aandacht voor de functionele gevolgen van de totale laryngectomie en vinden we weinig terug over de ontwikkelingen in de revalidatie, die er in die tijd wel degelijk waren.

Daarvoor kunnen we wel terecht bij de publicaties van mevrouw Molenaar-Bijl, die in 1934 een polikliniek voor spraak- en stemstoornissen in de universitaire Keel Neus en Oor-kliniek in Groningen opende en beschouwd kan worden als de grondlegger van de klinische logopedie in Nederland. Dankzij haar werk, waarmee zij Burgers pessimisme uit 1925 weerlegde, heeft de slokdarmspraak met behulp van de injectiemethode, ook wel de Hollandse methode genoemd, zich kunnen ontwikkelen tot een wereldstandaard. In 1951 en 1953 verschenen er een aantal publicaties van haar hand, waarin de door haar ontwikkelde slokdarmspraaktechniek werd beschreven. Zij baseerde haar inzichten op de resultaten bij 36 patiënten. Hierbij is vooral een van hen, ds. Winter, door zijn persoonlijke inzet om de onderliggende mechanismen te doorgronden, van betekenis geweest. Ds. Winter is ook van betekenis, omdat hij samen met de keel-, neus- en oorarts Damsté in 1964 de Nederlands Stichting voor Gelaryngectomeerden oprichtte, vooral met het doel om gestructureerd lotgenotencontact mogelijk te maken. De samenwerking met Damsté lag voor de hand gezien het feit dat deze in 1958 gepromoveerd was aan de Groningse universiteit op een proefschrift over slokdarmspraak. Damsté deed drukregistraties in de slokdarm en keel tijdens het spreken en maakte röntgenopnames van de mond, keel en slokdarm. Hierdoor werd duidelijk dat een goede slokdarmspreker volgens de methode van mevrouw Molenaar-Bijl, de lucht in de slokdarm injecteerde door een achterwaartse beweging van de tong met tegelijkertijd het afsluiten van de neusholte door het zachte gehemelte en het ontspannen van de slokdarmmond. Daarna werd de lucht uitgedreven uit de slokdarm en ontstond geluid door het trillen van het slijmvlies in wat hij de pseudoglottis noemde, die ook op grond van zijn röntgenonderzoek in of vlak boven de oesofagusmond gelokaliseerd bleek te zijn. Hiermee was de

empirische methode van mevrouw Molenaar-Bijl fysiologisch en anatomisch onderbouwd.

Na het proefschrift van Damsté, het derde in de 'reeks' dus, kwamen er nog 18 proefschriften tot stand, waarin de totale laryngectomie en de revalidatie van de gevolgen daarvan het hoofdthema vormen, dan wel een belangrijk onderdeel uitmaken, maar omwille van de tijd kan ik die niet nader bespreken. Het valt op dat dit onderzoek sinds 1995 in een stroomversnelling is gekomen, getuige het feit dat 12 van de in totaal 21 proefschriften in de laatste 9 jaar zijn verschenen.

Bovenstaand uitvoerig historische overzicht, dat overigens niet de pretentie heeft volledig te zijn maar naar mijn mening in elk geval de belangrijkste ontwikkelingen in Nederland belicht, maakt duidelijk dat ons land een aanzienlijke bijdrage heeft geleverd aan de ontwikkeling van de revalidatie, meer in het bijzonder van de spraakrevalidatie, na totale laryngectomie. Dat Nederland een voortrekkersrol speelt in dit vakgebied komt mede door een intensieve multidisciplinaire samenwerking tussen alle bij de zorg voor gelaryngectomeerde patiënten betrokken hulpverleners. Mede door de centralisatie van de hoofd-halskankerbehandeling in de universiteitsklinieken en de korte lijnen tussen de artsen en paramedische hulpverleners heeft Nederland deze grote traditie kunnen opbouwen. Omdat in alle klinieken ook de noodzakelijke revalidatie van de eigen patiënten wordt verzorgd, worden artsen nadrukkelijker geconfronteerd met de gevolgen van de operatie dan in landen, waar patiënten na hun chirurgische behandeling naar revalidatie-oorden worden gestuurd. Deze Nederlandse infrastructuur is mijns inziens een belangrijke reden geweest, waarom er zo naarstig is gespeurd naar oplossingen en verbeteringen, die er anders wellicht niet of later zouden zijn gekomen. Een laatste voorbeeld van de goede

samenwerking in Nederland tussen de multidisciplinaire hoofd-halstumorwerkgroepen is het consensusrapport van de Nederlands Werkgroep Hoofd-HalsTumoren (NWHHT) over het larynxcarcinoom uit 1999. De daarin tot stand gekomen aanbevelingen over de aanpak van deze vorm van hoofdhalstkanker en de revalidatie na totale laryngectomie is ook internationaal in het oog springend, met in totaal 33 diagnostische en therapeutische adviezen, waarvan er 9 betrekking hebben op de zorg en nazorg voor gelaryngectomeerden.

Eigen historie en onderzoek

Toen ik door een samenloop van omstandigheden in 1977 in het laatste jaar van mijn opleiding tot keel-, neus- en oorarts door mijn opleider Jongkees naar het Nederlands Kanker Instituut werd gestuurd om daar de hoofdhalsoncologie te helpen continueren, kon ik nauwelijks bevroeden, dat dat mijn laatste 'carrière move' zou zijn. Nu kende ik het NKI-AVL goed, omdat ik daar vóór mijn kno-opleiding al arts-assistent was geweest en daar en in het virologisch laboratorium van de Universiteit van Amsterdam gewerkt had aan mijn proefschrift over de relatie tussen herpesvirussen en kanker, waarop ik in 1976 was gepromoveerd bij de onlangs op 91 jarige leeftijd overleden professor Dekking, beter bekend onder zijn schrijverspseudoniem Yvo Pannekoek, en bij mijn broer Jo, destijds een van de eminente wetenschappers in het NKI-AVL. Maar mijn klinisch-oncologische ervaring was toch niet van dien aard dat ik 'klaar' was voor het 'grote oncologische werk'. Toch was mijn start in 'het Antoni' betrekkelijk probleemloos, omdat ook toen al multidisciplinair werken de kern van het klinisch bedrijf was. Het was dus ook vanzelfsprekend dat de chirurgisch en oncologisch ervaren collegae, met name Wim Horrée, Emil van Slooten, Sally van Coevorden, en Joop van Dongen mij in korte tijd het noodzakelijke oncologisch denken en opereren bijbrachten, waar-

voor ik hen nog steeds zeer erkentelijk ben.

Al vroeg tijdens mijn verblijf in het NKI raakte ik geboeid door het probleem van de spraakrevalidatie na een totale laryngectomie. Nu hadden wij in die tijd een bijzondere patiëntenvoorlichter in de heer Montesini, die anders dan zijn naam doet vermoeden, een Amsterdammer was van geboorte. Met een onvervalst Amsterdams accent kwam hij de patiënten voorlichten over de gevolgen voor de stem en over andere nadelige consequenties voor het dagelijks leven, die een totale laryngectomie met zich meebrengt. Er was slechts een klein probleem: de heer Montesini had een zo uitzonderlijk goede slokdarmspraak, dat wij na afloop van zijn gesprek met de patiënt altijd het optimisme van de betrokkenen, patiënt en familie, enigszins moesten temperen. Immers, in die tijd lukte het slechts 40-60% van de patiënten om redelijk te leren spreken, en maar amper 10% echt goed en vloeiend zoals de heer Montesini. En dat ondanks de grote inzet van onze toenmalige logopediste Benita Scholtens. Dit 'Montesini-probleem' was destijds dan ook een extra drijfveer om te zoeken naar betere mogelijkheden om de spraak na een totale laryngectomie te revalideren.

In 1979 diende zich een veelbelovende chirurgische methode aan, ontwikkeld door de Italiaanse chirurg Staffieri. Daarbij werd na het verwijderen van het strottenhoofd tussen de luchtpijp en de slokdarm een verbinding gecreëerd, die idealiter wel de lucht vanuit de longen doorliet naar de keel, maar die tijdens slikken gesloten zou blijven om binnendringen van vocht en voedsel in de longen, 'aspireren' genoemd, te voorkomen. Zo kon de patiënt weer net als bij gewone spraak met de uitademingslucht spreken, zij het nu door het slijmvlies in de keel in trilling te brengen om geluid te produceren. De resultaten wat de spraak betreft overtroffen onze verwachtingen ruimschoots. Vrijwel alle

patiënten leerden spreken met een stemkwaliteit, die wij tot dan toe niet voor mogelijk hadden gehouden. Echter, als patiënten goed spraken, bleek de fistel vaak zo ruim dat zij aspireerden, en als zij niet aspireerden, hadden ze een veel matiger stem. Deze complicatie werd kort daarna ook door anderen beschreven, waardoor deze aanvankelijk veelbelovende techniek binnen enkele jaren in onbruik raakte.

In 1980 hoorde ik op een congres in de VS een voordracht van de Amerikaanse keel-, neus- en oorarts Mark Singer. Hij meldde de eerste resultaten van een door hem en de logopedist Blom ontwikkelde chirurgisch-prothetische spraakrevalidatie methode, waarbij een siliconenrubberen stemprothese in een simpel gepuncteerde tracheo-oesofageale fistel gebruikt werd. Deze prothetische methode leverde een even goede stem op als die na de door hem toegepaste Amatsu operatie, die vergelijkbaar is met de Staffieri techniek, maar dan zonder aspiratie problemen. In feite, zo vertelde hij mij later, ontwikkelden zij die prothese aanvankelijk dan ook om de lekkende Amatsu fistels te 'redden'. De voordracht van Mark Singer was voor mij zo'n eye-opener, dat ik mijn reis-schema acuut veranderde en gebruikmaakte van zijn aanbod om bij hem in Indianapolis langs te komen en zelf de resultaten te bekijken en te beluisteren. Deze omweg naar Indianapolis is voor de ontwikkeling van de spraakrevalidatie in het NKI belangrijk geweest, ook al omdat wij met de eerste protheses, die ik van Mark Singer meekreeg, de aspiratieproblemen van onze 'Staffieri-patiënten' konden verhelpen.

In de KNO-kliniek van de Rijksuniversiteit Groningen werd ongeveer in diezelfde tijd ook een stemprothese ontwikkeld, aanvankelijk eveneens om de problemen met de ook door hen toegepaste chirurgische techniek volgens Staffieri op te lossen. Deze prothese had voor ons gevoel betere eigenschappen dan de toenmalige

Amerikaanse stemprothese en daarom stapten wij al eind 1980 over op de Groninger stemprothese. Deze had in tegenstelling tot de Singer-Blom prothese ook het voordeel dat zij, zoals door onze Groningse collegae als eersten werd aangetoond, tijdens de operatie kon worden geïmplant. Dat maakte het mogelijk de spraakrevalidatie direct na het voltooien van de wondgenezing te laten beginnen, dus vaak al na circa 10 dagen. Bovendien was de fixatie van de prothese in de fistel veel beter, waardoor er in de praktijk van alle dag minder zorgen en problemen voor de patiënt en de hulpverleners waren.

Gebaseerd op de gunstige resultaten, die wij en anderen met de Groninger prothese behaalden, ontwikkelden zich bij ons in het NKI-AVL eind jaren tachtig enkele ideeën voor een verdere technologische verbetering van de spraakrevalidatie. Mede op ons initiatief kwamen een aantal industriële projecten op gang, die tot een reeks van interessante ontwikkelingen hebben geleid. Zonder iemand te kort te willen doen moet ik daarbij vooral Jan-Ove Persson noemen en bedanken als meest betrokken en innovatieve research ingenieur. Hij staat aan de basis van het sinds 1988 ontwikkelde Provox spraakrevalidatiesysteem, aan de verfijning waarvan wij nog steeds werken. Mede dankzij een aantal derdegeldstroom projecten, die wij in het NKI hebben kunnen uitvoeren, hebben wij als instituut een wezenlijke bijdrage kunnen leveren aan de uitbreiding van de revalidatiemogelijkheden voor gelaryngectomeerde patiënten.

In relatie tot de stemproblematiek is het hier ook relevant iets te zeggen over het klinisch wetenschappelijke onderzoek rond de longproblematiek van gelaryngectomeerden. De ontwikkeling van speciale warmte- en vochtwisselende filters, meestal HME genoemd als afkorting van de Engelse term Heat and Moisture Exchanger, recent gevolgd

door een versie met een automatische spreekklep, is hierbij van groot belang gebleken. Een centrale rol in dit onderzoek speelde en speelt nog steeds Annemieke Ackerstaff, die haar werkzaamheden binnen onze afdeling begon als student op zoek naar een afstudeerproject over een 'compliance onderwerp'. Zij heeft zich ontwikkeld tot de centrale figuur in onze research op revalidatie- en kwaliteit-van-levengebied, zonder wie veel van ons klinisch wetenschappelijke werk niet zo voortvarend zou zijn uitgevoerd en afgerond. Deze warmte- en vochtwisselaars worden voor het stoma gedragen om de inademiingslucht op te warmen, te bevochtigen en te filteren, waardoor de verloren gegane neusfuncties ten dele worden gecompenseerd. Langjarig klinisch onderzoek, dat wij deels in samenwerking met de hoofdhals-werkgroep in Rotterdam uitvoerden en dat is uitgemond in het proefschrift van Annemieke Ackerstaff in 1995, heeft aangetoond dat het consequent gebruiken van deze hulpmiddelen een significant gunstige invloed heeft op de conditie en het welbevinden van de patiënt. Niet alleen verminderen de na de totale laryngectomie onvermijdelijke luchtwegproblemen, maar ook verbeteren allerlei daarmee samenhangende kwaliteit-van-leven aspecten, zoals vermoeidheid, slaap, angst en depressie, en nemen de sociale contacten weer toe. Tevens bleek in alle studies dat de afname van de longklachten leidde tot een significante verbetering van de stemkwaliteit. Deze laatste bevinding brengt ons weer bij het onderzoek naar stem- en spraak-kwaliteit en dus bij het Fonetisch Instituut. In 1995 startten wij vanuit onze beide instituten, gebaseerd op eerdere goede ervaringen, waarover later meer, met een studie naar aspecten van de spraak-kwaliteit bij gelaryngectomeerden. Ook dit onderzoek begon als een afstudeeronderzoek en -scriptie en wel door de logopediste en student fonetiek aan de Universiteit van Amsterdam, Corina van As. Naast haar logopediewerk in het

NKI-AVL werkte zij na haar afstuderen vanaf 1996 mede onder begeleiding van Florian van Beinum en Louis Pols van het Fonetisch Instituut verder aan dit onderwerp, waarop zij in 2001 promoveerde. Mede dankzij een halve promotiebeurs verstrekt door professor Lou Boves uit Nijmegen. Perceptief en akoestisch onderzoek van de stem werd gecombineerd met beeldvormend onderzoek van de stembron, te weten videoröntgenonderzoek en digitale hoge-snelheidsendoscopie. Dit onderzoek heeft het inzicht in de anatomische en functionele eigenschappen van de nieuwe stembron, die de kwaliteit van het stemgeluid bepalen, aanzienlijk vergroot.

Hoewel niet direct een onderwerp voor deze oratie is een overzicht van het klinisch wetenschappelijk onderzoek aangaande de revalidatie na een laryngectomie niet volledig zonder een enkel woord te wijden aan de revalidatie van het reukvermogen, in het begin al even genoemd als een van de onaangename consequenties van deze operatie. Ook dit is weer een aardig voorbeeld van wat multidisciplinair onderzoek vermag. In samenwerking met Frits van Dam, hoogleraar aan de faculteit psychologie van de Universiteit van Amsterdam en psychosociaal onderzoeker in het NKI, een viertal van zijn studenten en onze logopedisten, konden wij een nieuwe revalidatiemethode ontwikkelen, die in belangrijke mate het verlies van het reukvermogen kan herstellen. Door de mond als vacuümpomp te gebruiken blijken veel patiënten een voldoende luchtstroom in de neus te kunnen opwekken om weer bewust te kunnen ruiken. Ook dit betekent, net als de revalidatie van de spraak- en de luchtweg-problemen, een belangrijke verbetering van de kwaliteit van leven voor onze patiënten.

Niet Laryngectomie-gerelateerd onderzoek

Zoals in het begin van mijn oratie al genoemd kan hoofdhalskanker ook met

alleen bestraling succesvol behandeld worden, maar ook dan moet rekening worden gehouden met ongewenste neveneffecten. Een voorbeeld van onderzoek op dit terrein uit onze beide instituten vormt het werk van Irma Verdonck-de Leeuw, waarop zij in 1998 promoveerde aan deze universiteit. Zij deed onderzoek naar de invloed van radiotherapie op de stem bij het T1 larynxcarcinoom. Dit onderzoek was geïnitieerd door onze helaas veel te vroeg overleden hoofd-halsradiotherapeute Gertrude Baris om na te gaan of met een lagere dosis bestraling met gelijkblijven van de curatiecijfers de stemkwaliteit beter zou worden. Anders dan wij dachten bleek dat na radiotherapie slechts 55% van de patiënten een normale stem terugkrijgt, terwijl de rest een afwijkende stem overhoudt. Het stemresultaat wordt vooral bepaald door de leeftijd, de uitgebreidheid van de biopsie en het al of niet stoppen met roken. Dit onderzoek is een goed voorbeeld van het soort studies, waaraan steeds meer behoefte zal zijn om de gevolgen van ons medisch handelen voor het functioneren van de patiënt in kaart te brengen en zo mogelijk handvatten te bieden voor de verbetering daarvan.

Huidig onderzoek

Op dit moment lopen er een drietal promotieonderzoeken over laryngectomie aspecten. Zo legt Bas Op de Coul de laatste hand aan zijn proefschrift over de langetermijnresultaten van spraakrevalidatie in het NKI, enkele diagnostische en therapeutische aspecten van hypertone spraak, en een 'multicenter' onderzoek naar de al eerder genoemde nieuwe automatische spreekklep, die het de patiënt mogelijk maakt te spreken zonder met een vinger het stoma af te sluiten.

Karel Zuur is bezig met een onderzoek waarin we de pathofysiologie van de luchtwegen beter in kaart willen brengen. Met name wordt gekeken naar de fysiologische effecten van de eerder

genoemde warmte- en vochtwisselende filters. Dit project wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdelingen Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Longziekten van het AMC en wordt financieel mogelijk gemaakt door de Stichting Het Michiel Keizerfonds, dat gelieerd is aan de al eerder genoemde patiëntenvereniging de Nederlandse Stichting voor Gelaryngectomeerden, waarvoor ik mijn welgemeende dank wil uitspreken. Petra Jongmans doet onderzoek naar de factoren die de verstaanbaarheid van de spraak bij gelaryngectomeerden bepalen. De technieken, die blijkens het onderzoek van Corina van As geschikt zijn om de anatomie en fysiologie van de nieuwe stembron te bestuderen, te weten videoröntgenonderzoek en digitale hoge-snelheidsendoscopie, worden ook hierbij gecombineerd met perceptief en akoestisch onderzoek. Bij het akoestische onderzoek wordt ook weer het programma PRAAT gebruikt, dat in het Fonetisch Instituut zelf is ontwikkeld door Paul Boersma en David Weenink. Dit programma blijkt beter toepasbaar voor ons soort onderzoek dan een vaak gebruikt commercieel programma. De analyse van de als afwijkend te kwalificeren gelaryngectomeerde stemmen vergt een 'flexibel' programma en dat blijkt PRAAT in voldoende mate te zijn. In het project van Petra Jongmans zal met name gekeken worden naar het vermogen van de patiënt om een onderscheid te maken tussen stemhebbende en stemloze klanken. Bij normale spraak trillen de stembanden bij het produceren van stemhebbende klanken, terwijl ze dit bij stemloze klanken niet doen. Stemhebbende klanken zijn alle klinkers en bijvoorbeeld de medeklinkers /b/ en /z/. Stemloze medeklinkers zijn bijvoorbeeld de /p/ en de /s/. Het is voor de hand liggend dat het goed kunnen produceren van stemhebbende en stemloze klanken van groot belang is. Het maakt immers voor de spraakverstaanbaarheid heel wat uit of iemand zegt dat hij net met veel smaak een peer of een beer gegeten heeft. Nu zal het uit het

zinsverband vaak wel duidelijk zijn wat de betrokkene bedoelt, maar toch zijn er veel voorbeelden in de dagelijkse praktijk, waarbij een verkeerd verstaan woord onaangenaam kan zijn. Het is de vraag of patiënten na een laryngectomie altijd goed in staat zijn dit stemhebbende-stemloze onderscheid te maken en, als ze dit al kunnen, wat het mechanisme is dat dit mogelijk maakt. Immers, zij hebben geen stembanden meer, die anatomisch gezien de mogelijkheid hebben om al of niet te trillen. Ook moet verder onderzoek duidelijk maken of de stemvorming bij gelaryngectomeerden voornamelijk aërodynamisch of meer myoelastisch van aard is, d.w.z. of de luchtstroom vanuit de longen of de activiteit van de bij de stemvorming betrokken spieren de belangrijkste factor is in dit proces. Voorts zal er meer aandacht besteed moeten worden aan de invloed van de mogelijke wijzigingen in intonatie, spreektempo en andere prosodische kenmerken op de spraakverstaanbaarheid bij gelaryngectomeerden. Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is deze spraakverstaanbaarheid door medische of logopedische interventies verder te verbeteren. Dit project wordt mogelijk gemaakt door de financiële steun van het Breuning ten Cate Fonds, waarvoor ik eveneens mijn welgemeende dank wil uitspreken.

Van verbazing naar vanzelfsprekendheid

Ik hoop dat uit het voorgaande de titel van mijn oratie *Van verbazing naar vanzelfsprekendheid* duidelijk is geworden. Met name de ontwikkelingen in de laatste 25 jaar hebben er toe geleid dat circa 90% van de patiënten gerevalideerd kan worden, zowel als er gekeken wordt naar de langetermijnsresultaten, als ook in termen van het percentage bruikbare spraak. Met recht kan gesteld worden dat de verbazing van Burger en Kaiser plaats heeft gemaakt voor een grote mate van vanzelfsprekendheid, iets wat nog toepasselijker wordt als patiënten er ook

in slagen te spreken met behulp van een automatische klep, zodat beide handen beschikbaar blijven voor de dagelijkse activiteiten, en patiënten niet meer voortdurend naar hun handicap hoeven te wijzen.

Toekomstplannen

Ondanks veelbelovende ontwikkelingen in orgaansparende behandelmethoden, met name door de combinatie van chemo- en radiotherapie, is juist bij een kwetsbaar orgaan als de larynx te verwachten, dat wij nog vaak tot een totale laryngectomie zullen moeten overgaan. Dit kan zijn om een te ver voortgeschreden of recidiverend tumorproces onder controle te krijgen, dan wel om een door de behandeling afunctioneel geworden orgaan alsnog te verwijderen. Daarom zal er nog lang 'revalidatieonderzoek' en onderzoek gericht op een verdere verbetering van de kwaliteit van leven van hoofd-halskanker patiënten nodig zijn. De al eerder genoemde situatie van revalidatie 'in eigen huis' levert voldoende kritische massa op in het NKI-AVL en het AMC om samen met het Fonetisch Instituut zinvol fonetisch en revalidatieonderzoek te blijven doen. De samenwerking met andere universitaire instellingen kan goed genoemd worden, hetgeen ook moge blijken uit de succesvolle 'multicenter' studies die in het verleden zijn uitgevoerd en uit de NWHHT-projecten, die merendeels een grote output hebben gehad. Binnen Nederland zijn bovendien de aandachtsgebieden van de instituten complementair genoeg om zonder gevoel van concurrentie met elkaar te kunnen samenwerken. Maar naast het hier uitgebreid besproken onderzoek bij gelaryngectomeerden, verdient ook ander aan hoofd-halskanker gerelateerd functioneel onderzoek meer aandacht, waarvan het al gememoreerde onderzoek bij bestraalde larynxcarcinoom patiënten een voorbeeld is.

Ik heb gezegd. ■

2e Vergadering NWHHT Research Group. VU medisch centrum, Amsterdam, 24 september 2004

Prof.dr. J.A. Langendijk, Groningen

De NWHHT Research Group werd in februari 2004 opgericht met als doel het elkaar informeren over (1) de actuele stand van zaken betreffende de lopende multicentrische studies, (2) nieuwe studie voorstellen en (3) lopende lokale onderzoeksprojecten.

