

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep

Hoofd-Hals Tumoren

In dit nummer:

Knelpunten ■

Chemoradiatie ■

Research ■

FOSCAN[®]

(temoporfin)

photodynamic therapy
in head & neck cancer

- European Union Licence
palliative treatment for head and neck cancer
www.biolitecpharma.com/foscan
- Training Workshops
one-day meetings led by experienced clinicians
www.biolitecpharma.com/workshops

Foscan[®] is activated by red light emitted by the
652 nm biolitec PDT laser and delivered by a flexible
biolitec optical microlens fibre. The biolitec group
supplies a complete package of products for
photodynamic therapy

**bio
LITEC
PHARMA**

NLAD-05-03
Date of Preparation May 2003

Verkorte productinformatie Foscan

Samenstelling : Vloeistof voor injectie in flacons van 3,5 ml (14 mg temoporfin) of 5 ml (20 mg temoporfin).

Indicaties: Palliatieve behandeling van patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied bij wie eerdere therapie niet is aangeslagen en die niet in aanmerking komen voor radiotherapie, chirurgie of systemische chemotherapie. **Dosering en wijze van toediening:** Foscan fotodynamische therapie mag alleen worden toegediend in gespecialiseerde oncologische centra en alleen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met fotodynamische therapie. Foscan wordt toegediend als een eenmalige, langzame intraveneuze injectie. De dosering is 0,15 mg/kg lichaamsgewicht. De te behandelen plaats dient 96 uur na toediening van Foscan te worden belicht met licht van een golflengte van 652 nm, afkomstig uit een goedgekeurde laserbron. Het gehele tumoroppervlak moet belicht worden, met behulp van een goedgekeurde optische fiber met een microlens-uiteinde. Herhaling van de gehele behandeling is mogelijk met een aanbevolen interval van minimaal 4 weken tussen de behandelingen. **Contra-indicaties:** Porfyrie of andere aandoeningen die door licht worden verergerd; overgevoeligheid voor temoporfin of een van de hulpstoffen; bekende allergieën voor porfyrië; tumoren waarvan bekend is dat deze in een groot bloedvat, in of grenzend aan het belichtingsgebied, groeien; geplande chirurgische ingreep binnen de eerstvolgende 30 dagen; bestaande oogaandoening waarvoor naar verwachting binnen 30 dagen een onderzoek nodig is met een spleetlamp; gelijktijdige behandeling met een ander geneesmiddel dat lichtovergevoeligheid veroorzaakt. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Bijzondere voorzichtigheid moet betracht worden om extravasatie op de plaats van injectie te voorkomen. Mocht dit optreden dan dient dit gebied gedurende tenminste 3 maanden tegen licht te worden beschermd. Pulse-oximeters moeten tenminste om de 10-15 minuten worden verplaatst om het risico van lokale verbrandingsverschijnselen van de huid te voorkomen. Indien Foscan is toegediend tijdens de voorafgaande 30 dagen dienen niet-geplande operatieve ingrepen slechts uitgevoerd te worden als deze strikt noodzakelijk zijn. In dat geval dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden om te voorkomen dat tijdens deze ingrepen directe belichting van patiënten met operatielampen plaatsvindt. Alle patiënten die Foscan toegediend krijgen worden tijdelijk lichtgevoelig. Voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden om bloedstelling van de huid en ogen aan direct zonlicht of aan felle binnenvlichting gedurende de eerste 15 dagen na injectie te vermijden. Lichtgevoeligheidsreacties van de huid worden veroorzaakt door zichtbaar licht; zonnebrandcreme met ultravioletfilters biedt daarom geen bescherming. Het is belangrijk dat patiënten geleidelijk worden blootgesteld aan normaal licht. **Interacties:** Lichtgevoeligheid van de huid kan verergeren indien temoporfin wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die lichtgevoeligheid veroorzaken. Een dergelijke reactie is gemeld met lokale toediening van 5-fluorouracil. **Bijwerkingen:** Zeer algemeen voorkomende effecten: pijn, bloeding, pijn in het gezicht, pijn op de injectieplaats, littekenvorming, necrose van de mond, dysfagie, oedeem van het gelaat, constipatie. Algemeen voorkomende effecten: braken, anemie, oedeem, trismus, gelokaliseerde ontsteking, mondzweten, misselijkheid, blaarvorming, erytheem, slikproblemen, reactie op de injectieplaats, branderig gevoel, brandwonden, hyperpigmentatie, lichtovergevoeligheidsreactie, zonnebrand, huidnecrose, duizeligheid. **Farmaceutische voorzorgsmaatregelen:** Foscan moet niet gemengd worden met andere medicinale producten. Niet verdunnen met waterige oplossingen.