LOPENDE STUDIES

ARCON-studie

(J.A.H.M. Kaanders, Nijmegen)

Studieontwerp: Prospectief-gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen geaccelereerde radiotherapie alléén (68 Gy in 5,5 week) versus geaccelereerde radiotherapie (64 Gy in 5.5 week) met carbogeen en nicotinamide (ARCON) bij patiënten met een larynxcarcinoom.

Bijzonderheden: De inclusie van patiënten verloopt redelijk en stabiel, ongeveer 70 per jaar. Het aantal te includeren patiënten is bijna over de helft. Aan deze studie is een translatoire studie gekoppeld (VAMP-studie), waarbij gekeken wordt naar de prognostische waarde van hypoxie-markers in tumorweefsel en of deze kunnen voorspellen of deze markers behulpzaam kunnen zijn bij de selectie van patiënten voor ARCON.

RADPLAT-studie

(C. Rasch, NKI/AvL, Amsterdam)

Studieontwerp: Prospectief-gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen radiotherapie (70 Gy in 7 weken) + concomitante intraveneuze chemotherapie (cisplatinum 100 mg/m² in week 1, 4 en 7) versus radiotherapie (70 Gy in 7 weken) + concomitante intra-arteriële chemotherapie (cisplatinum 150 mg/m² in week 1,2,3 en 4) bij patiënten met een inoperabel plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx of de hypofarynx.

Bijzonderheden: De studie loopt goed

en de verwachting is dat de studie aan het eind van dit jaar kan worden gesloten wegens het behalen van het benodigde aantal patiënten. Er zijn voorbereidingen gaande voor een fase II studie waarbij geaccelereerde radiotherapie zal worden gecombineerd met intra-arteriële chemotherapie. Deze studie zal bij de volgende meeting worden besproken.

POPART-studie

(J.A. Langendijk, Amsterdam)

Studieontwerp: Prospectief-gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen conventionele postoperatieve radiotherapie (66 Gy in 7 weken) en geaccelereerde postoperatieve radiotherapie (66 Gy in 5 weken) bij patiënten met een primair chirurgisch behandeld plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx én die een hoog risico hebben op een locoregionaal recidief.

Bijzonderheden: De inclusie van patiënten in deze studie loopt achter bij de verwachting. Per maand worden ongeveer 4-5 patiënten geïncludeerd. Recent zijn een tweetal prospectieve gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin postoperatieve radiotherapie alleen werd vergeleken met postoperatieve radiotherapie in combinatie met concomitante chemotherapie. Beide studies lieten een verbetering zien van de locoregionale tumorcontrole en in één van de studies werd ook een overlevingsvoordeel gevonden. De acute toxiciteit in de arm met concomitante chemoradiatie was significant

hoger. Het grootste probleem in de interpretatie van deze studies is dat de geïncludeerde patiënten zeer divers zijn en dat het vooralsnog niet geheel duidelijk is welke patiënten echt voordeel hebben van de toevoeging van chemotherapie. De conclusie was dan ook dat er op grond van de uitkomsten van deze studies geen reden is het standaardbeleid te wijzigen en de studie af te breken.

VOORSTELLEN

PARTIR-studie

(C.H.J. Terhaard, Utrecht)

Studieontwerp: Dit voorstel betreft een prospectievegerandomiseerde studie, waarbij gerandomiseerd moet worden tussen conventionele postoperatieve radiotherapie (56 Gy in 6 weken) en geaccelereerde postoperatieve radiotherapie (56 Gy in 4 weken) bij patiënten met een primair chirurgisch behandeld plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx én die een intermediair risico hebben op een locoregionaal recidief.

Bijzonderheden: De centra is gevraagd aan te geven of zij willen meedoen en hoeveel patiënten zij op jaar basis denken te kunnen includeren. De indruk bestaat dat op grond van het aantal te includeren patiënten deze studie in Nederland alleen niet haalbaar is. Er zal gekeken worden in hoeverre andere studiegroepen in Europa belangstelling hebben om aan deze studie mee te doen, b.v. Denemarken (DAHANCA).

NIEUWE VOORSTELLEN

Hyperbare zuurstofbehandeling bij radiotherapie-geïnduceerde complicaties

(C. Rasch, NKI/AvL, Amsterdam)

In Nederland is het gebruikelijk patiënten met ernstige door radiotherapie geïnduceerde complicaties te behandelen met hyperbare zuurstof. De waarde daarvan is echter nog nooit uitgezocht in een vergelijkende studie. Er wordt een voorstel gedaan om patiënten met dit soort pathologie te randomiseren tussen een conservatief beleid en hyperbare zuurstofbehandeling. Grootste bezwaar van deze opzet is dat patiënten met ernstige complicaties een effectief geachte behandeling wordt onthouden. De indieners van het voorstel zullen verder nadenken over een eventueel ander voorstel.

De waarde van postoperatieve radiotherapie bij melanomen in het hoofd-halsgebied (C. Rasch, NKI/AvL, Amsterdam) De waarde van postoperatieve radiotherapie bij melanomen in het hoofd-halsgebied wordt met name gesuggereerd in retrospectieve studies maar is nog nooit bevestigd in een prospectief gerandomiseerde studie. Voorgesteld wordt hiervoor en gerandomiseerde studie op te zetten. Vooralsnog wordt geconcludeerd dat voor een dergelijke studie het aantal patiënten dat jaarlijks in Nederland wordt behandeld voor deze indicatie te klein is om deze succesvol te laten verlopen.

Tirapazamine studie

(J.A. Langendijk, VUmc, Amsterdam)

De NWHHT is benaderd om mee te doen aan een internationale fase III studie, waarin patiënten met stadium III en IV plaveiselcarcinomen in het hoofd-halsgebied worden gerandomiseerd tussen concomitante chemoradiatie (70 Gy in 7 weken + cisplatinum 3 x 100 mg/m²) en concomitante chemoradiatie + tirapazamine. Tirapazamine is een stof die de cytotoxische effecten

van cisplatinum-bevattende chemoradiatie versterkt met name in hypoxische cellen. Er bestaat tevens een mogelijkheid voorstellen in te dienen voor translationeel onderzoek. Belangstellenden kunnen zich melden.

Herkenning van 'precursor lesions' van hoofd-halstumoren d.m.v. detectie van chromosomale instabiliteit en aneuploidie

(E.J. Speel, Maastricht en L.E. Smeele, NKI/AvL, Amsterdam)

Twee centra komen met een vergelijkbaar voorstel voor een studie ter detectie van 'precursor lesions' voor hoofd-hals tumoren. Er wordt besloten dat beide centra proberen te komen tot één gezamenlijk voorstel.

LOKAAL ONDERZOEK

De middagsessie werd gebruikt om de deelnemers op de hoogte brengen van het onderzoek op het gebied van hoofd-halstumoren in het VU medisch centrum in Amsterdam.

'Field Canceration' van belang bij het ontstaan van hoofd-halstumoren

B.J.M. Braakhuis, M.P. Tabor, R.H. Brakenhoff, C.R. Leemans, Afdeling Keel, Neus- en Oorheelkunde/Hoofd-halschirurgie, VUmc, Amsterdam

De langetermijnoverleving van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van het slijmvlies in het hoofd-halsgebied (HHPCC) is de afgelopen 20 jaar nauwelijks gestegen. Belangrijke redenen voor hiervoor zijn onder meer het optreden van lokaal recidiverende tumoren en het ontstaan van tweede primaire tumoren. Over het algemeen wordt aangenomen dat een lokaal recidief ontstaat uit achtergebleven tumorcellen. Als verklaring voor het ontstaan van tweede primaire tumoren stelde Slaughter et al. in 1953 het concept van 'field cancerization' op. Volgens dit concept heeft het gehele slijmvlies van de bovenste lucht- en voedselwegen een verhoogd

risico op het ontwikkelen van kanker als gevolg van langdurige blootstelling aan carcinogenen (bv.. roken). In dit beschadigde epitheel kunnen multipole tumoren ontstaan, waarvan lange tijd gedacht werd dat ze onafhankelijk van elkaar ontstonden. Met de nu ter beschikking staande technieken zijn er aanwijzingen gevonden voor een gemeenschappelijke oorsprong van multipole primaire tumoren. Het doel van ons onderzoek was om de genetische basis van het concept van 'field cancerization' vast te stellen, toegepast op de relatie met het ontstaan van een lokaal recidief en een tweede primaire tumor.

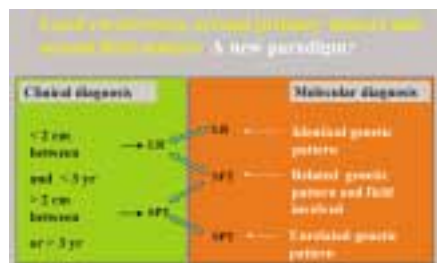
In een studie van 28 HHPCC patiënten werden de genetische veranderingen bepaald in de primaire tumor en nabijgelegen macroscopisch normaal uitzijnde slijmvlies. Bij 10 van de 28 HHPCC patiënten werden genetische veranderingen gedetecteerd in het omringende normale slijmvlies. Bij 7 van de 10 patiënten, strekte het genetische veranderde slijmvlies zich uit tot in de chirurgische snijvlakken. Het patroon van genetische veranderingen was overtuigend bewijs voor een klonaal verband tussen de primaire tumor en het omringende genetisch veranderde slijmvlies. Dit zijn aanwijzingen dat de primaire tumor kan ontstaan vanuit één preneoplastisch veld.

Uit twee retrospectieve studies bleek dat de aanwezigheid van zo'n veld een continue risicofactor is voor het ontwikkelen van kanker. Eén studie toonde aan dat een deel van het aantal tweede primaire tumoren (gedefinieerd volgens nu geldende klinische criteria) in hetzelfde of aanliggende anatomische gebied ontstaan uit een groot preneoplastisch veld dat achterblijft wanneer de index tumor wordt verwijderd. Uit de andere studie bleek dat ook een aanzienlijk deel van de lokale recidieven ontstaan uit achtergebleven genetisch veranderde velden.

De ontdekking dat genetische veranderde velden een risicofactor zijn geeft

aanleiding tot het formuleren van een nieuw paradigma: de klinische definitie van 'lokaal recidief' en 'tweede primaire tumor' moet van een moleculair addendum worden voorzien. Wij stellen voor de term 'tweede primaire tumor' te reserveren voor de groep tweede tumoren die zich geheel onafhankelijk van de eerste primaire tumor hebben ontwikkeld. Wanneer een tweede tumor ontstaat uit hetzelfde genetisch veranderde veld waaruit ook de eerste primaire tumor zich heeft ontwikkeld, is de term 'tweede veld tumor' beter op zijn plaats. Ook een deel van de lokaal recidieven ontstaan uit achtergebleven genetisch veranderde velden en zouden dus als 'tweede veld tumor' kunnen worden geclassificeerd.

De conclusie van dit onderzoek is dat de aanwezigheid van een genetische veranderd veld een risicofactor is en misschien zelfs een *conditio sine qua non* voor het ontwikkelen van HHPCC. De kennis van de precieze genetische veranderingen die het veld en later de tumor veroorzaken zal van grote waarde blijken om zowel de diagnostiek als de behandeling van deze preneoplastische laesies te verbeteren, en hopelijk leiden tot een verlaagde sterfte aan HHPCC.



LR = local recurrence: lokaal recidief
 SFT = second field tumor: tweede veld tumor
 SPT = second primary tumor: tweede primaire tumor

Monoklonale antilichamen voor de behandeling van hoofd-halskanker

G.A.M. van Dongen, R. de Bree, P.K.E. Börjesson, J. Buter, B. Tijink, C.R. Leemans.

Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde/Hoofdhalschirurgie, VUmc, Amsterdam
 Monoklonale antilichamen (MAbs) spelen een steeds belangrijker rol bij de behandeling van diverse tumortypen. Zo zijn er op dit moment 8 MAbs door de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' goedgekeurd voor de behandeling van onder meer gemetastaseerd borst- en colorectaalcarcinoom en non-Hogkin lymfoom. Daarnaast bevinden zich diverse MAbs in vergevorderde stadia van klinisch onderzoek, waaronder Cetuximab gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (HHPCC). Onlangs werden met dit MAb veelbelovende resultaten behaald bij de behandeling van HHPCC..

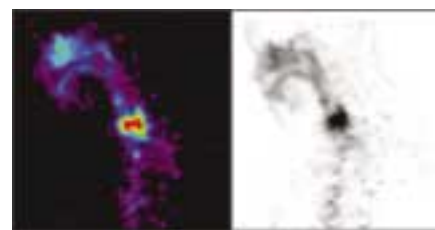
Bovenstaande gegevens duiden erop dat inmiddels bruikbare tumorgeassocieerde targets beschikbaar zijn, ook voor de behandeling van HHPCC. Daarnaast moet echter geconstateerd worden dat de effectiviteit van de huidige generatie MAbs nog beperkt is, terwijl de hoge kosten van antilichaamtherapie wellicht een brede toepassing in de weg staan. Het doel van ons onderzoek is te komen tot een effectiever gebruik van MAbs voor diagnose en therapie van HHPCC.

Immuno-PET, een vorm van moleculaire 'imaging' waarbij MAbs in vivo met een PET camera gevolgd worden, kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij het selecteren van effectievere MAbs en bij het selecteren van HHPCC patiënten die voor MAb therapie in aanmerking komen.. Immuno-PET combineert namelijk hoge resolutie 'imaging' voor het bevestigen van selectieve tumor'-targeting' met de mogelijkheid voor nauwkeurige kwantificering. Om een MAb met een PET-camera zichtbaar te maken, moet aan het MAb een positron 'emitter' gekoppeld worden. Een gedeelte van het onderzoek richt zich op de productie van geschikte positron 'emitters' en het stabiel koppelen van

deze positron 'emitters' aan MAbs. Hierbij wordt gebruikgemaakt van VUmc cyclotrons, GMP labelingfaciliteiten en PET-camera's.

Figuur 1 toont een voorbeeld van immuno-PET met zirconium-89-gelabeld MAb U36 bij een patiënt met een larynxcarcinoom. Opvallend hierbij is de scherpe afbeelding van de tumor. Door deze beelden te fuseren met CT of MRI 'images' ontstaat de mogelijkheid voor combinatie van biologische en anatomische informatie. Binnenkort zullen de resultaten van een eerste klinische immuno-PET studie, waarbij gekeken werd naar de waarde voor het detecteren van halskliermetastasen, gepubliceerd worden.

Drie benaderingen worden gevolgd om tot een effectievere MAb therapie van HHPCC te komen. In een eerste benadering wordt CD44v6 als target gebruikt. Uit voorafgaande klinische studies is gebleken dat selectieve 'targeting' van HHPCC met MAbs (bv. MAb U36, zie Figuur. 1) gericht tegen dit antigeen uitstekend mogelijk is.



Figuur 1: Twee weergaven van een sagittale immuno-PET scan 3 dagen na - toediening van ⁸⁹Zr MAb U36 aan een patiënt met een T4N0 larynxcarcinoom.

Onlangs zijn er 'multicenter' klinische studies gestart met BIWI 1, een anti-CD44v6 MAb waaraan de supertoxische drug mertansine gekoppeld is. Dit conjugaat is niet toxisch in de circulatie, maar wordt pas toxisch na internalisatie door tumorcellen, waarbij de drug intracellulair ontkoppeld wordt van het MAb. In een tweede benadering worden 'next generation' MAbs gericht tegen EGFR onderzocht. Het gaat hier

om zg.. 'nanobodies', kleine antigeen-bindende moleculen afkomstig van antilichamen opgewekt in lama's. Bij een derde benadering vormen niet de tumorcellen zelf de 'targets' van MAbs, maar de bloedvaten die nodig zijn voor de voedselvoorziening en daarmee de groei van de tumor. Het betreft hier MAbs gericht tegen een fibronectine-variant die selectief tot expressie komt in nieuwgevormde bloedvaten van tumoren. De waarde van deze MAbs voor behandeling van HHPCC zal in de nabije toekomst blijken.

'Molecular markers' en postoperatieve radiotherapie bij hoofdhalstumoren (VUmc, Amsterdam)

De afdeling radiotherapie van het VU medisch centrum doet veel onderzoek naar de effectiviteit en optimalisatie van postoperatieve radiotherapie bij hoofdhalstumoren. Doel van deze studie was de prognostische betekenis te onderzoeken van de immuno-histochemische expressie van een aantal moleculaire markers (i.e. EGFR en COX-2). COX-2 is een enzym nodig is voor de conversie van arachidonzuur naar prostaglandinen en speelt een rol bij een aantal cellulaire processen die uiteindelijk kunnen leiden tot kanker. Recente studies suggereren dat COX-2 proliferatie stimuleert, apoptose remt en tumorangiogenese stimuleert. Recente studies laten tevens zien dat overexpressie van COX2 is geassocieerd met een slechtere prognose. De 'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)' vertoont vaak verhoogde expressie in tumoren en met name ook in plaveiselcelcarcinomen. Deze overexpressie leidt tot verhoogde intracellulaire signaaltransductie met als gevolg een verhoogde proliferatie, angiogenese, inhibitie van apoptose en daardoor een slechtere prognose. In deze retrospectieve studie werden 165 patiënten ingesloten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte die waren behandeld met chirurgie en postoperatieve radiotherapie. De

expressie van COX-2 en EGFR werden immunohistochemisch bepaald met monoclonale antilichamen gericht tegen COX-2 en EGFR.

Uit de studie bleek dat COX-2 overexpressie significant is geassocieerd met een slechtere locoregionale controle en een slechtere overleving. Dit was met name het geval bij die patiënten die tot de prognostisch meest ongunstige groep behoorden. De vraag is of medicamenteuze beïnvloeding van COX-2 met COX-2 remmers zou kunnen leiden tot een verbetering van de behandeluitkomsten. Een lage expressie van EGFR bleek geassocieerd te zijn met een slechtere prognose, maar dit effect bleek afhankelijk van de totale behandelduur van de radiotherapie. Bij patiënten met een hoge expressie van EGFR bleek de totale behandelduur van de radiotherapie een significante factor te zijn, d.w.z. een kortere behandelduur gaf een significante verbetering van de locoregionale controle, terwijl dit niet het geval was voor diegenen met een lage expressie van EGFR. Er zal een aanvullende studie worden verricht om de bruikbaarheid van de EGFR-expressie om te selecteren voor conventionele dan wel geacceleerde radiotherapie te bevestigen.

Screening op metastasen op afstand bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofdhalsg gebied

R. de Bree, J. Brouwer, A. Senft, E.F.I. Comans, R.P. Golding, O.S. Hoekstra, C.R. Leemans (VUmc, Amsterdam)

De detectie van afstandsmetastasen bij presentatie kan de keuze voor behandeling veranderen. In het algemeen is curatie dan niet meer mogelijk. Aangezien screening alleen nuttig is als de opbrengst hoog genoeg is en het resultaat ook consequenties heeft dienen de diagnostische techniek en de doelgroep onderzocht te worden. Vooral patiënten met een vergevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofdhalsg gebied (HHPCC) hebben een rela-

tief hoge incidentie van metastasen op afstand. Deze afstandsmetastasen zijn voornamelijk in de longen, skelet en lever gelokaliseerd. Wanneer occulte afstandsmetastasen niet gedetecteerd en later manifest worden, kunnen patiënten onnodig belast worden met een uitgebreide behandeling, die bovendien hoge kosten met zich meebrengt. Tot 1997 ondergingen in het VUmc patiënten met een vergevorderd hoofdhalscarcinoom bij presentatie screening op afstandsmetastasen met een CT-thorax, echografie of CT-scan van de lever en botsctigrafie. Een retrospectieve analyse van 101 patiënten met een vergevorderd HHPCC toonde dat een CT-thorax de belangrijkste diagnostische techniek was voor screening op afstandsmetastasen. Botsctigrafie en echografie of CT-scan van de lever hadden nauwelijks of geen meerwaarde. Tevens werden risicofactoren geïdentificeerd: 3 of meer lymfekliermetastasen, bilaterale of laagjugulaire lymfekliermetastasen, metastasen groter dan 6 cm, een locoregionaal recidief en tweede primaire tumoren. Het beleid in het VUmc werd vervolgens aangepast. Alleen bij patiënten met één of meer risicofactoren wordt screening verricht met een CT-thorax.

Dit aangepaste beleid uit de periode 1997 tot 2000 werd retrospectief geanalyseerd. De resultaten van deze screening bij 109 patiënten werden vergeleken met de gouden standaard, die bestond uit een follow-up van minimaal 12 maanden. Bij 22% van de patiënten werden afstandsmetastasen of een tweede primaire tumor gevonden. Van de 48 patiënten met een aanvankelijk negatieve screening en locoregionale controle ontwikkelden er 9 afstandsmetastasen, waarvan 7 in de thorax gelokaliseerd. Na de studie werd geconcludeerd dat er behoefte was aan een gevoeligere techniek die het gehele lichaam onderzoekt. Vervolgens werd daarom bij deze groep patiënten een prospectieve studie

gestart waarbij de resultaten van CT-thorax en 'whole body' FDG-PET vergeleken werden op voornoemde wijze. Dit gebeurde voorlopig bij 80 patiënten in een door het ZonMw gesubdieerd doelmatigheidsonderzoek waaraan het VUmc, AZG en UMCN meededen. De voorlopige resultaten tonen een sensitiviteit van 56%, specificiteit van 95%, positief voorspellende waarde van 91%, negatief voorspellende waarde van 72% en een accuraatheid van 78%. Al deze waarden waren hoger dan die voor CT-thorax

gevonden werden. De combinatie van beide onderzoeken toonde echter de hoogste waarden, waaronder een sensitiviteit van 64%. Als bij deze patiënten consequenties aan de resultaten van screening met FDG-PET verbonden worden zijn de kosten van het eerste jaar na de diagnose HHPCC gemiddeld 27 euro per patiënt lager dan wanneer screening met CT-thorax verricht zou zijn. Wanneer zowel CT-thorax als 'whole-body' FDG-PET bij screening gebruikt worden zijn deze kosten 831 euro lager.

Geconcludeerd wordt dat de combinatie van CT-thorax en 'whole-body' FDG-PET bij screening op afstandsmetastasen bij HHPCC patiënten en risicofactoren overbehandeling kan voorkomen en kosten kan besparen. ■

NWHHT Research bijeenkomst

De 3e research bijeenkomst is gepland op
Vrijdag 8 april 2005
UMC St. Radboud, Nijmegen

Voorlopig programma:

10.00 – 12.00 uur	Lopende studies
12.00 – 13.00 uur	Lunch
13.00 – 14.00 uur	Nieuwe voorstellen
14.30 – 16.00 uur	Presentatie van eigen onderzoek van het gastheercentrum

In verband met de catering graag vooraf aanmelden: vanheerden@planet.nl

Voor inlichtingen en/of suggesties:

J.A. Langendijk, AZG: j.a.langendijk@rt.azg.nl

R.J. Baatenburg de Jong, LUMC: r.j.baatenburg_de_Jong@lumc.nl

R. de Bree¹, O.S. Hoekstra^{2,3}, L. van der Putten¹, M. Boers³, C.A. Uyl-de Groot⁴ en C.R. Leemans¹.

Afdelingen ¹KNO-heelkunde/hoofd-halschirurgie, ²Nucleaire geneeskunde/PET-centrum, ³Klinische epidemiologie en biostatistiek, VU medisch centrum, Amsterdam en ⁴Instituut voor Medical Technology Assessment, Erasmus MC, Rotterdam.

Larynxcarcinomen worden tegenwoordig steeds frequenter op een primair niet-chirurgische wijze behandeld: (intensievere) radiotherapie en combinatiebehandelingen van chemotherapie en radiotherapie. Chirurgie wordt als 'salvage' behandeling toegepast bij recidieven na deze niet-chirurgische behandelingen.

Recidief larynxcarcinoom na radiotherapie; PET-studie: RELAPS

In de praktijk blijkt het echter vaak moeilijk om onderscheid te maken tussen een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie en postradiatie-effecten. Zoals uit een eerdere enquête is gebleken verrichten alle hoofd-hals-oncologische centra een directe laryngoscopie onder narcose met het nemen van bipten om een recidief aan te tonen of uit te sluiten. Retrospectief onderzoek laat echter zien dat slechts 45% van deze laryngoscopieën een recidief aantoonde. Er is dus behoefte aan een betere selectie van patiënten die een directe laryngoscopie met het nemen van bipten moeten ondergaan. Dit selectiemiddel moet onnodige laryngoscopieën voorkomen, waardoor de patiënten minder belast worden (ziekenhuisopname, narcose), kosten worden bespaard en het risico van het induceren van ontsteking en necrose door het nemen van een biopsie in bestraald gebied wordt verminderd. Met deze selectie mogen echter geen recidieven worden gemist, zodat de overleving van de patiënten niet nadelig wordt beïnvloed.

Er zijn geen symptomen of klachten die als selectiemiddel gebruikt kunnen worden. Ook is de waarde van CT en MRI voor het maken van onderscheid tussen postradiatie-effecten en recidief larynxcarcinoom helaas beperkt. FDG-PET lijkt hiervoor wel geschikt te zijn. Een systematische review toonde een sensitiviteit van 88%, een specificiteit van 76%, een positief voorspellende waarde van 78% en een negatief voorspellende waarde van 87%. Deze waarden tonen dat met FDG-PET een aanzienlijk deel van de onnodige directe laryngoscopieën kan worden voorkomen.

Bij de interpretatie van deze getallen moet wel gerealiseerd worden dat een directe laryngoscopie onder narcose ook geen 100% sensitiviteit heeft. Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij 30% van de patiënten met een negatieve directe laryngoscopie binnen 6 maanden toch een recidief werd vast-

gesteld. Deze directe laryngoscopieën dienen dan ook als fout-negatief beschouwd te worden. De diagnostische waarde van FDG-PET lijkt dan ook goed genoeg te zijn om FDG-PET te gebruiken als selectiemiddel zonder dat bij een eventueel recidief de kans op curatie vermindert.

FDG-PET blijkt voor deze indicatie het meest betrouwbaar te zijn als deze scan minimaal vier maanden na het beëindigen van de radiotherapie wordt gemaakt. Wanneer een FDG-PET op een eerder tijdstip gemaakt wordt, is er een grotere kans op fout-positieve bevindingen. Retrospectief onderzoek toont echter aan dat directe laryngoscopieën in verband met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie in het overgrote deel (78%) meer dan 4 maanden na de laatste radiotherapie plaatsvinden. Recent is door ZonMw in het kader van doelmatigheidsonderzoek een subsidie toegekend voor het onderzoeksprotocol *FDG-PET for avoidance of futile direct laryngoscopies under general anaesthesia with taking of biopsies in patients with suspicion on recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy [945-04-311]*.

Onderzoeksvraag

Kan bij patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na in opzet curatieve (chemo)radiotherapie waarvoor een directe laryngoscopie met het nemen van bipten onder narcose is geïndiceerd, een selectie gebaseerd op toepassing van FDG-PET in klinisch relevante mate, zonder toename van inoperabele recidieven en kosteneffectief het aantal onnodige directe laryngoscopieën verminderen in vergelijking met een conventionele selectie gebaseerd op klachten, lichamelijk onderzoek en conventionele radiologische onderzoeken?

Studieopzet

Patiënten met verdenking op een recidief T2-T4 larynxcarcinoom na in opzet

curatieve radiotherapie (zonder evident recidief) bij wie een directe laryngoscopie met het nemen van bipten door de behandelend arts geïndiceerd wordt geacht, kunnen worden geïncludeerd. In deze prospectief gerandomiseerde studie worden een conventionele strategie met een op FDG-PET gebaseerde strategie met elkaar vergeleken. Gestratificeerd zal worden op T2 versus T3-T4, roken op moment verdenking recidief en behandelcentrum.

Als een patiënt wordt gerandomiseerd in de conventionele arm wordt een directe laryngoscopie onder narcose met het nemen van bipten verricht. Indien dit onderzoek positief is, is een recidief aangetoond en zal een behandeling hiervoor volgen. Wanneer het resultaat van het onderzoek dubieus of negatief is, zal binnen zes weken dit onderzoek worden herhaald tenzij de symptomen afnemen. Als een patiënt voor de op FDG-PET gebaseerde strategie arm gerandomiseerd wordt, wordt allereerst een FDG-PET binnen 2 weken verricht. Wanneer de uitslag hiervan dubieus of positief is wordt een directe laryngoscopie verricht. Het verdere beleid naar aanleiding van het resultaat van de directe laryngoscopie is gelijk aan dat in de conventionele arm. Wanneer de FDG-PET negatief is wordt minimaal 3 maanden een expectatief beleid gevolgd, tenzij de symptomen toenemen.

Om zoveel mogelijk gegevens over de diagnostische waarde van FDG-PET bij deze indicatie te verkrijgen, wordt het aangemoedigd om bij elke patiënt die in de conventionele arm valt ook een FDG-PET voor directe laryngoscopie te maken. Deze FDG-PET mag alleen niet verder uitgewerkt worden gedurende de eerste 6 maanden, omdat anders de uitslag hiervan van invloed kan zijn op de klinische praktijk bij deze patiënten. Elk centrum kiest voor aanvang van de studie of het deze optionele geblindeerde FDG-PET in het protocol

opneemt. Om de diagnostische waarde van FDG-PET te bepalen wordt het resultaat van laryngoscopie en follow-up van minimaal 6 maanden gebruikt als gouden standaard.

Primaire uitkomstmaten zijn in dit onderzoek het aantal directe laryngoscopieën dat nodig is om één recidief aan te tonen. Het doel is om dit aantal van 1,5 met 20% te verminderen tot 1,2. Om dit aan te tonen (significantieniveau 0,05, standaarddeviatie 0,5 en power 90%) zijn in elke groep 60 evalueerbare patiënten nodig. De bedoeling is dan ook om in 28 maanden tijd minimaal 150 patiënten te includeren, waarvan dan voldoende evalueerbare patiënten overblijven.

Secundaire uitkomstmaten zijn kosten, operabiliteit van een recidieven en radicaliteit van de 'salvage'-laryngectomieën en kwaliteit van leven. De gemiddelde werkelijke directe medische kosten in de eerste 6 maanden na inclusie zullen worden berekend per patiënt in beide armen. Om te onderzoeken of een op FDG-PET gebaseerde strategie in werkelijkheid inderdaad niet de overleving van patiënten nadelig beïnvloedt, dient de vijfjaarsoverleving in beide groepen bepaald te worden. Aangezien dit niet mogelijk is in de tijdsduur die voor dit onderzoek gegeven is, zijn parameters als surrogaat hiervoor gevonden. De operabiliteit van recidieven en radicaliteit van de 'salvage'-laryngectomieën zullen daarom bepaald worden. Het ligt wel in de bedoeling om uiteindelijk toch de vijfjaarsoverleving voor beide groepen te berekenen. Kwaliteit van leven vragenlijsten (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 en EQL-5D) zullen worden afgenomen direct na randomisatie, kort na FDG-PET en/of directe laryngoscopie en zes maanden na randomisatie.

Huidige stand van zaken

Door de toezeggingen van vertegenwoordigers van alle NWHHT-centra kan er op 1 februari 2005 een unieke studie

beginnen. De vooruitzichten voor dit prospectieve landelijke 'multi-center' onderzoek zijn dan ook veelbelovend. De meeste centra hebben inmiddels een PET ter beschikking. Eén centrum krijgt in de loop van volgend jaar een PETcamera. De centra die nog geen PET operationeel hebben wordt gevraagd om patiënten te includeren en een FDG-PET in een naburig ziekenhuis te laten verrichten. Het protocol is door de Medisch Ethische Commissie van het VU medisch centrum goedgekeurd en zal binnenkort ter beoordeling op lokale uitvoerbaarheid aan de lokale commissies worden voorgelegd.

De vertegenwoordigers van de NWHHT-centra zijn: dr. B.F.A.M. van der Laan (AZG), dr. M.W.M. van den Brekel (NKI/AVL), dr. H. Lubsen (UMCU), prof.dr. R.J. Batenburg de Jong (LUMC), dr. M.F. de Boer (Erasmus MC), dr. R.P. Takes (UMCN St Radboud), dr. B. Kremer (AZM). De coördinatie van deze studie ligt bij het VU medisch centrum. Mw.dr. L van der Putten is de arts-onderzoeker voor deze studie. Het onderzoek wordt mede mogelijk gemaakt door Zorg Onderzoek Nederland – Medische Wetenschappen (ZonMw). ■

Henrike Kos¹, Katja Aaben², Els van der Wel¹,
Michael Schaapveld¹, Renée Otter¹

¹ Comprehensive Cancer Centre North

² Comprehensive Cancer Centre East

On behalf of the Working Group of the
Netherlands Cancer Registry (NCR)

Trends in incidence and mortality of head and neck cancer in The Netherlands (1989-2000)

Background

Head and neck cancers (HNCs) are more common in those parts of the world where tobacco use and alcohol consumption is high. In the Netherlands HNCs are responsible for 5% of male and 2% of female cancers. In this study, population-based incidence rates and trends of cancer of oral cavity, pharynx and larynx and trends in mortality are presented for the Netherlands over the period 1989-2000.

Results

Oral cavity cancer.

In 2000 the incidence of oral cavity cancer was 3.5 and 2.3 per 100.000 person-years in males and females, respectively. The male-female ratio is approximately 1.7. During the 12-year period the incidence in females increased (EAPC +3.0%, $p < 0.01$) due to the increasing incidence of cancers of the mouth (EAPC +4.6%, $p < 0.01$). The incidence in males remained fairly stable in this period.

There was a clear increasing trend in mortality of mouth cancer in females (EAPC +5.6%, $p < 0.01$). No trends in mortality were observed in males.

Pharyngeal cancer.

In 2000 the incidence of cancer of the pharynx was 4.1 and 1.4 per 100.000 person-years in males and females, respectively. The male-female ratio is approximately 2.9. The incidence increased in both males (EAPC +1.9%, $p < 0.01$) and females (EAPC +3.0%, $p < 0.01$) during the period of 12 years. This increasing trend was due to cancers of the oropharynx and hypopharynx (Table 1).

Increasing trends in mortality of hypopharyngeal cancer and unspecified cancers of the pharynx were observed in males (EAPC +3.9% and +6.4% respectively, p -values < 0.01). However, mortality of nasopharyngeal cancer in males tends to decrease (EAPC -2.6%, $p = 0.07$). In females mortality of unspe-

cified cancers of the pharynx increased (EAPC +5.1%, $p = 0.04$).

Laryngeal cancer.

In 2000 the incidence of cancer of the larynx was 5.1 and 0.8 per 100.000 person-years in males and females, respectively. The male-female ratio is approximately 6.6. During the 12-year period the incidence in males decreased (EAPC -2.6%, $p < 0.01$) due to the decreasing incidence of cancer of the glottis, supraglottis and unspecified cancers of the larynx (Table 1). The incidence in females remained fairly stable in this period. Mortality of laryngeal cancer tends to decrease in males (EAPC -1.6%, $p = 0.06$). However, there was an increase in mortality in females (EAPC: +3.7%, $p = 0.03$) (Figure 1).

Methods

All cancers with topography codes T141.1-9, T143.0-T145.9 / C02.0-C06.9 (oral cavity), T141.0, T146.0-T149.8 / C01.9, C09.0-C14.8 (pharynx), T161.0-

Table 1. Trends in incidence of oral cavity, pharyngeal and laryngeal cancer in the Netherlands, 1989-2000

	Number of new cases				Incidence trend EAPC (p-value)	
	1989-94 males	females	1995-00 males	females	males	females
Oral cavity	1878	1246	2099	1574	+0.8% (0.29)	+3.0% (<0.01)
tongue	568	457	600	464	-0.2% (0.81)	0.0% (0.99)
mouth, other	1310	789	1499	1110	+1.3% (0.17)	+4.6% (<0.01)
Pharynx	1909	714	2474	948	+1.9% (<0.01)	+3.0% (<0.01)
oropharynx	1003	429	1337	631	+2.9% (<0.01)	+4.1% (<0.01)
nasopharynx	277	111	271	99	-2.8% (0.07)	-2.7% (0.19)
hypopharynx	592	162	819	203	+2.5% (<0.01)	+3.4% (0.06)
pharynx, other	37	12	47	15	-0.4% (0.90)	-3.1% (0.60)
Larynx	3641	532	3549	646	-2.6% (<0.01)	+0.5% (0.66)
glottis	2428	219	2429	266	-2.2% (<0.01)	+0.6% (0.74)
supraglottis	1055	284	1010	353	-3.3% (<0.01)	+0.8% (0.48)
subglottis	42	15	42	12	-1.1% (0.60)	-5.9% (0.13)
larynx, other	116	14	68	15	-7.2% (0.01)	+6.1% (0.31)
Total	7428	2492	8122	3168	-0.5% (0.03)	+2.4% (<0.01)

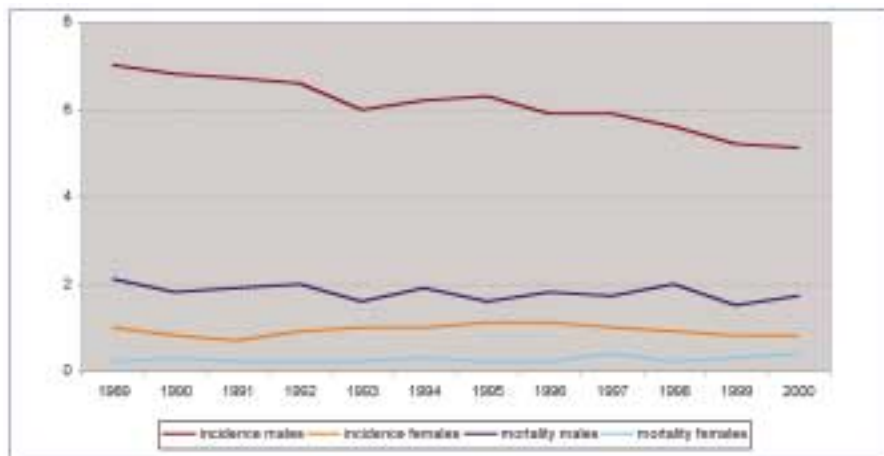


Figure 1. Incidence and mortality (per 100,000) of laryngeal cancer by gender in the Netherlands, 1989-2000 (WSR)

9 / C32.0-9 (larynx) and morphology codes M8000-M8576, diagnosed in the period 1989-2000 were obtained from the population-based Netherlands Cancer Registry (NCR). Trends in incidence and mortality (world standardized age adjusted rates (WSR)) were studied using the estimated annual percentage change (EAPC). Mortality data were obtained from Statistics Netherlands (not shown in table).

Conclusion

Head and neck cancers in the Netherlands tend to become more common in females as incidence rates appear to increase. This is probably related to the increased alcohol consumption and tobacco use in women last decades. However, the incidence of HNCs is still higher in males but is slowly decreasing probably related to a decrease in tobacco use. Mortality rates of HNCs

follow the trends in incidence. Future research should address the role of prognostic factors as tumor stage and age with regard to incidence and mortality trends. ■

Working group: Michael Schaapveld, Margriet van der Heijden, Ronald Damhuis, Katja Aben, Mariëtte Oostindiër, Sabine Siesling, Miranda Dirx, Jos van Dijck, Otto Visser and Mariska Janssen-Heijnen

Benoeming

Dr. J.A. Langendijk, is per 1 oktober 2004 aan de Rijksuniversiteit Groningen benoemd tot gewoon hoogleraar in de Radiotherapie.

Symposium: 'De tracheotomie in een nieuw perspectief'

Afdeling KNO, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, 10 september 2004

Dr. F.J.A. van den Hoogen

De tracheotomie is een ingreep die sinds het einde van de 19e eeuw met toenemende frequentie in de westerse wereld wordt uitgevoerd. In 1985 werd de percutane tracheotomie met behulp van de Seldinger techniek geïntroduceerd. Sindsdien wordt deze techniek steeds frequenter gebruikt.

Op *intensive care units* is de klassieke chirurgische tracheotomie op veel plaatsen vervangen door een percutane techniek. Daarnaast geeft in Nederland de meerderheid van de artsen, werkzaam op een *intensive care*, aan dat een percutane techniek inmiddels de voorkeur geniet boven de klassieke chirurgische techniek. Er zijn in Nederland verschillende technieken in gebruik, die met name verschillen in de wijze waarop de dilatatie van de trachea plaatsvindt. Het meest gebruikt zijn de technieken met een dilaterende forceps, een conische dilatator (de Blue Rhino™ en de Ultraperc™) of, maar in mindere mate, dilatatie met behulp van een schroef (de PercuTwist™).

Op indicatie, zoals bij afwijkende anatomische verhoudingen of bij kinderen, kan echter nog steeds een klassieke tracheotomie de voorkeur genieten of een percutane tracheotomie zelfs gecontra-indiceerd zijn.

Door deze verandering van technieken zijn naast chirurgen en KNO-artsen vooral intensivisten en anesthesiologen alsook fellows toenemend bij deze ingreep betrokken geraakt.



Dr. C. Byhahn demonstreert Dr. B. Fikkers de Fantoni methode op een fantoommodel onder het toezien van een aantal cursisten.

In het Universitair Medisch Centrum St Radboud vond recent. een symposium plaats rondom de veranderingen waaraan de tracheotomie de laatste jaren heeft blootgestaan. Dit symposium werd georganiseerd naar aanleiding van en daags na de promotie van B.G. Fikkers, anesthesioloog-intensivist, op het proefschrift *Percutaneous Tracheostomy on the Intensive Care Unit*.

Door de veranderingen van technieken en de daarbij betrokken disciplines is er behoefte ontstaan aan aanvullende postacademische scholing bij de betrokken specialisten. Tijdens de symposiumdag werd uitgebreid stilgestaan bij de achtergronden en overwegingen van de tracheotomie in het algemeen alsook van de percutane

technieken in het bijzonder. Daarnaast waren er workshops met demonstraties en de mogelijkheid tot het oefenen op een fantoom model van de volgende technieken:

- Guide Wire Dilating Forceps techniek,
- Ultra Perc one step dilating Ciaglia techniek,
- Ciaglia Blue Rhino,
- de Fantoni methode,
- Mini Trach cricothyrotomie techniek,
- Quicktrach cricothyrotomie.

Het symposium werd bijgewoond door 75 specialisten afkomstig van diverse disciplines. De aanwezigheid van anesthesiologen, intensivisten, KNO-artsen, chirurgen, mond-kaakchirurgen en internisten onderstreept de hedendaagse multidisciplinaire interesse en betrokkenheid bij deze ingreep. ■

6th International Conference on Head and Neck Cancer

Washington DC, USA; 7-11 augustus 2004

*Dr. M.W.M. van den Brekel, NKI/AvL,
Amsterdam*

Dit internationale congres werd, zoals gebruikelijk, gesponsord door de American Head and Neck Society. De voorzitter van het congres was Ashok Shaha van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York en de programma voorzitter was Ernest Weymuller uit Seattle. Het was een goed bezocht congres met 1720 deelnemers uit 53 landen.

Het programma was zeer gevarieerd en op veel verschillende manieren was het mogelijk kennis uit te dragen of bijgeschoold te worden. Het programma startte op zaterdag 7 aug. met 22 instructional courses, ieder gegeven door 2-7 experts op hun gebied. Tijdens de drie daaropvolgende dagen werden 10 'keynote lectures' gegeven door gerenommeerde klinici en wetenschappers. Daarnaast waren er 20 'Lunches with professors', 18 paneldiscussies, 375 vrije voordrachten en 500 posters. Bijdragen uit Nederland waren afkomstig uit Amsterdam (NKI/AvL en VUmc), Leiden, Groningen en gezamenlijk namens de NWHHT.

Ik zal hieronder trachten kort enkele inhoudelijke aspecten van het congres samen te vatten. De Hayes Martin lecture werd op zeer humoristische en goed onderbouwde manier vertolkt door Christopher O'Brien uit Sydney, Australië die een voordracht gaf over metastasering van huidtumoren naar de parotis en hals. Gary Clayman uit Houston, Tx, USA en Silvio Gutkind uit Bethesda, Md, USA gaven een uitstekend overzicht van hun inspanningen op het gebied van translationeel onderzoek. Uit deze voordrachten en de vele poster- en podiumsessies betreffende basaal onderzoek en translationeel onderzoek kwam duidelijk naar voren dat er de afgelopen jaren grote vorderingen zijn gemaakt op dit gebied. De ontdekkingen van vele genen en 'pathways' die van belang zijn bij het ontstaan van hoofd-halskanker alsook

voor prognose en therapiekeuze zullen in de toekomst een steeds belangrijkere rol gaan spelen in de behandeling van patiënten. Duidelijk is echter ook dat de ontwikkelingen op dit gebied zeer snel gaan, maar tot op heden nog slechts weinig ingang hebben gevonden in de routine hoofd-halsoncologische praktijk. Een uitzondering vormen de middelen die beschikbaar zijn om in te grijpen op de EGFR-RAS 'pathway': Cetuximab en specifieke Tyrosine Kinase inhibitoren als Iressa worden momenteel in combinatie met radiotherapie en cisplatinum in trials getest. Steeds duidelijker wordt dat het ingrijpen in cellulaire 'pathways', die bij tumoren vaak ontregeld zijn, veel toekomst heeft. Op dit moment is echter nog volstrekt onduidelijk welke mechanistische therapie het meest effectief zal zijn.

Andere 'keynotes' werden gegeven door Olivier Laccourreye uit Parijs over de definitie en chirurgische behandeling van kleine larynx tumoren; David Leach uit Chicago, Ill., USA gaf een zeer interessante voordracht over het opleiden en de selectie van arts-assistenten; Crispian Scully uit Londen gaf een mooi overzicht over de schadelijke effecten van tabak; en Jean Louis Lefèbvre uit Lille gaf de 'New York Head and Neck Society Lecture' over de behandeling van uitgebreide tumoren van de larynx en pharynx.

Opvallend was het grote aantal voordrachten op het gebied van schildklierkanker. Hier lijkt een steeds duidelijkere verschuiving van deze pathologie van

de algemene chirurgie naar de hoofd-halschirurgie op te treden. Ook waren er veel voordrachten over reconstructieve chirurgie. Hoewel er relatief veel voordrachten over de laterale arm- en bovenbeenlap werden gegeven, werd de rol van de radiale onderarm- als werkpaard voor de weke delen reconstructies over het algemeen bevestigd.

Relatief weinig presentaties betroffen beeldvormende technieken en schildklier-procedures. Met name de indicaties voor laatstgenoemde blijven onduidelijk. Ook de indicaties voor PET zijn nog niet uitgekristalliseerd. Hoogstwaarschijnlijk is PET vooral van nut bij het monitoren van respons na (chemo)radiatie.

Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van radiotherapie, zoals de IMRT en combinatie therapie (met cisplatin, taxanen) leiden tot een hogere loco-regionale tumor controle en overleving. Aangezien de bijwerkingen navenant toenemen zal de komende jaren duidelijk moeten worden waar de exacte indicaties voor deze modificaties en de primair chirurgische behandelingen zullen liggen. Duidelijk is dat er absoluut geen consensus is over de optimale behandeling van de meeste hoofd-halstumoren en dat er grote behoefte bestaat aan goede vergelijkende studies waarbij ook chirurgie betrokken moet worden.

De 7th International Conference on Head and Neck Cancer zal worden gehouden in San Francisco, van 9-13 augustus 2008. ■

46th Annual Congress of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Atlanta, GA, USA, 3 tot 7 oktober 2004

C. Rasch, NKI/AvL, Amsterdam

Allereerst een sessie over IMRT en doelgebiedafbakening: vanuit het MD Anderson Cancer Center (Houston, TX) presenteerde S. Apisanthanarax een studie over de afstand van extracapsulaire extensie bij (98) lymfklieren met extracapsulaire extensie (ECE) uit 74 halsklierdissectiepreparaten (12 N1, 14 N2a, 28 N2b, 18, N2c, 2 N3). De mediane grootte was 11 mm (0,4-40 mm), de mediane afstand van de ECE was 1,8 mm. De mate van ECE was niet gerelateerd aan de afmeting van de lymfklier. Er was geen ECE groter dan 1 cm. Een marge van 1 cm was voldoende voor 'coverage' van alle ECE.