Registratie/afleverstatus: 3,5 ml: EU/1/01/197/001, 5 ml: EU/1/01/197/002. / U.R. Standaard EU prijs: €7.000 per 5-ml flacon. **Registratiehouder:** biolitec pharma ltd. **Datering:** April 2003 (PINL-0403)
Voor volledige productinformatie is de geregistreerde IB1-tekst op aanvraag beschikbaar bij de registratiehouder: biolitec pharma ltd, Heriot Watt research park, Edinburgh, EH14 4AP, Scotland, UK, or at www.biolitecpharma.com.



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

Hoofredacteur

Dr. L.E. Smeele, kaakchirurg

Eindredacteur

Prof dr. A Vermey, chirurg

Redactieleden

Mw. M.G. van Driel, oncologie verpleegkundige

Mw. E. de Haan, logopedist

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

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

Prof dr. P.C. Levendag, radiotherapeut

Dr. C.R.N. Rasch, radiotherapeut

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

Prof dr. Th. Wobbes, 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@wxs.nl

www.NWHHT.nl

Bladmanagement

Kloosterhof Acquisitie Services,

Napoleonsweg 128a, 6086 AJ Neer

De heer H.G.P. Vullers

E-mail: info@kloosterhof.nl

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

Internet: www.kloosterhof.nl

Grafische verzorging

M2 Reclame- Ontwerpbureau

GSM 06-50294329

E-mail: emtwee@home.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

Extra erkenning

Een extra erkenning voor de hoofd-halsoncologie als medisch-specialistisch aandachtsgebied is recent ontstaan door het binnen de Nederlandse Vereniging voor Radiologie opgerichte tweejarige subspecialisatieprogramma *Neuroradiologie/Hoofd-Halsradiologie*. Bij dit programma is uitgegaan van de richtlijnen die door de European Association of Radiology (EAR) zijn opgesteld naar aanleiding van de aanbevelingen van de Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS) in de 'UEMS Radiology Section and the UEMS European Board of Radiology Guidelines on Training in General Radiology'. Subspecialisten worden verondersteld topklinische patiëntenzorg te kunnen leveren op hun deelgebied, bij te kunnen dragen aan nieuwe ontwikkelingen, bereid te zijn hun kennis over te dragen aan algemene radiologen en de dialoog met de verwijzende specialisten op het vakgebied te verbeteren. Om als opleidingscentrum erkend te worden is het een vereiste dat binnen dezelfde muren een NWHHT Hoofd-Halscentrum gevestigd is.

Voor de sectie Hoofd-Halsradiologie is prof. J.A. Castelijns het verantwoordelijk bestuurslid. Desgevraagd zegt hij: "Het hoofd-halsgebied is een complex diagnostisch terrein waar de technische ontwikkelingen snel gaan. Het opstellen van het opleidingsprogramma is tijdrovend gebleken, maar wij konden gebruikmaken van bestaande initiatieven op dit gebied, zoals de cursussen die nu reeds worden gegeven voor radiologen (in opleiding). Ik verwacht dat het instellen van een gecertificeerde subspecialisatie de kwaliteit van de patiëntenzorg uiteindelijk ten goede komt".

Al met al is het verheugend vast te stellen dat hiermee het fundament voor de hoofd-halsoncologie nog beter gegrondvest is.