Zelf bracht ik een verhaal over inteken-variantie onder tien radiotherapeuten bij het nasofarynxcarcinoom. De inteken-variantie was niet evenredig verdeeld over het ingetekende volume maar meer aanwezig aan de caudale zijde van de tumor. Na verbetering van het intekenvoorschrift en intekenen op gecombineerde CT- en MRI-scans daalde de variatie aanzienlijk. Het grootste effect was afkomstig van verbetering van het intekenprotocol, gevolgd door het gebruik van de MRI en computergestuurde correctie van intekeningen.

Uit Tours rapporteerde R. Bensadoun een interessante studie bij 171 patiënten met een inoperabel hypofarynxcarcinoom: een vergelijking tussen 75-80Gy bid, 1,2 Gy per fractie met of zonder toevoeging van cisplatin. De chemotherapie-arm gaf een verhoogde DFS (54,3-37,5) na twee jaar en mediane OS (17-10 maanden) te zien. De bijwerkingen waren met uitzondering van een verhoogde neutropenie niet verschillend. De conclusie van de auteurs ligt voor de hand: ook met 'up-to-date' bestraling heeft de toevoeging van chemotherapie waarde. In een vergelijkbare studie (240 patiënten, gehyperfractioneerde radiotherapie +/- carboplatin/5FU) door Semrau et al. (Keulen) kon ook een voordeel in OS en DFS voor de chemotherapie-arm worden aangetoond.

De toegevoegde waarde van cisplatin na bestraling van het nasofarynxcarcinoom blijft een punt van discussie. Meta-analyse van 1753 patiënten in diverse schema's door Baujat namens de MAC-NPC groep geeft aan dat het grootste voordeel in overleving door concomitante chemotherapie ontstaat. Een kanttekening is echter dat de studies met het meeste voordeel beide tevens adjuvante chemotherapie in het schema hadden opgenomen. De 'hazard ratio' op dood door tumor was 0,99, 0,60 en 0,97 voor RT met neoad-

juvant, concomitant (met adjuvant) en adjuvant alleen, respectievelijk.

Als laatste een bijdrage van J. Bourhis met een meta-analyse van 6515 patiënten met of zonder 'altered fractionation'. Aanpassen van het radiotherapie-schema gaf een klein maar significant gunstig overlevingsverschil voor hogere dosis en geaccelereerde schema's.

Ten slotte, een congres met een aantal goede overzichtsverhalen die dit jaar niet specifiek over hoofd-halstumoren gingen. Deze tumoren kwamen wel in de 'scientific sessions' aan de orde. De congreslocatie was goed te noemen, de stad niet. (Saai, veel beton, gebouwen met de rug naar de straat gekeerd, 's-avonds in het uitgaansgebied alleen binnen een paar mensen te bekennen. De grootste attracties waren café The Hooters en het station. De Atlanta Braves verloren de baseballwedstrijd kansloos tegen Houston, maar de wedstrijd was wel leuk.) ■

EORTC head and neck cancer group meeting

Brussels, April 22 – 23, 2004

Prof.dr. J.B. Vermnorken, Antwerpen

List of participants

Austria: Gerber E (Wien)

Belgium: Andry G (Brussels), Awada A (Brussels), Bogaerts J (Brussels), Brohee D (Charleroi), Clement P (Leuven), Gregoire V (Brussels), Hamoir M (Brussels), Meloen S (Brussels), Nguyen H (Brussels), Vermnorken JB (Antwerp), Weynand B (Brussels)

Canada: Parulekar W (Kingston)

Cyprus: Peraticou A (Nicosia)

France: Baumelou E (Lille), Blot E (Rouen), Digue L (Marseille), Dolivet G (Nancy), Horiot JC (Dijon), Lefèbvre JL (Lille), Maingon P (Dijon), Rolland F (Nantes), Sebag W (Lyon)

Germany: Boehmer D (Berlin), Budach W (Tübingen), Belka C (Tübingen), Feldmann HJ (Fulda), Schmitt M (Germany), Souchon R (Hagen)

Israel: Schnirer I, Gez E

Italy: Ardizonni A (Genova), Barca R (Florence), Daidone MG (Milan), Grandi C (Trento), Licitra L (Milan), Lorregian L (Padova), Lunghi F (Padova), Lunghi M (Padova), Numeco G (Cuneo), Pacagnella A (Venezia), Paia F (Florence), Pocco B (Milan), Ruggeri E (Rome), Spina M (Aviano), Valli MC (Italy)

Luxembourg: Untereiner M (Luxembourg)

Scotland: Soutar D (Glasgow)

Slovenia: Jancav B (Ljubljana)

Spain: Torrecilla J.L (Valencia),

Sweden: Turesson I (Uppsala), Hammerhil E (Göteborg)

Switzerland: Bernier J (Bellinzona), Ciernik I (Zürich), Rimoldi D (Lausanne), Weber D (Geneva), Zurlo A (Basel)

The Netherlands: Bekker J (Deventer), Hoogenraad WJ (Nijmegen), Leemans CR (Amsterdam), Leer JWH (Nijmegen), Ong F (Twente), Planting AST (Rotterdam), Schornagel JH (Amsterdam), Tesselaar MET (Leiden), Van den Bergh F (Groningen), Van Herpen C (Nijmegen)

United Kingdom: Di Palma S (Portsmouth), McGurk M (London), Sloan Ph (Manchester), Worville J (Nottingham)

Apologies

Armand JP, Crais M, De Bree R, De Jong JMA, Degardin M, Dor P, El-Sayed Samy, Hordijk GJ, Martin C, Piantanida R

Report of the meeting

1.0 Introduction

The meeting was integrated into the EGAM meeting, and had for that reason a different format. As result of this the usual scientific presentations and the subcommittee meetings could not take place. However, urgent matters, in particular related to the SN protocol were discussed during the steering committee meeting.

The steering committee meeting was chaired by J. Bernier. He informed the members of the steering committee on decisions taken at the level of the board in January and March necessary to bring EORTC in a more healthy condition. Actions had to be taken at the level of the Data Center, the groups and the institutions. These actions were, in addition, clearly illustrated during the presentation of A.M.M. Eggermont during the EGAM meeting. Silvana Di Palma was introduced; she is consultant histopathologist, active in the European Working Group on Head and Neck Pathology and showed interest in the EORTC HNCG. She was welcomed to the group.

Our data manager, Kirsten Schollen, has left the group and found another position. The group is thankful for the work she did and pleasant cooperation. Unfortunately, also our statistician, Maria Rosa, left the group. However, as per April 1, Jan Bogaerts started to work for the group. He is an experienced PhD in mathematics with 10 years of experience with clinical trials in BMS.

2.0 Business meeting

EORTC has experienced a crisis as result of a) increasing costs, b) delay in trial activation, and c) economic hurdles. In addition, also the new European Directive has had its impact. Actions were taken at different levels:

a) The EORTC itself, developing an overall scientific strategy, which may lead to reorganization at the group level.

b) The PRC: fully sponsored trials will have no major obstacles, but activation of academic trials depends on importance, is balanced by competition and can be blocked by a committee of 'wise' men.

c) Some groups may be closed. A first example was the NDDG. Evidently, drug development anno 2004 within and outside EORTC changed. It had also its impact on NDDG in financial terms. In that respect it has to be mentioned that only 5 groups had a positive financial balance.

d) The EORTC Data Center; a reduction in personnel was unavoidable

e) The EORTC Board
The Board should be more proactive and meet more frequently. Groups will be asked about their scientific priorities and strategies for the next 3 to 5 years (see enclosure for the EORTC HNCG). Moreover, all groups should provide in writing on a yearly basis a report concerning their group membership to be reviewed and approved by the Board. EORTC will move away from a large network of inactive institutions and give priority to important contributing center, which will also be better represented in the EORTC Board.

From now on EORTC will focus more at a) rare tumors, b) the big killers and c) the introduction of new therapies and concepts. In order to streamline this all in a better way several Task Forces have been installed, i.e. the Strategy Task Force, the New Drug Development Task Force, the PRC Protocol Development Process Task Force, the Membership/election Task Force. A Financial Committee already exists, while Fundraising and communication will be defined in cooperation with the Foundation.

The group members were informed about the dates and location of the next meeting (November 19 and 20 in

Barcelona). In addition, a symposium on Rare Head and Neck Tumors is scheduled for December 11 (Brussels).

3.0 General Assembly

Reports were given on trials closed and analyzed.

These concerned trials 24891, 24971 and 24982. The first two trials were reported at ASCO 2004 (see abstracts). The last trial (gemcitabine in ACC). The study was closed after 21 patients had entered. No responses have been observed; there were 11 patients with disease stabilisation and 8 had progressive disease from the start. One patient died early.

Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial.

JL. Lefèbvre, D. Chevalier, B. Luboinski, L. Traissac, G. Andry, D de Raucourt, L. Collette, J. Bernier for the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group (HNCCG), Brussels, Belgium.

Background: In 1986, the EORTC HNCCG initiated a randomized phase III trial to assess whether LP using ICT followed by radiation therapy (XRT) was as safe as the conventional treatment: total laryngectomy with partial pharyngectomy (TLP), radical neck dissection (RND) and postop XRT. Preliminary results were published in 1996; this updated analysis has been carried with a median follow-up of 10 years.

Methods: 202 patients (pts) candidates for TLP + RND + XRT were randomly assigned to receive in the surgery arm (arm 1) this treatment or in the ICT arm (arm 2) up to 3 cycles of CDDP (100mg/m² D1) and 5FU (1000 mg/m² D1-5) followed in case of complete response by XRT or by TLP + RND + XRT in the other cases. The endpoints were survival (OS and PFS) and LP (larynx in place without tracheotomy, feeding tube or gastrostomy, and

without evidence of local disease).

Results: This final analysis was carried out on 194 eligible pts. (arm 1: 94, arm 2: 100). There were 92 males (98%) in arm 1 and 94 (94%) in arm 2. Stage II, III and IV respectively numbered 6, 51 and 37 in arm 1 and 7, 59 and 34 in arm 2. Postop courses and quality of surgical resection did not differ between both arm as well as tolerance to XRT. Ultimate disease control, including successful salvage surgeries after XRT, was not significantly different between both arms. As of December 2003, 14 % of pts in arm 1 and 17 % of pts in arm 2 were still alive. The hypopharynx SCC evolution was the cause of death in 43 pts in arm 1 and in 41 pts in arm 2.

The 5-yr.OS was 33 % in arm 1 and 38 % in arm 2, the 10-yr. OS was respectively 14 % and 13 %. The 5-yr. PFS was 26 % in arm 1 and 32 % in arm 2, the 10-yr. PFS was respectively 8.5 % and 11 %. In arm 2 survival with a functional larynx in place was 22 % at 5 years and 9 % at 10 years.

Conclusion: This final analysis has confirmed the preliminary results. This LP strategy provided similar survival curves as compared with conventional treatment and allowed 2/3 of the survivors to retain their larynx.

Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971)

Background: Data from 5 phase II studies support the notion that T may add to the efficacy of PF in LA-SCCHN (Posner et al. ASCO 20: 203b, 2001). Based on our phase I-II experience with TPF (Schrijvers et al. Ann Oncol 15: 638, 2004), we undertook a phase III trial comparing TPF with PF in such patients (pts).

Methods: Eligible pts. had: nonresectable LA-SCCHN (excluding nasopharynx, nasal & paranasal cavities), measurable disease, adequate organ function, WHO performance status (PS) 0-1, age 18-70 yrs, signed informed consent. Stratification included primary tumor site and institution. Treatment arms were: Arm 1 (PF): P 100 mg/m² day (d) 1, then F 1000 mg/m² CI d1-5 q 21 d; Arm 2 (TPF): T 75 mg/m² d1, P 75 mg/m² d1, then 5-FU 750 mg/m² CI d1-5 q 21 d. Planned treatment included 4 cycles unless progression (PD), unacceptable toxicity or pt refusal. Thereafter (interval 4-7 wk), all pts received protocol defined radiotherapy (RT: conventional, accelerated/hyperfractionated) unless PD after cycle 1 or 2. Surgery before RT (neck dissection) or 3 months (mo) after RT (residual disease) was permitted. The planned sample size of 348 pts and 260 events had 85% power to detect a hazard ratio (HR) of 0.67 (median 10 vs 15 mo) for the primary endpoint of progression-free survival (PFS), using a 5% 2-sided test.

Results: 358 pts. were accrued (181 to PF and 177 to TPF). Pt/tumor characteristics (age, sex, PS, primary site, T&N stage) were well balanced. After a median follow-up of 32 mo, TPF demonstrated significantly superior PFS (HR 0.72; [95% CI 0.56;0.91]; p=0.006), overall survival (HR 0.73; [95% CI 0.57; 0.94]; p=0.016) and response rate (RR: 67.8% vs 53.6%; p=0.007), while the PF arm showed greater grade 3-4 nausea (7.3% vs 0.6%), vomiting (5.0% vs 0.6%), stomatitis (11.2% vs 4.6%) and toxic deaths (5.5% vs 2.3%).

Conclusions: TPF (AERT) is superior to PF (AERT) in terms of RR, PFS, OS and is better tolerated.

Trials not yet closed, Quality Assurance

Trial 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). A questionnaire has been developed and checked on 100 clinical records. This questionnaire has been validated by the group and will be used for all centers that have entered at least 10 patients in protocol 24954. JL Lefèbvre will take care of all French files (except the Lille team, that will be evaluated by G. Andry and M. Hamoir). CR Leemans and another colleague will check the Dutch files and C. Grandi the Italian files. A manuscript will be published on this issue late 2004. At the time of the meeting trial 24954 was still open. However, a few days later the last patient was entered from Antwerp and the trial is closed for entry now. All forms will continue to be updated. A preliminary, descriptive, non comparing, evaluation will be published early 2005.

Trials under development

Protocol 24031: A phase II single arm study on perioperative chemotherapy and postoperative chemoradiation in patients with high-risk head and neck squamous cell cancer is on hold

Ongoing trials

Trial 24954: see above

Trial 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).

The protocol EORTC 24001-22005 on neck node metastasis from an unknown head and neck primary was officially opened in July 2002. Since then, the accrual has been very slow. Nine patients were accrued as per April 2004! Last year, all EORTC centers that showed interest in the protocol when it was launched were contacted by the principal investigator, Vincent GREGOIRE. Out of the 66 centers contacted, 41 reacted positively.

These centers were individually approached by the EORTC data centers to enquire about the administrative requirements. The principal investigator also contacted them to submit the mandatory dummy run. As per April 2004, 10 EORTC centers have received the green light to accrue patients.

DAHANCA has agreed to participate and went through all the regulatory affairs. The first Danish patients should be accrued in the coming weeks.

They are several reasons that could possibly explain the low accrual into this protocol. Carcinoma of Unknown Primary (CUP) is a rare disease. The incidence of CUP might even slightly decrease compared to what it was a decade ago, as a consequence of a more comprehensive work-up procedure. In this framework, the regulatory procedures may appear disproportionately heavy, and the trial may thus not constitute a top priority even for the interested centers. Last, this trial is the first H&N EORTC study where a comprehensive dummy run on a tri-dimensional basis is required before accruing patients. Centers definitely need to get used to this procedure which will likely be a standard for tomorrow's trials.

Although this trial is still fully supported by the Radiotherapy and the Head and Neck groups, it is in real danger of early closure. It was decided to closely monitor the accrual over the next few weeks, and to take all the adequate measures that will have to be taken based on the updated figures of accrual.

Translational Research

Sloan presented the final results of the translational research study on trial 24891. This project was funded in the first round of the TRAC projects. The study was a retrospective evaluation of pRb, p53, p16INK and -21 as predictive markers of response to intensive chemo-radiation in hypopharyngeal cancer.

The study demonstrated that p16INK loss of expression occurs almost as frequently as p53 mutation in hypopharyngeal cancer in contrast to the findings in other studies based on mutation analysis. Loss of expression of pRb correlated with response to chemo-induction ($p=0.0142$). However, such correlation did not exist for p53, p21 or p16INK. None of the oncoprotein markers correlated with disease outcome at 3 years.

The translational research project data was accrued by January 2003. The findings were presented at the ICTR meeting in Lugano (March 16-19, 2003) and at the EORTC Drug Development meeting in Brussels (June 19-20, 2003). A manuscript has been prepared for submission to the European Journal of Cancer. The Head and Neck Group plans to extend the study by prospective collection of hypopharyngeal biopsy material from hospitals using the chemo-radiation protocol, into the Tissue Bank, within the new Ethics and Research Governance framework set out by regulatory bodies. In addition it will focus on quality control and seek to test larger groups of tumor markers against clinical outcomes.

Trials under development

Protocol 24021: the following report was received by M. McGurk concerning the status of the sentinel node study: The current status of the sentinel node study is as follows:

The protocol has been finalised as suggested by the RRC committee. A re-evaluation of the statistical basis of the study shows that the number of patients had been overestimated at 520, and only 420 cases are required. Professor Sloan (pathologist) has developed protocols to allow frozen section or imprint analysis if intra-operative results are required by participating centres. The main methods of analysis have been carefully developed using H/E and immunostaining of specimens. This protocol is established.

Patient accrual is assured. 23 centres have completed interest forms. I have contacted each one in the week prior to the recent EORTC meeting, 19 have confirmed their commitment. All are undertaking sentinel node biopsy in their clinical practice and only 3 centres have not completed 10 training cases. These will be completed in the next 3 months. The remaining units are using sentinel node regularly and are strong proponents of the technique in their country.

The participating centres are enthusiastic proponents of the technique and so patient accrual is not a problem. Taking the lowest estimate from each

centre, the accrual per year is 220 cases. It would seem data entry could be achieved in two rather three years as proposed.

The study is a very simple design to establish if sentinel node can be used to reduce the number of neck dissection without effecting outcome. Data collection is minimal.

This is a trial with a simple design, enthusiastic participating centres and every prospect of being completed early.

G. Andry made a proposal for performing neck dissections for N2-N3 nodes after combined chemo-radiation and to

correlate the findings in the pathology specimen with those of PET scans (performed at baseline and repeated the 2nd and 3rd months after treatment), in order to determine the predictive value of PET scanning in these circumstances.

4.0 Next meeting

The next meeting will be held in Barcelona, November 19 & 20. In addition, a symposium on Rare Head and Neck Tumors will take place on December 11, 2004 in Brussels (at the Institute Jules Bordet) ■

‘NWHHT; Knelpunten in de ketenzorg’

Themadag woensdag 23 februari 2005: UMC St Radboud, Nijmegen

Onder auspiciën van de NWHHT wordt op woensdag 23 februari 2005 een themadag georganiseerd naar aanleiding van de nota Knelpunten in de zorg voor de hoofd-hals-oncologische patiënt. Tijdens deze dag wordt de oncologische ketenzorg nader beschouwd. Na een korte introductie van bovengenoemd rapport zullen diverse sprekers de medisch-inhoudelijke feiten met betrekking tot de gevolgen van wachttijd voor de behandeling van de patiënt met hoofd-halskanker toelichten. In het debat over wachtlijsten en ‘doorstroomtijden’ voor behandeling van patiënten met kanker wordt vaak juist naar die medisch-inhou-

delijke feiten gegrepen wanneer gesproken wordt over een ‘medisch verantwoorde (of juist onverantwoorde) wachttijd’. Vanuit patiëntenperspectief zijn niet alleen deze (medisch-inhoudelijke) factoren van belang. In doorstroomprojecten wordt veel meer gekeken naar de patiëntgerichte ketenzorg. Deze is met name gebaseerd op professionele alsook maatschappelijke wenselijkheid. Enkele sprekers zullen hier een nadere toelichting op geven en een aantal oplossingen voor knelpunten in de oncologische ketenzorg presenteren. Ook de inbreng vanuit de regionale werkgroepen in onder meer een forumdiscussie zal resulteren in een

bijzonder interessante maar waarschijnlijk ook onthutsende dag voor de genodigden. Positieve stimulatie en oplossingsgerichtheid zullen de centrale kenmerken zijn van de presentaties. De dag is bedoeld voor specialisten en paramedici werkzaam binnen de NWHHT, betrokkenen binnen de overheid, de Federatie van UMC's, de zorgverzekeraars, de kankercentra, het CBO, het KWF en het patiëntenplatform.

Voor inlichtingen:

Dr. H.A.M. Marres, KNO-arts
UMC St Radboud, Nijmegen
Tel.: 024-3614450, E-mail:
h.marres@kno.umcn.nl

Vergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

Samenvattingen van de presentaties op het gebied van de hoofd-halsoncologie

Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, 205e vergadering, Nieuwegein, 4 en 5 november 2004

Beeldvormende diagnostiek van hoofd-halskanker: radiologische tips voor KNO-artsen

*F.A. Pameijer, radioloog
(Amsterdam, NKI-AvL; UMC Utrecht)*

'Radiologen hebben geen interesse voor KNO'; u kunt dat veranderen!

Een beginnend radioloog is na zijn/haar opleiding maar matig vertrouwd met hoofd halsradiologie. Samenwerking met de KNO-arts kan dit verbeteren. Daarom is het nodig om als KNO-arts op de hoogte te zijn van de radiologisch-technische mogelijkheden. Weet u bijvoorbeeld wat de optimale coupedikte voor een CT of MRI van de larynx is? Weet u in welk vlak de scanner gekanteld moet staan om precies parallel met de stembanden te scannen?

Echo, CT of MRI: wat vraag ik aan?

Een patiënt met hoofd- halskanker kan zich op twee manieren presenteren: met klachten over 'een zwelling in de hals' (lymfekliermetastasen?) of met klachten gerelateerd aan het primaire tumorproces. Voor een eerste evaluatie van een zwelling in de hals is echo-

grafie een goede keuze. Radiologische stadiëring van een bekende primaire tumor in combinatie met halsklierstadiëring kan het beste met CT en/of MRI gebeuren.

In het NKI-AVL wordt de keuze voor CT of MRI bepaald door de relatie van de primaire tumor met het hyoid. Waarop baseert u, in uw praktijk, deze keuze? Welke klinische informatie heeft de radioloog van u nodig om een goede scan te kunnen maken?

Samenwerking met de radioloog? Zoek de dialoog!

Voor een bespreking, een cursus of een congres; zie hieronder:
2004, 18-19 november, Arnhem. KNO radiologie, larynx en os petrosum: een interactieve cursus voor radiologen en KNO-artsen.
2004, 2-3 december, Amsterdam. 6th International symposium on diagnosis and treatment of tumors of the neck.

www.hoofdhalskanker.info
2005, 26-28 mei, Leuven, België. Interactieve cursus: 'Head and Neck Cancer Imaging'.
www.kuleuven.ac.be/radiology/Head_and_Neck_Cancer_Imaging.pdf
2005, najaar, Oxford, UK. Jaarlijks congres European Society of Head and Neck Radiology (veel refresher courses). www.eshnr.org
2005, 21-25 september, San Francisco, California, VS. Jaarlijks congres American Society of Head and Neck Radiology (veel refresher courses). www.ashnr.org
2006, 14-15 / 16-17 februari, Utrecht. 'Sandwichcursus Hoofd Halsradiologie': nascholingscursus Nederlandse Vereniging voor Radiologie (beperkt inschrijven mogelijk voor KNO-artsen). www.radiologen.nl ■

The Sentinel Lymph Node: is it ready to play a role in the management of the N0 neck?

J.A. Werner (Marburg, BRD)

Background. Current publications do not allow a final judgement of the significance of the sentinel lymphadenectomy in HNSCC. This study analysis the results of 100 patients suffering from HNSCC, staged N0 neck (ultrasound, CT), who underwent intraoperative lymphatic mapping.

Patients and Methods. Peritumoral injection of 99mTechnetium nanocolloid, intraoperative detection and extirpation of 1-3 tracer accumulating lymph nodes (SN1-3) in the context of elective neck dissection (ND).

Postoperatively, the histological result of radiolabeled lymph nodes was compared to the one of all lymph nodes of the ND specimen.

Results. SN procedure was representative in 96/100 cases comparing 1 to 3 tracer accumulating lymph nodes with the ND specimen [75x pN0(sn), 14x pN1(sn), 7x pN1(mi)(sn)]. If only the hottest SN1 had been extirpated, the procedure would have failed in 10/24 (41%) patients. False negative results were observed in 4/100 (4%) patients.

Conclusion. Analysis of the topographic distribution of intraoperatively identified SN's confirms the concept of selective ND. Future examinations will show whether intraoperative identification of the SN's can reduce the extent of selective ND in the clinically N0 neck. Further validation of the SN concept is required before taking it into clinical routine. Single lymph node extirpation instead of elective treatment of the neck, so far, cannot be recommended. ■

FDG-PET in de hoofd-halsoncologie: wanneer is het echt zinvol?

R. de Bree (Amsterdam, VUmc)

Positronemissietomografie (PET) is een relatief nieuwe beeldvormende diagnostische techniek, waarbij gebruikgemaakt wordt van geavanceerde detectieapparatuur en radioactieve tracers. De meest gebruikte tracer is fluor-18-deoxyglucose (FDG). Aanvankelijk werd zoveel mogelijk ervaring opgedaan met deze techniek: veel patiënten met hoofd-halskanker kregen een FDG-PET-scan en de gerapporteerde resultaten waren veelbelovend. Vervolgens is een periode aangebroken waarin meer gericht onderzoek wordt verricht. Hierbij wordt ook gekeken naar de doelmatigheid van het toepassen van FDG-PET. Een correcte studieopzet is essentieel bij de evaluatie van de waarde van FDG-PET bij bepaalde klinische problemen. De waarde van FDG-PET bij de detectie van een bekende primaire

tumor of halskliermetastasen is beperkt. Voor het opsporen van een onbekende primaire tumor bij een patiënt met een halskliermetastase is het gebruik van FDG-PET doelmatig en kosteneffectief, vooral wanneer het onderzoek vroeg in het diagnostisch traject wordt verricht. Naar de waarde van FDG-PET bij de detectie van halskliermetastasen in de palpatoir negatieve hals zijn slechts enkele beperkte onderzoeken met tegenstrijdige uitkomsten verricht. Wanneer echter kritisch naar de onderzoeksopzet (met name het histopathologisch onderzoek) wordt gekeken blijkt FDG-PET hierbij geen waarde te hebben. Ook naar de waarde van FDG-PET bij screening op afstandsmetastasen zijn slechts enkele onderzoeken verricht met tegenstrijdige bevindingen. Het is alleen nuttig om bij patiënten met

een verhoogd risico op afstandsmetastasen screening te verrichten. In deze populatie is FDG-PET doelmatig en (kosten)effectief bij het opsporen van afstandsmetastasen. FDG-PET lijkt onnodige laryngoscopieën onder narcose bij patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie te kunnen voorkomen. Dit dient echter in een gerandomiseerde multicenter studie verder te worden onderzocht. Concluderend is FDG-PET doelmatig en (kosten)effectief bij enkele specifieke diagnostische problemen en een geselecteerde patiëntenpopulatie met hoofd-halskanker. ■

VRIJE VOORDRACHTEN

X.D.R. Brouha, D.M. Tromp, J.R.J. de Leeuw, J.A.M. Winnubst, G.J. Hordijk (Utrecht)

De invloed van het drink- en rookgedrag op 'patient delay' bij patiënten met een hoofd-halstumor (Financiering: KWF UU 2000-2337)

Doel. Analyse van de invloed van rook- en drinkgewoonten op 'patient delay' en op het tumorstadium bij patiënten gediagnosticeerd met een hoofd-hals-carcinoom.

Patiënten en methoden. In de periode 2000-2002 namen 306 patiënten gediagnosticeerd met een hoofd-halstumor deel aan de studie (134 mondholte, 117 larynx en 55 pharynx tumoren). 'Patient delay' was gedefinieerd als de periode tussen het ontstaan van de eerste tumorgerelateerde klacht en het eerste bezoek aan de huis- of

tandarts. Wanneer deze periode langer duurde dan 30 dagen, werd dit 'delay' genoemd.

Resultaten. Logistische regressie analyse toonde aan dat er significant meer zware drinkers (>4 E/d) in de 'delay' groep zaten in vergelijking met patiënten die 0-2 eenheden alcohol per dag dronken ($p=0.04$; OR 1.8; 95%CI, 1.0-3.1). Rokers (0-20 sigaretten) toonden een tendens voor 'delay' ($p=0.06$; OR 2.2; 95%CI, 1.0-5.0). Veel drinken en roken waren risicofactoren voor een patiënt om gediagnosticeerd

te worden met een grote (T3-T4) tumor (drinkers: $p=0.01$; OR, 2.0; 95%CI, 1.2-3.6; respectievelijk rokers: $p=0.03$; OR, 3.1; 95%CI, 1.1-8.4).

Conclusie. Deze studie toonde aan dat veel drinken een risicofactor is voor 'patient delay' en het hebben van een grote tumor in het hoofd-halsgebied. Veel roken is een factor voor het hebben van een grote tumor, terwijl roken een geringe associatie vertoont met 'patient delay'. ■

J. Brouwer, L. Hooft, O.S. Hoekstra, J.A. Castelijns, R. de Bree, C.R. Leemans (Amsterdam, VUmc)

Systematische review van de waarde van diagnostische beeldvormende technieken bij patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie

Doel. Evaluatie van de diagnostische waarde van FDG-PET, CT, MRI en Thalliumscans bij de differentiatie tussen recidief tumor en bestralingsveranderingen bij patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie met een systematische review van de literatuur.

Materiaal en methode. De zoekactie in de literatuur werd gedaan volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration voor systematische reviews in Pubmed en Embase. Twee onafhankelijke reviewers selecteerden

de beschikbare studies. De methodologische kwaliteit van de studies werd vervolgens door dezelfde reviewers bepaald met de criterialijst voor diagnostische testen.

Resultaten. Uiteindelijk konden 7 FDG-PET studies geïnccludeerd worden. Geen der artikelen over CT, MRI of Thallium-scans voldeed aan de inclusiecriteria. De statische homogeniteit werd getest om te bepalen of een meta-analyse mogelijk was. De resultaten konden statistisch gepoold worden en weergegeven met een

SROC curve. De gepoolde sensitiviteit van de FDG-PET scan was 78%, de specificiteit 86%. De prevalentie van recidief tumor was variabel (gemiddeld 50%).

Conclusie. Slechts 7 FDG-PET studies voldeden aan de inclusiecriteria. Er lijkt behoefte te zijn aan meer studies over dit specifieke onderwerp. FDG-PET lijkt een belangrijke waarde te hebben bij de patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. ■

Cricohyoidoepiglottopexy voor recidief glottisch larynxcarcinoom na radiotherapie

A. Sewnaik, C.A. Meeuwis, J.D.F. Kerrebijn (Rotterdam)

Doel. Het kleine (T1, T2) glottisch larynxcarcinoom wordt in Nederland meestal behandeld met radiotherapie. De gouden standaard voor behandeling van een recidief is de totale laryngectomie. Een partiële laryngectomie kan bij geselecteerde patiënten een goed alternatief zijn. Doel van deze studie is om de eerste oncologische en functionele resultaten na een cricohyoidoepiglottopexy (CHEP) te beschrijven.

Patiënten en methoden. Tussen 2000 en 2004 zijn dertien patiënten behandeld met een CHEP. De oncologische

en functionele follow up, postoperatieve complicaties, duur van de revalidatie-periode en andere relevante klinische informatie werden nauwkeurig gestandaardiseerd vastgelegd.

Resultaten. Zeven patiënten hebben een follow up van tenminste 1,5 jaar. Zes patiënten hebben geen lokaal recidief en één patiënt heeft een halskliermetastase ontwikkeld. Functioneel hebben twaalf van de dertien patiënten postoperatief een goede larynx/slikfunctie. De slikrevalidatie was echter langdurig in vrijwel alle gevallen. Eén

patiënt is na zes weken geconverteerd naar een totale laryngectomie vanwege ernstige aspiratie

Conclusie. In onze kliniek worden patiënten met een recidief glottisch larynxcarcinoom na radiotherapie, indien mogelijk, behandeld met een partiële laryngectomie. De eerste resultaten van één van de gebruikte technieken daarvoor, de cricohyoidoepiglottopexie, laten zien dat dit een bruikbare techniek is voor de behandeling van het recidief glottisch larynxcarcinoom. ■

Chemotherapie en radiotherapie voor vergevorderde larynx- en hypofarynxcarcinomen.

M.P. Kos, R. de Bree, J.A. Langendijk, J. Buter, C.R. Leemans (Amsterdam, VUmc)

Doel. Evaluatie van een combinatiebehandeling van chemotherapie en radiotherapie voor vergevorderde larynx- en hypofarynxcarcinomen.

Patiënten en Methode. Veertig patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de larynx (n=19) of de hypofarynx (n=21) werden behandeld met een combinatie van chemotherapie (cisplatin en fluorouracil) en radiotherapie. Bij alle patiënten was deze behandeling een alternatief voor een totale laryngectomie. Toxiciteit, tumorcontrole, overleving en complicaties werden geëvalueerd.

Resultaten. Bij 70% van de patiënten werd acute toxiciteit graad 3 of 4 gezien. Bij 5 (13%) patiënten werd de chemotherapie gestaakt vanwege acute toxiciteit. De twee-jaar ziekte vrije overleving was 46% en de twee-jaar algehele overleving was 65%. In totaal kregen 15 (38%) patiënten een locoregionaal residu of recidief na chemoradiatie. Bij 9 patiënten werd een totale laryngectomie uitgevoerd. Eén patiënt overleed na chirurgie mede door wondgenezingsstoornissen. De één-jaar larynxpreservatie was 75%. Bij 21% van de patiënten werd late toxiciteit

graad 3 of 4 gezien. Deze bestond uit ernstige fibrose en/of radionecrose, waarvoor tracheotomie, dilataties, sondevoeding en/of hyperbare zuurstoftherapie nodig werden geacht.

Conclusie. Bij lokaal vergevorderde larynx- en hypofarynxcarcinomen is larynxpreservatie door chemoradiotherapie mogelijk bij een aanzienlijk deel van de patiënten ten koste van graad 3 en 4 late toxiciteit bij een substantieel deel van de patiënten. ■

P.A. Borggreven, I.M. Verdonck-de Leeuw, M. Muller, N.K. Aaronson, R. de Bree, C.R. Leemans (Amsterdam, VUmc)

Kwaliteit van leven en functionele status bij patiënten die een uitgebreide operatie met microvasculaire reconstructie ondergaan voor een tumor van de mondholte of orofarynx

Doel. Het verkrijgen van een beter inzicht in kwaliteit van leven (KVL) en de functionele status in relatie tot tumorlokalisatie, tumorgrootte en comorbiditeit vóór de behandeling van patiënten met een mondholte/-orofarynx tumor.

Patiënten en methode. Tachtig patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte/orofarynx die gepland waren voor een commandoresectie met microvasculaire reconstructie werden onderzocht. Voor de beoordeling van KVL werden de EORTC QLQ-C30 en QLQ-H&N35

vragenlijsten gebruikt. Functionele status beoordeling bestond uit spraak en orale functietesten..

Resultaten. Patiënten met een mondholtetumor scoorden over het algemeen slechter dan patiënten met een orofarynx tumor en hadden significant meer pijnklachten, gebits-problematiek, slechtere verstaanbaarheid en orale functies ($p < 0.05$). Patiënten met een T3-T4 tumor scoorden slechter dan patiënten met een T2 tumor en hadden significant meer algemene malaise, pijnmedicatie, slechtere mondopening, verstaanbaarheid, articulatie en orale

functies ($p < 0.05$). Patiënten met comorbiditeit scoorden significant slechter op meerdere KVL domeinen en toonden significant slechtere articulatie en orale functies ($p < 0.05$).

Conclusies. De KVL en functionele status van patiënten wordt vóór de behandeling beïnvloed door tumorlokalisatie, tumorgrootte en comorbiditeit. Dit inzicht kan bijdragen aan betere patiënt begeleiding en individuele verwachtingen omtrent verandering van KVL en functionele status na behandeling. ■

B.M.R. Op de Coul, A.H. Ackerstaff, F.J.A. van den Hoogen, C.A. Meeuwis, J.J. Manni, F.J.M. Hilgers (Amsterdam, NKI-AVL/AMC; Nijmegen; Rotterdam; Maastricht)

'Compliance', kwantitatieve stemkwaliteitsparameters, en kwaliteit-van-levenaspecten van 'vinger-vrije' spraak.

Doel. Lange termijn (6 maanden) evaluatie van 'compliance', stem-, ademhaling- en kwaliteit-van-levenaspecten met een nieuwe automatische spreekklep (Provox FreeHands HME.).

Patiënten en methode. Multi-institutionele, prospectieve studie bij 80 gelaryngectomeerde patiënten (in meerderheid dagelijkse HME-gebruikers; 8 reguliere, 58 voormalig niet-succesvolle, en 14 nieuwe automatische-spreekklepgebruikers). Gegevens werden met gestructureerde vragenlijsten verkregen (EORTC QLQ-C30/H&N35, en een studiespecifieke vragenlijst). Objectieve stemanalyse werd verricht ter vergelijking van 3 verschillende stoma-afsluitmethoden.

Resultaten. Na 6 maanden was 19% van de patiëntengroep 'dagelijkse gebruiker' (gemiddeld 5 uur/dag); 57% gebruikte de spreekklep als aanvullend hulpmiddel. De nieuwe spreekklep vertoonde significant betere objectieve stemparameters (fonatietijd en dynamisch bereik) dan de Blom-Singer-spreekklep. Echter, patiënten met vinger-afsluiting van het stoma met de Provox HME behaalden objectief de beste resultaten. De kwaliteit van leven, zowel algemeen als ziektespecifiek (EORTC QLQ-C30/H&N35), was goed en veranderde niet gedurende de studieperiode. De meer studiespecifieke vragenlijst was nodig om subjectieve veranderingen in stemaspecten

tijdens follow-up waar te nemen.

Conclusie. Ondanks het succesvol 'hands-free'-revalideren van een extra groep gelaryngectomeerde patiënten, zal deze patiëntengroep in meerderheid deze automatische spreekklep als aanvullend hulpmiddel gebruiken voor speciale gelegenheden. Het gebruik van meer studiespecifieke vragenlijsten, als aanvulling op de EORTC-vragenlijsten, lijkt essentieel bij evaluatie van specifieke symptomen bij hoofd-halstumoren. (Dit onderzoek is financieel ondersteund door Mediprof Medical Products, Moerkapelle, Nederland.) ■

Evaluatie van de morbiditeit van de donorplaats bij het gebruik van een vrije gevasculariseerde radialisonderarmlap

C.A. de Witt, R. de Bree,
I. Verdonck-de Leeuw, C.R. Leemans
(Amsterdam, VUmc)

Doel. Evaluatie van de morbiditeit van de donorplaats bij het gebruik van een vrije gevasculariseerde radialis-onderarmlap.

Patiënten en methoden. In een transversale studie werden 50 patiënten die minimaal 6 maanden tevoren een reconstructie met een radialis-onderarmlap hadden ondergaan, gevraagd twee vragenlijsten over 1) sensibiliteit en cosmetiek en 2) onderarmbeperkingen van de geopereerde arm in te vullen. Daarnaast werden bewegingen (flexie-extensie, ulnair-radiaal abductie

en pronatie-supinatie), kracht ('pinch' en 'grip') en temperatuur (digiti I en V) van de geopereerde en niet-geopereerde hand en onderarm gemeten en vergeleken (Student's t-test). De overeenkomst tussen subjectieve en objectieve bevindingen werd onderzocht met de Pearson's test.

Resultaten. Wat betreft functie en cosmetiek had 35% van de patiënten geen klachten. Verder ondervond 75% van de patiënten geen en nog eens 20% nauwelijks onderarmbeperkingen. Er was geen verschil in bewegingsuit-

slag, temperatuur en 'grip'-kracht tussen de donorarm en de andere arm. Het verschil in 'pinch'-kracht was significant ($p < 0.001$). De score van de vragenlijst naar onderarmbeperkingen correleerde significant met de verschillen in extensie, pronatie en 'grip'-kracht.

Conclusie. Sommige patiënten rapporteerden sensibiliteits- of cosmetische veranderingen. De objectieve morbiditeit van de donorplaats evenals subjectieve onderarmbeperkingen waren beperkt. ■

Indicaties, complicaties en chirurgische techniek van de tracheotomie bij kinderen – 'state of the art'

B. Kremer, A. I. Botos-Kremer
(Maastricht, Sittard)

Doel. Veranderende indicaties en complicaties evenals de mogelijkheid tot langdurige intubatie hebben het concept voor tracheotomieën bij kinderen dramatisch veranderd. Wij hebben de actuele 'state of the art' van tracheotomieën bij kinderen onderzocht.

Patiënten en methode. Hiervoor werd de internationale literatuur sinds 1971 geanalyseerd en vergeleken met onze eigen ervaringen met tracheotomieën bij 25 kinderen jonger dan 7 jaar.

Resultaten. Het aantal tracheotomieën daalde met 80%. Als indicaties namen

congenitale anomalieën en subglottische stenosen sterk toe, terwijl infectieuze ziektes sterk afnamen.

De gemiddelde intubatieduur vóór tracheotomie was tussen 31 en 66 dagen (eigen onderzoek 64 dagen), waarbij het tijdstip voor de tracheotomie afhankelijk van de endoscopische bevindingen werd bepaald. De maximale intubatieduur bedroeg 134 dagen (180 dagen). De tracheotomie afhankelijk mortaliteit was 0-11% (0%). De meest voorkomende doodsoorzaken waren canuleobstructie en accidentele decanulatie. Het percen-

tage complicaties bedroeg 15 tot 75% (66%), waarbij het meestal om geringe complicaties ging. De meest belangrijke late complicatie was tracheostenose.

Conclusies. De operatieve techniek beïnvloedt nauwelijks het optreden van vroege complicaties. Het risico van een dodelijk aflopende canuleobstructie of accidentele decanulatie is mogelijk lager bij aanleggen van een kraakbeenvenster. De incidentie van tracheostenosen is hierbij mogelijk iets verhoogd. ■

*P.K.E. Börjesson, R. de Bree, E.F.I. Comans,
J.A. Castelijns, C.R. Leemans,
G.A.M.S. van Dongen (Amsterdam - VUmc)*

Positronemissietomografie met Zirconium-89-gelabeld chimeer monoklonaal antilichaam U36 voor detectie van lymfkliermetastasen bij patiënten met hoofd-halskanker

Doel. Het vaststellen van de diagnostische waarde van positron emissie tomografie (PET) met Zirconium-89 (89Zr)-gelabeld chimeer monoklonaal antilichaam (cMAb) U36 (immuno-PET) voor detectie van lymfkliermetastasen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC).

Patiënten en methode. Zestien HHPCC patiënten, waarbij een halsklierdissectie gepland was, ontvingen intraveneus 74 MBq (10 mg) 89Zr-gelabeld cMAb U36. Alle patiënten ondergingen diagnostiek met CT of MRI en

immuno-PET. PETscans werden vervaardigd tot 144 uur na toediening. CT, MRI en immuno-PET werden onafhankelijk gescoord door ervaren beoordelaars, en bevindingen werden vastgelegd per lymfklierniveau en per halszijde.

Resultaten. Er werden geen bijwerkingen geobserveerd. Met immuno-PET werden naast alle primaire tumoren, ook 16 van de 23 positieve lymfklierniveaus (sensitiviteit 70%) en 9 van de 13 positieve halszijden (sensitiviteit 69%) aangetoond. Immuno-PET bleek foutpositief in 2 niveaus van 2 zijden.

Diagnostiek met immuno-PET bleek juist in 84 van de 89 geopereerde niveaus (nauwkeurigheid 94%) en in 13 van de 19 zijden (nauwkeurigheid 68%). CT/MRI vertoonde een sensitiviteit van 52% en 62% en een nauwkeurigheid van 88% en 74% per niveau en zijde, respectievelijk.

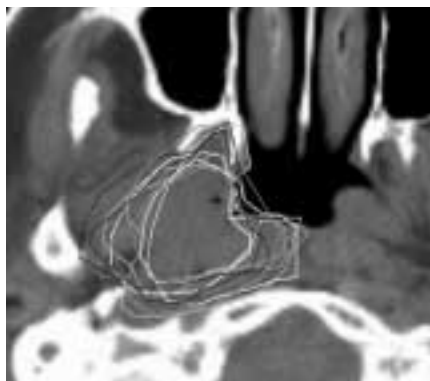
Conclusie. Immuno-PET met 89Zr-gelabeld cMAb U36 heeft mogelijk een toegevoegde waarde voor de detectie van lymfkliermetastasen bij HHPCC patiënten. ■

*R. Steenbakkers, J. Duppen, I. Fitton,
P. Nowak, M. van Herk, C. Rasch
(Amsterdam NKI-AVL, Rotterdam)*

Intekenvariatie bij nasofarynxcarcinoom voor radiotherapie, een 3-D evaluatie

Doel. Het evalueren en minimaliseren van intekenvariatie bij nasofarynxcarcinoom voor radiotherapie in 3-D.

Materiaal en methode. Tien hoofd-halsradiotherapeuten tekenden het zichtbare tumorvolume (GTV) en klinisch doelvolume (CTV = GTV + marge + gehele nasofarynx) van 10 patiënten met nasofarynxcarcinoom (T2b tot T4). Ten eerste werd er op CT ingetekend (Fig 1) en ten tweede op een 'gematchte' CT-MRI met geïntegreerde nasofarynxatlas. De intekenvariatie werd berekend in 3-D d.m.v. afstandsmeting tussen het mediane getekende oppervlak en de individuele intekening. De variatie in afstand was weergegeven in een standaarddeviatie (SD). Het mediane oppervlak werd



opgesplitst in anatomische regio's en interpretatie regio's (eens en oneens).

Resultaten. Voor CT waren de intekenvariaties voor GTV en CTV respectievelijk 4.4 mm en 5.9 mm (1 SD). Het

grootste gedeelte van GTV en CTV was een 'oneens' regio (respectievelijk 64% en 83%). De regio's met de kleinste en grootste intekenvariatie waren achter-eenvolgens de lucht en bot regio's en caudale regio. Voor de 'gematchte' CT-MRI waren de intekenvariaties voor GTV en CTV respectievelijk 3.1 mm en 4.2 mm.

Conclusie. Grote intekenvariaties werden gezien bij nasofarynxdoelvolumina. Die kunnen gereduceerd worden door toevoeging van 'gematchte' CT-MRI en een geïntegreerde anatomische atlas. ■

Klinische significantie van tumorcellen in het beenmerg van hoofd-halskankerpatiënten bepaald met E48 RT-PCR

*D.R. Colnot, D.J. Kuik, C.R. Leemans,
R. de Bree, G.A.M.S. van Dongen,
R.H. Brakenhoff (Amsterdam - VUmc)*

Doel. Het bepalen van de klinische relevantie van tumorceldetectie in het beenmerg van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC).

Patiënten en methode. Bij 139 patiënten die een operatie ondergingen vanwege een primair HHPCC werd een beenmergpunctie verricht om tumorcellen te detecteren met E48 RT-PCR. Het E48 antigeen wordt selectief tot expressie gebracht door plaveiselcellen en transcripten van het E48 gen kunnen met een 'reverse transcriptase-polymerase

chain reaction' (RT-PCR) worden aangetoond. Een positieve E48 RT-PCR suggereert de aanwezigheid van tumorcellen. Klinische evaluatie betrof analyse van de ziektevrije overleving en incidentie van afstandsmetastasen.

Resultaten. De E48 RT-PCR bleek positief in 56/139 (40%) van de HHPCC patiënten en negatief in 30 controles. Een positieve test bleek niet gecorreleerd met ziektevrije overleving of incidentie van afstandsmetastasen (respectievelijk $P = 0.146$ and $P = 0.291$). Echter, voor patiënten met

twee of meer lymfkliermetastasen bleek een positieve E48 RT-PCR wel gecorreleerd met een verhoogde incidentie van afstandsmetastasen ($P = 0.021$).

Conclusie. De aanwezigheid van tumorcellen in het beenmerg van HHPCC patiënten met twee of meer lymfkliermetastasen is gecorreleerd met een verhoogde incidentie van afstandsmetastasen. De E48 RT-PCR lijkt waardevol om in deze subgroep patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen te kunnen identificeren. ■

Trachea reconstructie met gebruik van titanium in combinatie met autologe weefsels

L.M. Janssen, G.J.V.M. van Osch, L. Feenstra, J.A. Hardillo (Rotterdam)

Doel. Trachea reconstructie is nodig bij stenose en restenose, of bij patiënten met een tumor van de trachea. We evalueerden de mogelijkheid van titanium in combinatie met wangslimvlies voor reconstructie van de trachea.

Materiaal en methoden. Naakte muis experiment: poreus titanium en oorkraakbeen gecombineerd met konijnen wangslimvlies werd subcutaan geïmplanterd voor één, twee en vier weken. De implantaten werden geogst voor histomorfologische

analyse met nadruk op angiogenese en vitaal slijmvlies.

Konijnen experiment: een voorste crico-tracheaal defect werd gereconstrueerd met titanium plaatjes, plaatjes gecombineerd met een fascielap of gecombineerd met wangslimvlies en lap. Na 6 weken werden de trachea's geogst voor analyse.

Resultaten. Naakte muis experiment: vitaal slijmvlies werd gezien op het titanium. Er was revascularisatie vanaf de onderliggende spier. Het slijmvlies op

het kraakbeen was niet vitaal en toonde geen revascularisatie.

Konijnen experiment: revascularisatie door het titanium heen trad op. Normaal tracheaslijmvlies werd gezien over het titanium. Stenosen werden niet gezien op de grens van het titanium en trachea.

Conclusie. De mogelijkheid van poreus titanium voor revascularisatie van slijmvlies maakt het een goed materiaal dat gebruikt kan worden voor reconstructie van de trachea. ■

Postoperatieve resultaten na parotischirurgie

*J.A. de Ru, P.P.G. van Benthem, G.J. Hordijk
(Utrecht, Apeldoorn)*

Doel. Evaluatie van de resultaten van chirurgische ingrepen voor tumoren van de glandula parotidea. Dit ter optimalisering van de zorg voor deze aandoeningen.

Materiaal en Methode. Alle patiënten die de laatste drie jaar zijn geopereerd wegens een parotistumor zijn gevraagd mee te werken aan een prospectieve evaluatie van de complicaties van deze

ingreep te weten: recidief tumor, parese van de n. facialis, syndroom van Frey en sensibiliteitsverlies.

Resultaten. Recidief en permanente facialisparese zijn zeldzame complicaties. Ook het syndroom van Frey lijkt met de juiste techniek in veel gevallen te voorkomen. Gevoelstoornis in het gebied van de n. auricularis magnus is een nog vaak voorkomende klacht.

Conclusie. Preventie van zowel sensibiliteitsstoornissen ten gevolge van doorsnijding van de n. auricularis magnus alsook van het syndroom van Frey zijn nieuwe aandachtspunten in de parotischirurgie nu permanente parese van de n. facialis en recidief tumoren minder vaak voorkomen. ■

Oppervlakkige parotidectomie via een gemodificeerde faceliftincisie

*P.J.F.M. Lohuis, K. Bonte,
M.W.M. van den Brekel, A.J.M. Balm,
H.B. Vermeersch Amsterdam NKI-AVL/AMC,
Gent)*

Doel. Het beschrijven en evalueren van de techniek van oppervlakkige parotidectomie via een gemodificeerde faceliftincisie.

Patiënten en methode. Gedurende de afgelopen 4 jaar ondergingen 30 patiënten met een goedaardige speekselklierafwijking een partiële, oppervlakkige parotidectomie via een gemodificeerde faceliftincisie.

Resultaten. Alle tumoren konden met microscopisch vrije resectieranden worden verwijderd, waarbij in geen van de gevallen 'tumor spill' optrad. Bij 27

van de 30 patiënten was sprake van een ongestoord postoperatief beloop. Bij een perioperatief doorrokkende, diabetische patiënt was de wondgenezing vertraagd, bij twee andere was er sprake van een nabloeding. Alle patiënten konden vóór de vierde postoperatieve dag het ziekenhuis verlaten. Ongeveer 12 weken na de operatie werden zowel het functionele als het cosmetische resultaat beoordeeld. Bij alle patiënten was op dat moment de facialisfunctie volledig ongestoord. Zowel in subjectieve (patiënt en/of

ouders) als in 'objectieve' zin (chirurg) werd het cosmetische resultaat als 'uitstekend' beoordeeld in alle 30 gevallen.

Conclusie. De gemodificeerde faceliftincisie verschaft een adequate expositie van de glandula parotidea en kan bij een (partiële) oppervlakkige parotidectomie als een alternatieve benaderingswijze worden aangewend voor een geselecteerde groep patiënten, die zich presenteert met een kleine, mobiele tumor en de expliciete vraag om een onzichtbaar postoperatief litteken. ■

SAMENVATTINGEN VAN VOORDRACHTEN VAN GASTSPREKERS OTOLARYNGOLOGY RESEARCH SOCIETY (ORS)

*L. Pope, S. Butler, S. Ayling, R. Burt,
P. Murison, M. Birchall (Bristol)*

An animal model for phrenic to recurrent laryngeal nerve repair, neurophysiological and clinical correlates.

Background. Dynamic solutions to recurrent laryngeal nerve (RLN) paralysis have proved elusive. Our group has explored the use of phrenic nerve transfer using a poly 3-hydroxy butyrate (PHB) conduit.

Animals and methods. Ten Minnesota minipigs were divided into two groups of five, killed at two and four months respectively. The right RLN was cut and the upper two roots of the phrenic

nerve were divided and reflected to allow a direct repair using a PHB conduit fixed with fibrin glue. Videolaryngoscopy (VLE) and evoked electromyography (EMG) with concentric needle electrodes were performed pre-mortem.

Results: There was no VLE or EMG evidence of regeneration in the two-month group. In the four-month group, 4 animals showed VLE evidence of

recovery. Two of these had EMG evidence of ipsilateral reinnervation, whereas one suggested contralateral reinnervation by the unoperated nerve.

Conclusion. We have developed an animal model for recurrent laryngeal nerve repair using a phrenic – RLN anastomosis with a PHB conduit, in which good functional recovery is possible. ■

*P. Chatrath, I.S. Scott, L.S. Morris, D.J. Howard, R.A. Laskey, N. Coleman
(Cambridge, London)*

Aberrant expression of minichromosome maintenance protein-2 and Ki67 in laryngeal squamous epithelial lesions

Objectives: To develop a cytological method, combined with laryngoscopy and laryngeal brushings, to detect premalignant lesions in the larynx.

Methods: Sections of normal larynx, dysplasia and squamous cell carcinoma (SCC, n=38) were used to detect expression of the cell cycle proliferation markers Ki67 and minichromosome maintenance protein-2 (Mcm-2). Patterns of surface expression were compared with cytological preparations obtained from surface laryngoscopic brushings.

Results: There was a significant relationship between expression of Mcm-2 and Ki67 ($r=0.93$). Expression increased from normal epithelium through dysplasia to SCC (Mcm-2, $p=0.001$; Ki67, $p=0.0002$). In all cases Mcm-2 expression was greater than Ki67. There was no surface expression in normal or low-grade dysplastic epithelia whilst high-grade lesions and SCC's showed significant surface expression particularly of Mcm-2. Surface cytological preparations revealed clusters of Mcm-2 positive cells in

high-grade dysplastic lesions but not low grade or normal tissue as predicted from the immunohistochemical study.

Conclusions: Laryngeal brushings, combined with cytology immunoenhanced using antibodies against Mcm-2, could help to detect laryngeal pre-malignant lesions in patients presenting with non-specific symptoms where no typical epithelial changes are seen on laryngoscopy. ■

**Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie. Utrecht, 11 juni 2004
'Optimalisatie van een bestralingsplan'**

*J. V. Lebesque,
NKI/AvL, Amsterdam*

**Optimalisatie en het dilemma voor de radiotherapeut:
je krijgt wat je wilt, maar weet je ook wat je wilt?**

'Intensity Modulated Radiation Therapy' (IMRT) schept de mogelijkheid om complexe driedimensionale dosisverdelingen te realiseren, waarbij het doelgebied tot een hoge dosis bestraald wordt en risico organen zoveel mogelijk gespaard blijven. Voor het succesvol toepassen van deze IMRT en andere optimalisatietechnieken is het van essentieel belang dat de tumor en de

marges rond de tumor goed gedefinieerd zijn. Studies laten voor een aantal tumorlokalisaties (prostaat, long en hoofd-halstumoren) zien dat de ingetokende tumorgebieden aanzienlijk kunnen variëren, tot 1 cm. Verbetering is mogelijk m.b.v. (4D) 'multimodality imaging' (CT, MRI, PET) technieken. Gezien de geometrische onzekerheden in voorbereidings- en uitvoeringsfase

van de bestraling zijn tumormarges noodzakelijk. Voor deze tumormarges bestaan een aantal recepten. Deze marges leiden niet altijd tot het meest optimale bestralingsplan. Daarom zullen in de toekomst de geometrische onzekerheden een integraal onderdeel moeten worden van planning systemen. ■

*C.H.J. Terhaard,
UMCU, Utrecht*

Review van tumorlokalisaties waar IMRT mogelijk de bestralingsmethode van voorkeur is: prostaat-, hoofd-hals-, mamma- en longcarcinoom

Met IMRT ('Intensity Modulated RadioTherapy') kan de vorm van de bundel, tijdens elke bestralingsessie, verschillende keren worden aangepast. Dit leidt tot een meer geïndividualiseerde dosisverdeling t.o.v. conventionele radiotherapie. Het voordeel is een beter aan de vorm van de tumor aangepaste dosisverdeling. Hierdoor worden normale weefsels beter gespaard. Voor bestraling van de borst (of borstwand) bij borstkankerpatiënten geldt, dat met name het hart zoveel mogelijk gespaard dient te worden. Met IMRT is het mogelijk om het doelvolumen (de borst of borstwand) meer

gelijkmatig bestralen (van belang voor cosmetiek). Ook biedt IMRT de mogelijkheid het hart beter te sparen waardoor de kans op hartschade zal afnemen. Voor bestraling van patiënten met longkanker geldt dat combinatie chemoradiotherapie gepaard gaat met meer bijwerkingen. Door gebruik te maken van IMRT is het beter mogelijk de slokdarm te sparen en eveneens het volume van de long, blootgesteld aan een hoge dosis, te verminderen. Voor het prostaatcarcinoom geldt dat dosisescalatie betere behandelingsresultaten lijkt te leiden, echter ook leidt tot meer bijwerkingen (van de endel-

darm en blaas). Met IMRT kunnen deze bijwerkingen grotendeels worden voorkomen zodat IMRT in de toekomst de behandeling van keus zal zijn. Met IMRT is voor hoofd-halstumoren een significant betere sparing van in het bijzonder speekselklieren, ruggenmerg, en de oogzenuw zinvol en mogelijk. Dat is uiteraard afhankelijk van het ingetokende doelvolumen, de marges eromheen en de gewenste homogeniteit van de dosisverdeling. Voor een aantal hoofd-halstumoren zal IMRT in de toekomst de therapie van voorkeur zijn. ■

Sparing van parotiden door loslaten ICRU-criteria voor de bestraling van de halsklieren

*W.J.M. de Kruijf,
Erasmus MC, Rotterdam*

IMRT-studies voldoen vaak niet aan de ICRU-criteria (de dosis in het doelgebied ligt tussen 107% en 95%) omdat er een gebied met een te lage dosis ontstaat (=lage-dosisstaart: <95%). Bij hoofd-halstumoren hangt het sparen van de parotiden sterk af van de lokale dosisverdeling. De bovengenoemde lage-dosisstaart bepaalt in grote mate de te behalen sparing. Deze staart wordt zichtbaar door het volume dat een dosis ontvangt kleiner dan of gelijk

aan een bepaalde waarde logaritmisch uit te zetten tegen de dosis (een 'inverse' versie van het dosis-volume-histogram). Een set limiterende lijnen in een dergelijke figuur zou als voorschrift kunnen dienen in plaats van het 95% ICRU-criterium. Voor een aantal patiënten met tonsillaire fossa en/of palatum molle tumoren is het te bestralen doelgebied bepaald volgens het Rotterdam/Brussel consensusprotocol. Vervolgens is de te

behalen sparing bepaald voor verschillende lage-dosisstaarten. Een radiobiologisch model dat de 'control probability' van de subklinische ziekte voorspelt is opgesteld. De lage-dosisstaart blijkt volgens het model een klein effect te hebben op deze 'control probability', terwijl een grote reductie van de gemiddelde dosis in de parotiden wordt behaald. ■

'Patterns of care' van brachytherapie; resultaten in Nederland 2002

*J.L.M. Venselaar,
Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg*

De 'Patterns of Care Study for Brachytherapy in Europe' (PCBE) werd in 2003 opgestart om een overzicht te verkrijgen van brachytherapie voorzieningen in Europa. Doelstelling is mede vorm te geven aan de strategieontwikkeling voor brachytherapie op Europese schaal. Per land regelt een lokale coördinator de verzending en ontvangst van enquêteformulieren. De resultaten worden samengevat en aangevuld met enkele algemene gegevens. De enquête voor de verzameling van de gegevens is 'web-based'. In beginsel is het de bedoeling de gegevens ook voor andere jaren te verzamelen teneinde tendensen en ontwikkelingen te onderkennen en te volgen.

Nederland kent 22 radiotherapie afdelingen. Twee centra ondergaan een fusieproces en hebben hun gegevens gecombineerd aangeleverd. Drie centra hebben aangegeven in 2002 geen brachytherapie-voorzieningen te hebben uitgevoerd. De overige 18 centra hebben hun gegevens verstrekt (100%). Gemiddeld werden per afdeling 95 patiënten behandeld, maar de spreiding is groot (90 patiënten, 1 sd). Een vergelijkbaar grote spreiding werd gevonden in de gerapporteerde gegevens van de 'workload' per radiotherapeut-oncoloog, klinisch fysicus, resp. brachytherapielaborant. In de 18 centra zijn 36 'afterloading units' aanwezig, 13 daarvan zijn 'high-dose rate afterloaders'. In 10 centra werden prostaatim-

plantaties uitgevoerd. In 6 centra werd CT scanning routinematig gebruikt bij de 'treatment planning'. Het totale aantal patiënten dat behandeld werd voor een gynaecologische tumor bedroeg 586. Van de 458 prostaatpatiënten werden er 419 behandeld met 125I zaadjes, 39 met een HDR techniek. In totaal werden er 300 oesofagusbehandelingen uitgevoerd. Voor Europa als geheel zijn per medio 2004 nog onvoldoende resultaten bekend om de Nederlandse gegevens al te kunnen vergelijken met andere regio's: slechts ca. 50% respons per mei 2004. ■

J.A. Langendijk,
Vumc, Amsterdam

Postoperatieve reïrradiatie (REPORT) bij recidief en tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied

Inleiding: Postoperatieve radiotherapie van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied is geïndiceerd indien sprake is van een of meer risicofactoren voor een locoregionaal recidief. De belangrijkste risicofactoren zijn een irradicale resectie, multipole lymfekliermetastasen en/of lymfekliermetastasen met kapseldoorbraak. Er is echter weinig bekend over de morbiditeit en effectiviteit van postoperatieve reïrradiatie (REPORT) indien sprake is van bovengenoemde risicofactoren na 'salvage' chirurgie bij recidieven of tweede primaire tumoren in eerder bestraald gebied. Doel van deze studie was de resultaten hiervan te evalueren.

Materiaal en methoden: In deze prospectieve studie werden 40 patiënten geïncludeerd of met een secundaire primaire tumor (SPT) (n=19) of met een locoregionaal recidief (n=21) in eerder bestraald gebied. Indicaties waren i) kapseldoorbraak (49%); ii) microscopische irradicaliteit (44%); iii) andere risicofactoren (8%). Patiënten met ernstige (\geq graad III) late complicaties ten gevolge van de eerste radiotherapie werden uitgesloten. Het interval tussen de eerste en tweede serie radiotherapie bedroeg tenminste 1 jaar in geval van een SPT en tenminste 2 jaar in geval van een locoregionaal recidief. Alleen de hoge risicogebieden werden ingesloten in het 'clinical target volume'

(CTV). Electieve radiotherapie van de lymfeklieren werd alleen toegepast indien dit gebied buiten het hoge dosisgebied van de eerste bestraling lag (>50 Gy). Pre- and postoperatieve CT-scans werden gebruikt voor definiëring van de doelvolumina en voor de planning. De totaal dosis voor de electieve gebieden bedroeg 46 Gy en de hoge risicogebieden werden bestraald tot een dosis van 60 Gy. De resultaten werden vergeleken met de resultaten van 178 patiënten die primaire postoperatieve radiotherapie (PRI-PORT) hadden gehad en die in dezelfde periode waren bestraald. Kwaliteit van leven werd geëvalueerd m.b.v. de EORTC QLQ-C30 and EORTC H&N35 voor de bestraling en 6 weken en 12 maanden na radiotherapie.

Resultaten: In het algemeen werd REPORT goed verdragen met alleen graad II and III objectieve and functionele mucositis en acute xerostomie. De locoregionale controle na 3 jaar was 68% en de 3-jaars overleving was 44% en verschilde niet significant van de PRI-PORT patiënten bij wie de locoregionale controle en overleving 74% respectievelijk 54% bedroegen. In vergelijking met PRI-PORT werden wel significant meer late complicaties waargenomen, waaronder graad III-IV xerostomie (17% versus 5%), graad III-IV fibrose van de hals (25% versus

3%), graad III-IV laryngeale complicaties (14% versus 2%) and graad III-IV slikklachten (50% versus 18%). In de REPORT groep bleef 23% van de patiënten volledig afhankelijk van sondevoeding in vergelijking met 13% in de PRI-PORT groep.

Osteoradionecrose ontwikkelde zich in 8% en fisteling werd gevonden bij 5% van de patiënten. Onderzoek naar de kwaliteit van leven liet zien dat REPORT patiënten relatief meer lokale klachten vermeldden, zoals xerostomie, verminderde smaak en reuk en slikklachten, maar er werden geen significante verschillen gevonden m.b.t. de meer algemene dimensies van kwaliteit van leven.

Conclusie: Postoperatieve reïrradiatie na 'salvage' chirurgie bij patiënten met een hoog risico op een locoregionaal recidief wordt goed verdragen en geeft bemoedigende resultaten m.b.t. locoregionale controle en overleving. Hoewel meer late radiotherapie geïnduceerde schade werd waargenomen en meer lokale symptomen werden gerapporteerd dan na primaire postoperatieve radiotherapie, werden geen belangrijke verschillen gezien m.b.t. de meer algemene dimensies van kwaliteit van leven. REPORT dient daarom te worden overwogen bij patiënten met een hoog risico op locoregionaal recidief na 'salvage' chirurgie. ■

**Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie.
Utrecht, 19 november 2004**

'Markers in radiotherapy: preclinical data and clinical relevance'

Kan ANF (atriumnatriuretische factor) een rol spelen bij de identificatie van late hartschade ten gevolge van radiotherapie?

J. Wondergem, LUMC, Leiden

Ten gevolge van mediastinale bestraling kunnen verschillende hartaandoeningen gevonden worden. Afhankelijk van de ernst van de afwijkingen kan dit leiden tot tijdelijke veranderingen in het ECG, een progressieve vermindering van de hartfunctie en uiteindelijk tot terminale hartinsufficiëntie. Ten einde het risico en/of de ernst van hartaandoeningen ten gevolge van radiotherapie te verkleinen kan naast de reeds toegepaste dosis- en volumereductie ook een andere strategie gevolgd worden. Vroegtijdige onderkenning van zich ontwikkelende hartschade en tijdige toediening van cardiovasculaire medicamenten kan van het grootste belang zijn bij de reductie van hartschade. ANF is een recent ontdekt hormoon,

dat hoofdzakelijk is betrokken bij regulering van het bloedvolume c.q. de bloeddruk. Ten gevolge van een verhoogde atriumdruk komt ANF vrij in de circulatie en heeft diverse fysiologische effecten op nieren en bloedvaten zoals een verhoogde uitscheiding van water en zouten en relaxatie van de bloedvaten. Via bovengenoemd mechanisme wordt de 'werklast' van het 'zieke' hart verlicht.

Zowel dierexperimenteel onderzoek als diverse klinische publicaties suggereren een relatie tussen de ernst van de hartsschade en de hoogte van de plasma ANF-concentratie. Het meten c.q. volgen van de plasma ANF-concentratie na bestraling van het hart levert belangrijke informatie op over de

ernst van de hartschade reeds in een vroeg en nog asymptomatisch stadium. Uit ons experimenteel en klinisch onderzoek is gebleken dat ANF, in potentie, een waardevolle marker kan zijn voor subklinische hartschade. Het consequent volgen van ANF-spiegels in plasma (minimaal 1x per jaar), beginnend vanaf de datum van behandeling, geeft de mogelijkheid om reeds in een vroeg stadium te interveniëren wanneer klinische schade aan het hart dreigt op te treden. Bovendien zijn de kosten verbonden aan het meten van ANF in

het plasma marginaal (circa € 10,- per patiënt/per meting) vergeleken bij functieonderzoek met behulp van isotopen en/of radionucliden. ■

BG Wouters, M Koritzinsky, T van den Beucken, MG Magagnin, Lambin; Grow Research Institute, University of Maastricht, Maastricht Radiation Oncology (Maastricht) Lab, Maastricht, The Netherlands. C Koumenis; Wake Forest University School of Medicine, Departments of Radiation Oncology and Cancer Biology, Winston-Salem, USA

Wegen die leiden tot tolerantie tegen hypoxie in tumoren.

De meeste solide humane tumoren bevatten gebieden met een laag zuurstofgehalte, hypoxische gebieden genaamd. Klinische data tonen aan dat het hypoxisch gedeelte invloed heeft op de prognose. Hypoxie verandert het tumorgedrag door het stimuleren van: resistentie tegen behandeling, metastasen, genomische instabiliteit en angiogenese.

Een belangrijke vraag hierbij is 'Wat bepaalt het hypoxisch gehalte in humane tumoren?' Wij veronderstellen dat tolerantie tegen hypoxie ontstaat

gedurende tumor-ontwikkeling en dat dit belangrijk is voor het globale hypoxisch gehalte in een tumor. We veronderstellen dus dat de hypoxische micro-omgevingen voordelig zijn voor de globale tumorgroei en dat tolerantie tegen hypoxie een eigenschap is waarvoor geselecteerd wordt gedurende tumorgroei. Verschillende wegen zijn bekend geraakt als belangrijke bemiddelaars in dit tolerantieproces. De eerste is het verlies van de apoptotische aanleg door genetische mutaties, zoals p53. De tweede activeert transcriptie-

factor HIF1. Deze transcriptiefactor bevordert overleving en angiogenese. Wij hebben de regulatie van mRNA translatie geïdentificeerd als de derde belangrijke weg. Deze regulatie gebeurt deels door activatie van de geïntegreerde stress respons (ISR). De ISR beïnvloedt de proteïne expressie gedurende hypoxie, bevordert celoverleving en tumorgroei bij knaagdieren. Deze data suggereren dat tolerantie tegen hypoxie een belangrijk doelwit is voor kankertherapie. ■

Endogene en exogene markers van tumorhypoxie

J. Bussink, JAHM Kaanders en
AJ van der Kogel
UMC St Radboud, Afdeling Radiotherapie,
Nijmegen

Hypoxische cellen zijn minder gevoelig voor bestraling dan goed geoxygeeerde cellen. Modificaties van de behandeling waarbij de invloed van tumorcelhypoxie wordt verminderd, laten een toename van de lokale en regionale tumorcontrole zien. Het negatieve effect van tumorcelhypoxie kan worden gereduceerd door bestraling te combineren met het toedienen van stoffen die hypoxische cellen gevoeliger maken voor radiotherapie ('hypoxic cell sensitizers'). Ook is het mogelijk om hypoxie te verminderen door de doorbloeding van tumoren te verbeteren met behulp van vaso-actieve stoffen (b.v. nicotinamide) of door patiënten een zuurstof-verrijkt gasmengsel (carbogeen) te laten ademen. Er zijn diverse methoden beschikbaar om tumorcelhypoxie te meten. Dit kan bijvoorbeeld met behulp van bio-reduceerbare chemische stoffen (b.v. pimo-

nidazol, EF5 etc), magnetische resonantie technieken en door directe meting van de zuurstofspanning met behulp van micro-electroden. Opname van pimonidazol in hoofdhalstumoren heeft een goede correlatie met het resultaat van de behandeling laten zien; hierbij hadden hypoxische tumoren een significant slechtere lokale controle. Het nadeel van het gebruik van exogene hypoxische merkstoffen is dat ze eerst moeten worden toegediend voordat ze kunnen worden aangetoond. Mede daardoor gaat de voorkeur uit naar het gebruik van endogene hypoxische merkstoffen om tumorcelhypoxie aan te tonen. In eerste instantie komt HIF-1a (Hypoxia Inducible Factor) hiervoor in aanmerking. Dit is een sleutelwit voor de regulatie van de oxygenatiegraad van cellen. Immunohistochemische detectie van HIF-1a in coupes laat een patroon zien

passend bij zowel diffusie als perfusie gelimiteerde hypoxie. Andere endogene markers, deels gereguleerd via HIF-1a, zijn het Carbonic-Anhydrase 9 (CA9), verantwoordelijk voor het handhaven van de intracellulaire pH, en de glucose transporters (met name Glut-1). In veel studies is er een relatie aangetoond tussen de endogene markers en overleving doch vrijwel nooit met lokale tumorcontrole.

Concluderend kan worden gezegd dat endogene hypoxische markers, zoals HIF-1a, CA9 en Glut 1, een indicatie geven over het maligne gedrag van tumoren maar niet zozeer een voorspelling kunnen doen over het succes van een locoregionale behandeling. Mogelijk is dit wel het geval bij het gebruik van exogene hypoxische markers, zoals pimonidazol. ■

Bestuurswisseling

Het Dagelijks Bestuur van de NWHHT is per 1 december 2004 als volgt samengesteld:
dr. B.F.A.M. van der Laan, kno-arts, AZG, *voorzitter*;
dr. C.H.J. Terhaard, radiotherapeut, UMCU, *secretaris*;
dr. H.A.M. Marres, kno-arts, UMC St Radboud, *penningmeester*;
dr. P.P. Knegt, kno-arts, ErasmusMC, *lid*;
prof.dr. J.A. Langendijk, radiotherapeut AZG, *lid*.

Referaat Th. Wobbes 'Syndroom van Frey na parotidectomie'

Hoofd-Hals Journaal 2004;15 (no.31):58.

G.B. Snow
Ouderkerk aan de Amstel

In dit referaat wordt een artikel *Sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey syndrome following parotidectomy* van Filho W.Q. et al in de *World J Surg.* 2004; 28: 361-364 besproken. De auteurs pasten deze - overigens reeds lang bekende - techniek toe bij 24 patiënten. Na een follow-up periode van 12 tot 90 maanden deed zich bij geen van hen het syndroom van Frey voor. De auteurs houden een pleidooi voor de door hen toegepaste techniek, al wijzen zij er zelf op dat in de literatuur minder gunstige ervaringen met deze techniek worden gemeld.

Het is een goede zaak dat collega Wobbes weer eens de aandacht vraagt voor het syndroom van Frey na parotidectomie, in het bijzonder voor het voorkómen daarvan. Al is tegenwoordig effectieve behandeling van het syndroom van Frey mogelijk¹, voorkomen is beter dan genezen. Toch noopt dit referaat tot enkele aanvullende opmerkingen.

De in de literatuur gerapporteerde incidentie van het syndroom van Frey, in de Angelsaksische literatuur ook wel *gustatory sweating* genoemd, na parotidectomie is afhankelijk van drie factoren:

1. de wijze, waarop de diagnose wordt gesteld - alleen op grond van anamnese en klinische verschijnselen of ook op basis van een positieve jodium-zetmeel test volgens Minor;
2. de uitgebreidheid van de parotischirurgie;
3. de duur van de follow-up - de meeste gevallen doen zich binnen 3-4 jaar na parotidectomie voor; het is echter niet ongewoon dat het syndroom zich past later manifesteert.

In dit kader is nadere bespreking van de tweede factor van belang. Na totale parotidectomie doet het syndroom van Frey zich bij minstens de helft van de patiënten voor, na volledige oppervlakkige parotidectomie bij slechts weinig minder patiënten². In de afgelopen 20 jaar is een reeks publicaties^{3,4,5,6,7} verschenen, waaruit duidelijk blijkt dat de incidentie van het syndroom van Frey na partiële oppervlakkige parotidectomie aanzienlijk lager is. Tevens is uit langdurige follow-up gegevens gebleken dat deze operatie bij de grote meerderheid van de benigne tumoren en een niet onaanzienlijk percentage van de maligne tumoren volledig verantwoord is. Het beste advies ter voorkóming van het syndroom van Frey na parotidectomie luidt dan ook: verwijder niet meer parotisweefsel dan strikt noodzakelijk is. Vanzelfsprekend blijven er indicaties

voor totale parotidectomie, zoals onder meer bij chronische parotitis. Dan zou de door Filho et al beschreven chirurgische techniek ter voorkoming van het syndroom van Frey te overwegen zijn. De voor- en nadelen daarvan dienen dan wel afgewogen te worden ten opzichte van die van behandeling van het syndroom met botulinetoxine, zo het zich later inderdaad voordoet.

Literatuur:

1. Beerens AJ, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg* 2002;89:116-19.
2. McGurk M, Renehan A. eds. *Controversies in the management of salivary gland diseases.* Oxford:Oxford University Press, 2001.
3. Martis C. Parotid benign tumors: comments on surgical treatment of 263 cases. *Int J Oral Surg* 1983;12:211-20.
4. Prichard AJ, Barton RP, Narula AA. Complications of superficial parotidectomy versus extracapsular lumpectomy in the treatment of benign parotid lesions. *J R Coll Surg Edinb* 1992;37:155-8.
5. McGurk M, Renehan A, Gleave EN, Hancock BD. Clinical significance of the tumour capsule in the treatment of parotid pleomorphic adenomas. *Br J Surg* 1996;83:1747-9.
6. Helmus C. Subtotal parotidectomy: a 10 year review (1985 to 1994). *Laryngoscope* 1997;107:1024-7.
7. Leverstein H, Van der Wal JE, Tiwari RM, Van der Waal I, Snow GB. Surgical management of 246 previously untreated pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Br J Surg* 1997;84:399-403.

Joeri Buwalda

Proefschrift Universiteit van Amsterdam
(UvA), 7 september 2004
Promotores: prof dr H.N. Caron,
prof dr P.F. Schouwenburg

ISBN: 90-9018431-9

Ablative surgery, Moulage-technique brachytherapy and Reconstruction (AMORE) for childhood head and neck rhabdomyosarcoma

Het rhabdomyosaroom (RMS) is een kwaadaardige, embryonale tumor, die waarschijnlijk uitgaat van voorlopers van dwarsgestreepte spiercellen. Deze tumor komt voornamelijk voor bij kinderen in de eerste 10 levensjaren en vormt 4-5% van alle maligne tumoren op de kinderleeftijd. Het RMS kan overal in het lichaam ontstaan, echter bijna 40% heeft zijn origine in het hoofd-halsgebied. Bij kinderen met een hoofd-hals (HH) RMS, wordt de prognose in belangrijke mate bepaald door het verkrijgen van lokale tumorcontrole.

Het HHRMS wordt in drie groepen verdeeld op basis van lokalisatie: orbita, parameningeaal en non-parameningeaal. De symptomen van het HHRMS, met uitzondering van de orbitale lokalisaties, zijn verraderlijk en aspecifiek. Daarom wordt de ziekte vaak pas in een vergevorderd ontdekt. Radicale chirurgie in het hoofd-halsgebied bij kinderen kan verstrekkende functionele en cosmetische consequenties hebben. Bovendien zijn parameningeale tumorlokalisaties moeilijk chirurgisch te bereiken. Daarom wordt primair chirurgische behandeling van HHRMS vaak niet mogelijk geacht. Voor chirurgische therapie na reductie van de tumor door chemotherapie gelden dezelfde bezwaren. De meeste kinderen worden dan ook behandeld met chemotherapie, gevolgd door uitwendige radiotherapie. Het doelgebied bij uitwendige radiotherapie omvat het tumorgebied bij diagnose plus een marge van 2 cm. Dit houdt in dat een groot gedeelte van het hoofd-halsgebied wordt blootgesteld aan hoge doses ioniserende straling. De (nog groeiende) weefsels en organen bij jonge kinderen hebben een verhoogde gevoeligheid voor schade als gevolg van radiotherapie. Hierdoor kunnen vele 'late effecten' ontstaan. Een van de meest frequent optredende en ontsierende gevolgen is de asymmetrische uitgroei van het craniofaciale skelet. Er is derhalve nog immer controversie over de meest geschikte lokale behandeling van het HHRMS.

Het AMORE protocol, bestaande uit Ablatieve chirurgie, Moulage-techniek brachytherapie en chirurgische Reconstructie, is in 1993 ontwikkeld in het Emma Kinderziekenhuis/ Academisch Medisch Centrum te Amsterdam voor de lokale behandeling van kinderen met een HHRMS. De tumorchirurgie beoogt het postchemotherapie tumorresidu macroscopisch volledig te reseceren, waarbij zoveel mogelijk normale weefsels worden

gespaard. Eventueel achtergebleven microscopisch tumorresidu wordt behandeld met brachytherapie in plaats van uitwendige radiotherapie. Het bestraalde wondgebied wordt gereconstrueerd met een spiertransplantaat. Het doel van AMORE is het intensiveren van lokale behandeling en het voorkomen van de late effecten van uitwendige radiotherapie.

In dit proefschrift worden de methoden van het AMORE protocol, de uitvoerbaarheid en de resultaten beschreven van zowel primaire als 'salvage' therapie bij kinderen met een non-orbitaal HHRMS. Het protocol blijkt goed uitvoerbaar, zelfs na eerdere uitwendige radiotherapie. De vijfjaarsoverleving bij primaire behandeling van 20 patiënten (67.5% totale overleving en 64% ziektevrije overleving) komt overeen met de gepubliceerde resultaten van conventionele therapie (chemoradiatie). 'Salvage'-therapie was succesvol bij 7 patiënten in een groep van 9 (follow-up 4-10 jaar). Wat betreft de late effecten als gevolg van de behandeling is er tot nu toe een lage incidentie van klinisch relevante stoornissen in de uitgroei van het craniofaciale skelet. Stringente preoperatieve beeldvorming en intraoperatieve controle van de positie van de moulage kunnen leiden tot een reductie van het aantal lokale recidieven. ■

David Colnot.

Proefschrift Vrije Universiteit te Amsterdam,
30 juni 2004

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

Copromotor: dr. J.C. Roos

ISBN: geen

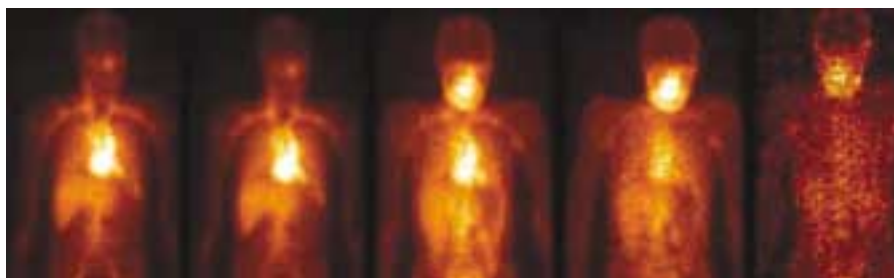
Radioimmunotherapy in head and neck cancer patients

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van fase I studies met radioimmuno-therapie bij patiënten met hoofd-halskanker. Radioimmunotherapie maakt gebruik van tumorselectieve monoklonale antilichamen, waaraan radionucliden zijn gekoppeld, die de toegediende radioactiviteit selectief kunnen afleveren bij tumorcellen, ongeacht hun lokalisatie in het lichaam. De studies laten zien dat radioimmunotherapie veilig toegediend kan worden en dat het beenmerg dosis-limiterend is. Deze beenmerg-toxiciteit kan worden verminderd door transfusie van eigen stamcellen uit het bloed van de patiënt. Verdere evaluatie van RIT als adjuvante systemische behandeling van hoofd-halskanker in fase II/III studies is gerechtvaardigd op basis van de resultaten beschreven in dit proefschrift.

Ondanks verbeteringen in de locoregionale behandeling met chirurgie en/of radiotherapie van gevorderde stadia III/IV hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen (HHPCC) blijft er sprake van een hoog percentage recidieven, zowel locoregionale recidieven als metastasen op afstand. Om de prognose van deze patiënten te verbeteren is een effectieve, systemische adjuvante therapie noodzakelijk. Radioimmunotherapie (RIT) maakt gebruik van tumorselectieve monoklonale antilichamen (MAbs) waaraan radionucliden zijn gekoppeld. Zo kan systemisch toegediende radioactiviteit selectief worden afgeleverd bij tumorcellen ongeacht hun lokalisatie in het lichaam. Een veelbelovend target antigeen voor RIT van HHPCC is het v6 domein van het CD44 membraaneiwit (CD44v6). Eerdere klinische radioimmunoscintigrafie en biodistributiestudies hebben laten zien dat de anti-CD44v6 MAbs U36 en BIWA in gelijke mate selectieve ophoping in primaire HHPCC tumoren en lymfkliermetastasen vertonen.

Hier worden de resultaten beschreven van een tweetal fase I dosisescalatie RIT studies bij HHPCC patiënten met rhenium-186 gelabeld chimeer MAb U36 (^{186}Re -cMAb U36). De maximaal tolereerbare dosis (MTD) van ^{186}Re -cMAb U36 was 27 mCi/m² (1.0 GBq/m²) en dosislimiterende been-

mergtoxiciteit werd waargenomen bij 41 mCi/m² (1.5 GBq/m²). De mate van beenmergtoxiciteit bleek direct gecorreleerd aan de beenmergdosis, die variabel was tussen patiënten onderling, maar individueel kon worden voorspeld met een 'pretherapie' studie van twee bloedmonsters. Om de beenmergtoxiciteit te verminderen en de MTD te verhogen werd re-infusie van 'granulocyte colony-stimulating factor' (G-CSF) gestimuleerd autoloog volbloed gebruikt. Deze strategie bleek succesvol en de beenmergtoxiciteit kon aanzienlijk worden verminderd, waardoor een verdubbeling van de MTD tot 54 mCi/m² (2.0 GBq/m²) mogelijk bleek. Bij de meerderheid van de patiënten, en bij alle patiënten die op het MTD niveau werden behandeld, werd stabilisatie van de ziekte waargenomen. Ondanks het gebruik van een chimeer (muis/mens) antilichaam werden humaan-anti-cMAb U36 waargenomen in patiënten. Daarom werd in een volgende studie het gehumaniseerde anti-CD44v6 MAb BIWA 4 geëvalueerd bij patiënten die werden geopereerd vanwege een primair HHPCC. De opname van BIWA 4 in tumor en normale weefsels bleek vergelijkbaar met die van cMAb U36 en er werden geen humane antilichaamreacties waargenomen. Omdat de toekomst van RIT waarschijnlijk zal liggen in het gebruik als adjuvante



Whole-body scans van een patiënt verkregen direct na toediening van ^{186}Re -cMAb U36, en na resp. 21, 72, 144 uur en 2 weken. Direct na toediening is vooral activiteit zichtbaar in de bloed-pool, die tot 72 uur na toediening zichtbaar blijft. De relatieve opname van ^{186}Re -cMAb U36 in de tumor in de rechter orofarynx neemt toe met de tijd..

systemische behandeling, werd getracht HHPCC patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een recidief, met name metastasen op afstand, te identificeren door het aantonen van tumorcellen in beenmerg met de E48 'reverse transcriptase polymerase chain reaction' (RT-PCR). Deze E48 RT-PCR bleek niet gecorreleerd met ziektevrije overleving: wel werd wel een significant verband gevonden tussen een positieve E48 RT-PCR en het optreden van metastasen op afstand voor patiënten die bij operatie twee of meer tumorpositieve lymfklieren in de hals hadden.

Uit de studies beschreven in dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat RIT met 186Re-cMAb U36 veilig lijkt en dat bovendien klinische respons werd waargenomen. Door toepassing van reinfusie van G-CSF gestimuleerd auto-loog volbloed kan een hogere MTD worden bereikt. BIWA 4 is niet immunogeen gebleken in tegenstelling tot cMAb U36, hetgeen verdere evaluatie rechtvaardigt als kandidaat voor RIT. Ofschoon de E48 RT-PCR test op beenmerg een subgroep van HHPCC patiënten kan aanwijzen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van metastasen op afstand, lijkt verder

onderzoek in de toekomst noodzakelijk om tot een test te komen die gebruikt kan worden voor de selectie van HHPCC patiënten voor wie adjuvante therapie in aanvulling op operatie en/of bestraling gewenst is. Gebaseerd op de bovenstaande gegevens en in afwachting van de resultaten van een fase II/III studie, lijkt verdere evaluatie van RIT als adjuvante systemische therapie voor HHPCC gerechtvaardigd. ■

Jeroen P.M. Fennis.

Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen,
26 november 2004

Promotores: prof.dr. P.J.W. Stoeltinga
prof.dr.J.A. Jansen

ISBN 90-9018693-X

Mandibular reconstruction: platelet rich plasma & scaffolds

An experimental study

Reconstructies van continuïteitsdefecten van de mandibula zijn mogelijk met gebruik van gerevasculariseerde vrije lappen, vrije niet-gerevasculariseerde bottransplantaten en alloplastische materialen. Het is echter nog steeds een uitdaging om de driedimensionale vorm van de harde en zachte weefsels zo goed mogelijk te herstellen en tegelijkertijd functionele rehabilitatie met behulp van implantaatgedragen prothetische voorzieningen mogelijk te maken.

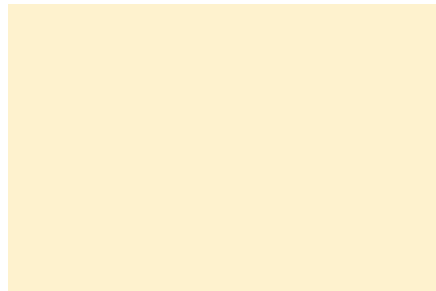
Het proefschrift begint met een kort historisch overzicht betreffende reconstructie van de mandibula met behulp van vrije bottransplantaten, gerevasculariseerde lappen en experimenten ter vervanging van verloren gegane delen van de mandibula door middel van *tissue-engineering*. Er wordt dieper ingegaan op het gebruik van groeifactoren, in het bijzonder op die welke in trombocytenconcentraten ('platelet rich plasma' (PRP)) voorkomen.

Achtentwintig geiten ondergingen een continuïteitsresectie ter hoogte van de kaakhoek. Primaire reconstructie vond plaats met gebruik van twee CAD-CAM (Computer-Aided Designed and Computer-Aided Manufactured) 2,3mm platen gefixeerd met monocorticale schroeven. De voorgevormde en hittebehandelde platen behoeven peroperatief slechts minimale adaptatie, waardoor de kans op breuk door metaalmoeheid gereduceerd wordt. Het defect werd overbrugd door het oorspronkelijke corticale bot, gevuld met een autoloog bottransplantaat afkomstig van de voorste bekkenkam (Fig.2-2.). Bij 14 geiten werd autoloog trombocytenconcentraat (PRP-gel;

Platelet-Rich Plasma) vermengd met het gemalen bottransplantaat. Bij alle geiten was sprake van een ongestoorde genezing. De osteosyntheseplaten en -schroeven weerstonden de onmiddellijke belasting door herkauwende proefdieren gedurende periodes van drie weken (n=12), zes weken (n=12) en drie maanden (n=4). Na opoffering vond klinische en radiologische evaluatie plaats, waarbij gescoord werd op botdoorbouw ter plaatse van de zaagsneden, callusvorming en botresorptie. Hieruit bleek dat het gebruik van PRP de botgenezing aanzienlijk verbeterde, met statistisch significante verschillen na zes en 12 weken.



Bij histologische en histomorfometrische evaluatie werden de positieve effecten van de toevoeging van PRP



aan een gemalen bottransplantaat op de botgenezing, zoals gezien bij radiologische evaluatie, bevestigd. In de niet-PRP groep werden de meeste gereplanteerde segmenten omgeven door een fibreus kapsel. Botdoorbouw ter plaatse van de zaagsneden en callusvorming waren duidelijker aanwezig in de PRP-groep.

Histomorfometrie toonde in de PRP-groep een hoger botoppervlaktepercentage en een hogere mate van vaat-ingroei dan in de niet-PRP groep. Deze effecten waren vooral zichtbaar en statistisch significant na zes en 12 weken.

Nog eens twaalf geiten ondergingen dezelfde behandeling maar nu werd het oorspronkelijke corticale bot buiten het lichaam bestraald met een dosis van 50 Gray teneinde alle kernhoudende cellen te doden. De radiologische en histologische resultaten waren, met betrekking tot botremodellering, minder positief dan de resultaten verkregen in vergelijkbare experimenten met niet-bestraalde corticale botmallen.

Vervolgens ondergingen zes geiten dezelfde behandeling. De mal werd echter nu gemaakt van polylactide (PDLLA). De gemalen bottransplantaten binnen de PDLLA-mal, die gecompri-meerd bleek te zijn, toonden aanzienlijke resorptie en vervanging door fibreus weefsel. Desalniettemin was het klinische resultaat gunstig aangezien nieuw gevormd bot, aan de buitenzijde van de PDLLA-mal, tot botdoorbouw



tussen de mandibulastompen had geleid (Fig.5-4.). De oorspronkelijke vorm van het gereconstrueerde segment bleef hierbij bewaard.

Klinische toepassing van een modificatie van de hiervoor beschreven technieken vond plaats bij acht patiënten die een partiële mandibularesectie hadden ondergaan in verband met een kwaadaardige tumor. Secundaire reconstructie vond plaats met twee voorgevormde 2,3 mm titaniumplaten en monocorticale schroeven, autoloog gemalen bottransplantaten afkomstig van de posterieure bekkenkam en PRP. De genezing verliep in alle gevallen ongestoord en indien dit voor de prothetische rehabilitatie gewenst was werden na ongeveer zes maanden permucosale implantaten geplaatst. In dit geval werden gelijktijdig botbiopten genomen. De histologie toonde in zes gevallen botremodellering, terwijl in één geval na zes maanden het bot grotendeels vervangen was door fibreus weefsel. Hierbij gingen de implantaten na negen maanden verloren. In één geval ontwikkelde zich na zes maanden een nieuw carcinoom waaraan de patiënt uiteindelijk overleed.

Aldus werden bij zes patiënten zowel functioneel als esthetisch bevredigende resultaten behaald, zeker wanneer de slechte preëxistente conditie van de omgevende weke delen ten gevolge van bestralingseffecten in aanmerking genomen wordt. De beschreven methode maakt driedimensionale reconstructie mogelijk met voldoende bothoogte en -volume om prothetische behandeling met gebruik van permucosale implantaten mogelijk te maken.

Afsluitende opmerkingen en toekomstperspectief

Dit proefschrift toont aan dat reconstructie van de mandibula door middel van 'scaffolds' gevuld met een gemalen autoloog bottransplantaat afkomstig van de voorste bekkenkam, vermengd

met PRP, betrouwbaar was, terwijl een positief effect van PRP op botgenezing werd gezien. De gebruikte methode is echter afhankelijk van een goed gevasculariseerde wekedelen-envelop waarbij primair gesloten kan worden. Daarom is de beschreven methode niet geschikt voor primaire reconstructie na segmentale resectie wegens een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. In deze gevallen is primaire reconstructie met samengestelde vrije lappen nog steeds als gouden standaard te beschouwen, ondanks de donorplaats morbiditeit.

Eén van de grootste problemen bij de bespreking van PRP is het feit dat er zo'n grote diversiteit aan PRP-producten bestaat. Dientengevolge zou het de voorkeur verdienen dat bij toekomstig onderzoek zowel trombocytenaantallen en -concentraties als groeifactorconcentraties, van bijvoorbeeld PDGF en TGF- β , genoemd worden of zelfs gestandaardiseerd. Op die manier kan wellicht een optimale dosering voor PRP in combinatie met bottransplantaten worden vastgesteld. Het wordt dan ook mogelijk de dosis-responscurve voor PRP te bepalen.

PRP-producten kunnen in geselecteerde gevallen een waardevolle toevoeging zijn aan gemalen autologe bottransplantaten. Patiënten met een gecompromitteerde vascularisatie en grote defecten, die een secundaire reconstructie moeten ondergaan, hebben waarschijnlijk het meeste baat bij het gebruik van PRP-producten. Het is echter de vraag of het routinematig gebruik van PRP-producten in combinatie met autologe bottransplantaten, laat staan in combinatie met uitsluitend biomaterialen, in de orale en maxillofaciale reconstructieve chirurgie een toegevoegde waarde heeft. ■

Rolien H. Free.

Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen,

31 maart 2004

Promotores: prof.dr. F.J.W. Albers

prof.dr.ir. H.J. Busscher

prof.dr. H.C. van der Mei

Copromotor: dr. R. van Weissenbruch

ISBN: 90-6464 328 8

Exogenous factors influencing voice prosthetic biofilm

Gelaryngectomeerde patiënten, die als gevolg van stembandkanker hun strottenhoofd inclusief stembanden verliezen maken gebruik van siliconen spraakprothesen om te komen tot spraakrevalidatie. Naast veranderingen in de ademhaling en het slikken is het verlies van de eigen stem een van de meest ingrijpende en psychisch belastende gevolgen van deze ingreep. Het is derhalve van belang een snelle spraakrevalidatie te realiseren. De tracheo-oesofageale shuntspraak wordt beschouwd als de meest succesvolle vorm van spraakrevalidatie, die binnen 14 dagen na de operatie al kan worden benut.

Sinds de introductie van spraakprothesen in 1979 zijn er verschillende typen prothesen ontwikkeld. Naast verschillen in ontwerp, manier van plaatsing en luchtstroomweerstand hebben alle typen spraakprothesen uiteindelijk te maken met een beperkte levensduur, doordat bacteriën en gisten zich hechten op het oppervlakte van de prothese (biofilmvorming). Als gevolg van deze kolonisatie wordt het klepmechanisme aangetast en zal de prothese gaan lekken of zal het spreken steeds moeizamer worden doordat de luchtstroomweerstand van de prothese te hoog wordt. De prothese dient dan te worden vervangen. Dit is een voor de patiënt belastende ingreep met kostengenererende consequenties. Frequent wisselingen van de prothesen kunnen tevens leiden tot granulaties rondom de tracheo-oesofageale fistel, littekenweefselvorming met stenosering of een insufficiënte prothese door een te ruime fistelopening. Er zijn dus verschillende redenen waarom het verlengen van de levensduur van spraakprothesen gewenst is.

De gemiddelde levensduur van spraakprothesen is 3 tot 4 maanden, alhoewel dit per patiënt sterk varieert. Een aantal endogene en exogene factoren zijn van invloed op de biofilmvorming op spraakprothesen. Endogene factoren zijn onder meer individuele commensale bacteriën in de mondkeelholte en op de huid, de invloed van speeksel, mechanische krachten van de posterieure slokdarmwand tegen het oesofageale deel van de prothese, gastro-oesofageale reflux en het effect van anatomische condities na de operatie. Exogene factoren die kunnen worden onderscheiden zijn medicatie, drink- en rookgedrag, voedingsmiddelen, luchtstroom en luchttemperatuur, blootstelling aan pathogene bacteriën en het gebruik van specifieke producten die de vorming van biofilm kunnen beïnvloeden.

In dit proefschrift werd de levensduur van Groningen en Provox II spraakpro-

thesen onderzocht en werden de mogelijke beïnvloedende factoren bestudeerd in een multifactoriële analyse. Bij geen van de onderzochte variabelen (leeftijd, algemene gezondheidstoestand, gebruik van medicatie, preoperatief rook- of drinkgedrag, radiotherapie, granulatieweefsel, dentitie, stemgebruik of de consumptie van karnemelk, yoghurt, melk, bier of frisdranken) kon een significant effect worden vastgesteld op de levensduur.

De brede variatie in levensduur van spraakprothesen tussen patiënten onderling (inter-individueel) en ook per patiënt (intra-individueel), zoals werd vastgesteld in deze studie, leidde tot de conclusie dat biofilmvorming een multifactorieel proces was. Dat maakt het buitengewoon gecompliceerd om onderzoek te doen naar enkele of multipole factoren die dit proces beïnvloeden, zeker in een in vivo situatie, waarbij een veelvoud aan wisselende factoren bestaat. Om het onderzoek naar methoden om de levensduur van spraakprothesen te verlengen te kunnen voortzetten, werd besloten om in vitro experimenten te ontwerpen. Hiervoor werd gebruikgemaakt van een 'kunstkeel' waarin het effect van één factor op biofilmvorming op spraakprothesen kon worden onderzocht. De biofilmvorming in de kunstkeel werd geïnitieerd door gebruik te maken van een totale biofilm van een geëxplanteerde prothese. Gebruikmakend van de kunstkeel werd aangetoond dat het gebruik van luchtstroom, diverse zuivelproducten zoals karnemelk en Yakult, suspensies van probiotische bacteriën (o.a. melkzuurbacteriën) en cafeïnehoudende frisdranken (o.a. cola) een remmend effect heeft op biofilmvorming op spraakprothesen onder in vitro omstandigheden. Verdere bestudering van de veelbelovende resultaten van deze studie zal uitgevoerd dienen te worden in een prospectieve, gecontroleerde 'cross-over' in vivo studie om de relevantie voor de kliniek verder te kunnen bepalen. ■

Simon D. Strackee.

Proefschrift Universiteit van Amsterdam,
27 oktober 2004

Promotor: mw.prof.dr.C.M.A.M. van der
Horst

Copromotor: dr.F.H.M. Kroon

ISBN: 90-9018663-8

Mandibular reconstruction revisited; on modeling and fixation techniques of the fibular free flap

Het doel van reconstructie van een mandibuladefect is herstel van vorm en functie. Indien hiervoor een vrij gevasculariseerd fibulatransplantaat wordt gebruikt, is het noodzakelijk dit te verdelen in segmenten. Voor het herstellen van de oorspronkelijke contour van de mandibula is het optimaal modelleren en adequaat fixeren van deze fibulasegmenten nodig.

Om de parabolische vorm van de mandibula te reconstrueren moet de fibula in segmenten worden verdeeld met gebruikmaking van de gesloten wig-osteotomietechniek. Uit de literatuur blijkt, dat het verkrijgen van een goed contourherstel niet vanzelfsprekend is en dat veelvuldig secundaire ingrepen noodzakelijk zijn om een acceptabele contour te verkrijgen. In de loop van de jaren zijn diverse publicaties verschenen over wat de beste methode is om de contour van de onderkaak te modelleren. Geen van deze publicaties heeft echter geleid tot een methode, systeem of instrument voor reconstructie van de mandibula, dat universeel toepasbaar is. Om de vraag te beantwoorden hoe een mandibula zo accuraat mogelijk te reconstrueren met behoud van de bloedvoorziening van de fibulasegmenten, hebben we een studie uitgevoerd.

De voorkeur gaat ernaar uit het aantal osteotomieën beperkt te houden om de segmentale periostale circulatie niet te veel te verstoren en de operatieduur

beperkt te houden. Door het kleine aantal osteotomieën zal er een hoekige contour ontstaan. Het doel van deze studie is om na te gaan waar en in welke mate over-, dan wel ondercorrectie zal optreden. Als uitgangssituatie wordt een subtotale reconstructie van ramus naar ramus genomen met maximaal vijf botsegmenten en vier osteotomieën. De studie werd verricht op dertig gepreserveerde kaken.

De contour van de kaak werd overgenomen op kalkpapier en onderverdeeld in vijf lijnstukken (ramus-body-symphyse-body-ramus). Door het afsnijden van de bocht in de oorspronkelijke kaakomtrek zal de laterale zijde versmallen en de kin verbreden. Dit gaat tevens gepaard met een verplaatsing ('displacement') van de kin. Om een zo nauwkeurig mogelijk volgen van de originele omtrek te verkrijgen moeten beide afwijkingen zo klein mogelijk gehouden worden. De mate van onderprojectie en overprojectie wordt berekend voor een verplaatsing van de kin van 1.0, 1.5, 2.5, 5.0, 7.5 en 10 mm. De meest nauwkeurig reconstructie van de kaakcontour wordt verkregen met een verplaatsing van 2.5 mm. Om de periostale circulatie te behouden moet de minimale breedte van de botsegmenten 15 mm of meer bedragen. Dit geldt met name voor de symphyse. Uitgaande van een fibuladikte van 14 mm wordt de binnenlengte van het symphysegedeelte berekend. De verplaatsing van 2.5 mm geeft een gemiddelde binnenlengte van 16.4 mm met een spreiding van 11.9 tot 24.8 mm. Het verlies aan laterale projectie is minimaal (5.8) en de uiteindelijke kin breedte is acceptabel (gemiddeld 35.0 mm).

Concluderend willen wij stellen, dat met een beperkt aantal osteotomieën een acceptabel contour herstel kan worden verkregen in geval van een subtotale reconstructie. De botlengte van het symphysaire deel blijft binnen een

veilige marge. Is het defect beperkter in omvang, dan is het resultaat van het contourherstel nog nauwkeuriger.

Teneinde de complexe 3-D curve van de mandibula te reconstrueren is het noodzakelijk meerdere osteotomieën te verrichten. Voor het bepalen van de plaats en de hoek waaronder deze osteotomieën worden verricht zijn diverse oplossingen bedacht, echter in de praktijk gebeurt het veelal met het 'timmermansoog'.

Aan de hand van de gegevens uit de theoretische studie kon een pas-en-zaag-malsysteem worden ontworpen. De pasmal dient om de 'vertaalslag' te maken van de gebogen contour van de mandibula naar de hoekige contour van de reconstructie. De in de pasmal opgeslagen informatie van hoeken en lengtes wordt overgezet in een zaagmal. De fibula (nog verbonden met het onderbeen door de vaatsteel) wordt in de zaagmal gefixeerd waarna de osteotomieën en de fixatie van de segmenten nu in één procedure op de ingestelde plaatsen worden gerealiseerd. Hiermee wordt een optimaal botvlakcontact ter plaatse van de osteotomieën verkregen. Na fixatie van de botsegmenten wordt de fibula uit de mal verwijderd en de vaatsteel doorgenomen. De neomandibula kan nu aan de resterende mandibuladelen gefixeerd worden.

Er is weinig bekend over de resultaten van contourherstel van de mandibula na reconstructie met vrije gevasculariseerde fibulatransplantaten. Om de kwaliteit van de met het pas-en-zaag-malsysteem verrichte mandibulareconstructies te bepalen, is een kadaverstudie verricht. Bij acht kadaverhoofden is hiervoor een standaard anterieur mandibuladefect gecreeërd. Voor en na reconstructie zijn de kadaverhoofden met behulp van CT-scans vastgelegd. De verkregen CT-beelden van de kaken zijn softwarematig 'gematched' om

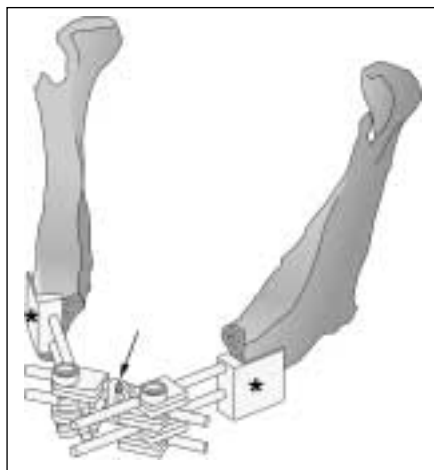


Fig. 1 De mal is geplaatst tussen de proximale mandibulastompen na resectie van het centrale kaakdeel.

vergelijking van de 3-D vorm voor en na reconstructie mogelijk te maken. Hiervoor zijn de voor en na reconstructiebeelden van de kaken over elkaar heen geplaatst en in driekwart projectie afgedrukt. Tevens worden op axiale, 2-D coupes van de 'gematchte' CT-beelden de oorspronkelijke, de gereconstrueerde en een theoretische 'optimale' reconstructies vergeleken. Het vlak van de axiale coupe wordt bepaald op de laterale projectie van de mandibula nadat de kaak in een standaardpositie is geplaatst. Het vlak loopt door de kinpunt met de meest antero-caudale projectie. Bij zeven van de acht reconstructies worden goede resultaten bereikt. Ten opzichte van de theoretisch optimale reconstructie is er slechts een beperkte onderprojectie van het symphysesegment.

Wij concluderen, dat 3-D afbeeldingen van de 'gematchte' CT-scans in combinatie met 2-D afbeeldingen van axiale coupes met daarin de oorspronkelijke kaak-contour naar ons idee de meest zinvolle wijze is voor het beoordelen van kwaliteit van kaakreconstructies. Het kwantificeren van de gevonden verschillen zal niet leiden tot een beter inzicht in de kwaliteit van de kaakre-

constructies. Met deze visuele methode blijkt dat de reconstructies van de kaak met het pas-en-zaag-malsysteem een adequate methode is met een zeer acceptabel resultaat.

Na het modelleren moeten de fibulasegmenten onderling en aan de resterende kaakstompen bevestigd worden. Dit kan door middel van een reconstructieplaat of miniplaatjes. Om het risico van compressie van de periostale circulatie zo veel mogelijk te verkleinen heeft het de voorkeur om de hoeveelheid osteosynthesemateriaal zo beperkt mogelijk te houden. Titanium miniplaatjes zijn tegenwoordig de gouden standaard en zijn compatibel met het pas-en-zaag-malsysteem. Echter, uit de literatuur is ook bekend dat bij vrijwel alle mandibulareconstructies die verricht werden met cerclagedraden er een consolidatie optrad van de fibulaoosteotomieën. Dit biedt de mogelijkheid andere vormen van fixatie te evalueren.



Fig. 2 Met behulp van de mal (Fig. 3) is het fibulatransplantaat op maat gezaagd en gefixeerd aan de mandibulastompen met osteosyntheseplaatjes.

Als eerste worden nikkel-titanium 'botstaples' geïntroduceerd als alternatief fixatiemateriaal bij mandibulareconstructies met een vrijgevasculariseerd fibulatransplantaat. Om de bruikbaarheid van deze vorm van fixatie te beoordelen is die vergeleken met twee andere gangbare technieken. In een in-vitro fibulamodel van beukenhout worden de relatieve sterkte en stijfheid bij compressie en torsiebelasting van deze 'memory staples' vergeleken met die van staaldraadcerclages en titanium 2.0 osteosyntheseplaatjes. Bij de compressietesten blijkt dat de cerclages significant zwakker zijn dan

de 'memory staples', die op hun beurt weer zwakker zijn dan de miniplaatjes. De stijfheid van de titaniumplaatjes is duidelijk het grootst. Bij de torsieproeven blijkt, dat bij 35° rotatie de torsiesterkte van titaniumplaatjes tweemaal zo groot is die van de 'memory staples'. Het verschil in stijfheid tussen de plaatjes en de staples is marginaal. De cerclages vertoonden een snelle afname in sterkte en stijfheid bij torsiebelasting.

Als men ervan uitgaat, dat de (titanium)miniplaatjes en de cerclages de uitersten voorstellen van fixatiemethodes waarbij een goede botgenezing verwacht mag worden, dan geven de 'memory staples' voldoende stevigheid om een goede consolidatie te bewerkstelligen. Naast de nikkel-titanium 'botstaples' wordt een prototype van een variant op de cerclagetechniek beschreven. Dit draad-klem-fixatiesysteem bestaat uit een dikke monofilament staaldraad, die via een boorgatje in de te verbinden botdelen via de mergholte wordt gevoerd. Fixatie vindt plaats door aan beide zijden een klemplaatje over de draadeinden op te schuiven en na het opspannen van de draad te deformeren en zodoende vast te klemmen. Dit draad-klem-fixatiesysteem geeft minder compressie op het periosteum dan de conventionele cerclagetechniek en is gemakkelijk toepasbaar bij het pas-en-zaag-malsysteem. De verwachting is tevens, dat dit draadfixatiesysteem beter bestand is tegen buig- en torsiebelasting.

Om de bruikbaarheid van deze vorm van fixatie te beoordelen werd het draad-klem-fixatiesysteem vergeleken met twee andere gangbare technieken: staaldraadcerclages en titaniumplaa-tosteosynthese. Een kunststof fibulamodel wordt gebruikt voor de in-vitro belastingstesten.

Het alternatieve fixatiesysteem bleek niet succesvol. De sterkte van de nieuwe draad-klem verbinding is min of meer gelijk aan die van conventionele cerclages bij buigbelasting en aanzienlijk zwakker bij torsiebelasting. ■

C. Paul van Wilgen.

Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 9 juni 2004

Promotor: prof.dr. J.L.N. Roodenburg

Copromotor: dr. P.U. Dijkstra

ISBN 90.367.202.061

Morbidity after neck dissection in head and neck cancer patients; a study describing shoulder and neck complaints and quality of life

Bij het operatief verwijderen van tumoren in het hoofd-halsgebied worden vaak electief of therapeutisch de lymfeklieren in de hals verwijderd. Crile beschreef al in 1906 de zogenoemde radicale halsklierdissectie. Bij deze vorm van halsklierdissectie wordt naast de M. sternocleidomastoideus en de V. jularis interna ook de N. accessorius verwijderd. Vooral het verwijderen van deze motorische zenuw gaf bij veel patiënten nek- en schouderklachten, zoals; pijn, verminderde bewegelijkheid van schouder en nek en een verminderde schouderfunctie. De prevalentie van schouderklachten wordt beschreven variërend van 47% tot 100%. Inmiddels wordt de operatie daarom selectiever uitgevoerd met sparen van de belangrijke structuren.

In dit promotieonderzoek is allereerst gekeken naar de incidentie van schouderklachten na verschillende typen halsklierdissecties. Het blijkt dat na een selectieve (supraomohyoidale) procedure minder schouderklachten voorkomen. In de groep patiënten die een supraomohyoidale halsklierdissectie heeft ondergaan bleek dat slechts 6% schouderklachten had op basis van N. accessorius uitval. Om vast te stellen of er sprake is van N. accessorius uitval is het beiderzijds laten abducen van de beide schouders de meest aangewezen test.

In de totale onderzoekspopulatie bleek 35% schouderklachten te hebben. Deze schouderklachten werden slechts in 50% verklaard door uitval van de N. accessorius. Bij nader onderzoek van de patiëntengroep, die pijn aan de nek en de schouder hadden zonder accessoriusuitval, bleek pijn vooral verklaard te kunnen worden als neuropathische pijn (hyperaesthesie, allodynie) en myofaciale pijn. Daarbij komt neuropathische pijn vooral voor in de nek en myofaciale pijn in de schouder. Verder is de groep bekeken op bewegelijkheid van de nek en de schouders en sensibiliteitsverlies. Verminderde bewegelijkheid van de nek treedt vooral op bij lateroflexie van de operatiezijde af en is gecorreleerd aan type operatie en radiotherapie. Ook sensibiliteitsverlies is gecorreleerd aan het wel of niet ondergaan van radiotherapie.

Verder is onderzoek verricht naar de kwaliteit van leven van patiënten langer dan een jaar na behandeling. Kwaliteit van leven wordt vooral bepaald door het wel of niet aanwezig zijn van depressiviteit, maar ook klachten van de nek en schouder zijn daarbij belangrijk. In vergelijking met een controlegroep blijken de hoofd-halsoncologische patiënten meer problemen te ervaren met sociaal functioneren en ervaren zij meer beperkingen als gevolg van fysieke problemen. Op andere

terreinen blijkt de kwaliteit van leven vergelijkbaar met die van gezonde mensen, bijvoorbeeld op het gebied van algemene mentale gezondheid, vitaliteit en gezondheidsbeleving.

In het laatste hoofdstuk wordt het voorkomen van depressiviteit beschreven en vergeleken met patiënten met andere kankertypen en een controlegroep. Ook is bestudeerd in welke mate somatische gevolgen van de behandeling het meten van depressiviteit beïnvloeden. ■

Workshop-/Congres aankondigingen

'Mocht u berichten missen in het Hoofd-Hals Journaal: de redactie stelt iedere bijdrage uwerzijds op prijs.'

18 januari

63e Oncologiedag: Black holes and blind spots in advanced melanoma
NKI/AvL, Amsterdam
Informatie: t.eggenhuizen@nki.nl
www.nki.nl

19-22 januari

4th International Symposium on advances in head and neck cancer
Marburg, Germany
Informatie: zapf@med.uni-marburg.de

20-21 januari

9th Laryngeal framework surgery course
VUmc, Amsterdam
Informatie: l.haan@vumc.nl
www.vumc.nl/kno/laryngealcourse

23 februari

**NWHHT- symposium
Knelpunten in de zorg voor de patiënt met een tumor in het hoofd-halsgebied.**
UMC St. Radboud Nijmegen
Informatie: h.marres@kno.umcn.nl
vanheerden@planet.nl

10-12 maart

13th National and 4th International course on parotid gland and facial nerve surgery
Univ.HNO-Klinik, Köln
Informatie:
orlando.guntinas@uni-koeln.de
www.hno-uni-koeln.de

10-13 maart

Advanced digital technology in head and neck reconstruction: future directions
Banff, Alberta, Canada
www.res-inc.com/advanced_technology.htm

14-18 maart

Liverpool practical microvascular course Maxillofacial surgery
University Hospital Aintree, Liverpool
Gillian.allman@aht.nwest.nhs.uk

8 april

NWHHT research meeting
Informatie: ja.langendijk@vumc.nl
vanheerden@planet.nl

18-22 april

22e Cursus Introductie in de fundamentele en klinische oncologie
Ned. Ver. voor Oncologie
Informatie: vanheerden@planet.nl

19-24 april

10th International Congress on Oral Cancer
Crete, Greece
Informatie: www.icooc-2005.org

5-6 mei

BAHNO Annual Scientific Meeting International conference with a focus on oral cancer
Royal College of Physicians of London

20-21 mei

11th Esser Course Aesthetics in facial reconstruction: New perspectives
Erasmus Expo-&Congress center R'dam
Informatie: s.hofer@erasmusmc.nl

26-28 mei 2005

Head and neck cancer imaging
Afdeling Radiologie
Universiteits Ziekenhuizen
Leuven, België
Informatie:
christine.raemaekers@uz.kuleuven.ac.be
www.icimatingsociety.org.uk

10-11 juni

The Göttingen concept of laser surgery for head and neck tumors – Reflections from 5 continents.
Göttingen, Germany
Informatie: amartin3@gwdg.de
www.ent-goettingen.de

22-25 juni

12th European Course of Reconstruction in Head and Neck Oncology
Institut d'Anatomie de Paris, France
Informatie: +33 142114606
Ms P. Przybyl pezybyl@igr.fr

25-30 juni

XVIII World Congress of International Fed. Oto-Rhino-Laryngological Societies
Rome, Italy
Informatie: Antonietta Ciarniello
lfos2005@gruppotriumph.it

22-24 september

European Society Head Neck Radiology (ESHNR), congres
Keble College Oxford, UK.
Informatie: www.eshnr2005.org.uk

3-5 oktober

International Cancer Imaging Society, 4th annual teaching course
Beurs van Berlage, Amsterdam
Informatie: www.icimatingsociety.org.uk

11-15 oktober

9th Birmingham International Multidisciplinary Head and Neck Course
Birmingham U.K.
Informatie: john.watkinson@uhb.nhs.uk

10-12 november

1st International symposium on Prognostic factors in head and neck tumors
Leiden
Informatie:
r.j.baatenburg_de_jong@lumc.nl

1-2 december

Internationaal symposium: Salivary gland tumors: diagnosis and management
VUmc, Amsterdam
Informatie: d.chevalking@vumc.nl