Ludi Smeele
hoofredacteur

Postoperatieve chemoradiatie
voor hoofd-halstumoren

5

Jaarverslag 2004 NWHHT

8

Verslag symposium Knelpunten
in de hoofd-hals oncologische
zorg

10

Verslag 3e Research
bijeenkomst NWHHT

27

Referaat: Mondholtecarcinoom,
klinisch normaal mondslijm-
vlies en stoppen met roken

36

<i>Redactioneel</i>	3
<i>Postoperatieve chemoradiatie voor hoofd-halstumoren</i>	5
<i>Jaarverslag 2004 NWHHT</i>	8
<i>Verslag symposium Knelpunten in de hoofd-hals oncologische zorg</i>	10
<i>Verslag Huishoudelijke vergadering NWHHT</i>	16
<i>Congresverslag Rare head and neck tumours</i>	19
<i>Congresverslag High-tech rehabilitatie na laryngectomie.</i>	20
<i>Congresverslag 11th Esser Course</i>	21
<i>Congresverslag 96th AACR</i>	23
<i>EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group</i>	24
<i>Verslag 3e Research bijeenkomst NWHHT</i>	27
<i>Voorjaarsvergadering KNO-vereniging</i>	29
<i>Referaat: Mondholtecarcinoom, klinisch normaal mondslijmvlies en stoppen met roken</i>	36
<i>Proefschrift van G.J.P.A. Koene</i>	38
<i>Proefschrift van E.N.M. Simon</i>	39
<i>Proefschrift van J.A. de Ru</i>	41
<i>Proefschrift van D. Tromp</i>	42
<i>Proefschrift van D.C.G. de Veld</i>	43
<i>Proefschrift van W. Derks</i>	43
<i>Congresagenda</i>	46

Postoperatieve chemoradiatie voor hoofd-hals tumoren

Dr. C. Rasch, radiotherapeut-oncoloog
NKI-AvL, Amsterdam

De behandelingsresultaten van tumoren in het hoofd-halsgebied worden voor een belangrijk deel bepaald door het al dan niet bereiken van locoregionale controle. Voor vroege stadia gaat de voorkeur uit naar een beperkte orgaansparende behandeling, hetzij radiotherapeutisch hetzij chirurgisch. Voor de gevorderde stadia is traditioneel een combinatie van radiotherapie met chirurgie het meest effectief.

In de jaren negentig van de vorige eeuw is voor de behandeling van stadium III/IV hoofd-halstumoren de combinatie van chemotherapie met radiotherapie als primaire behandeling naar voren gekomen. De eerste stappen werden hierbij gezet door neo-adjuvante chemotherapie te gebruiken als indicator voor het al dan niet gevoelig zijn van de tumor voor de combinatiebehandeling. Bij patiënten die op de inductiebehandeling niet reageerden werd overgegaan op een gecombineerde chirurgisch-radiotherapeutische behandeling.¹ Later bleek onder meer uit meta-analyse dat de gelijktijdige combinatiebehandeling van chemotherapie met radiotherapie de beste kans op locoregionale respons en winst in survival ten opzichte van radiotherapie alleen te zien gaf.²

De vraag rees dan ook of de combinatiebehandeling van chemotherapie met radiotherapie niet ook een verbetering van de locoregionale controle dan wel ziektevrije overleving zou kunnen geven bij patiënten die een operatieve behandeling hadden ondergaan. In het New England Journal of Medicine van mei 2004, zijn de resultaten gepubliceerd van twee vergelijkbare fase 3 onderzoeken waarbij getest werd of het toevoegen van gelijktijdig cisplatinum aan postoperatieve radiotherapie de uitkomsten van behandeling verbeterde voor geopereerde hoofd-halskankerpatiënten met een hoog risico op recidief.^{3,4} De twee onderzoeken werden respectievelijk uitgevoerd onder auspi-

ciën van de Europese Organisatie voor Research en Treatment of Cancer (EORTC) en Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). De RTOG-trial baseert de resultaten op 416 patiënten met een minimale follow-up van ruim 24 maanden met een mediaan van 46 maanden.⁴ Primair eindpunt van de trial was lokale en regionale controle in twee jaar. De EORTC studie had een rapportage over 334 patiënten, met een mediane follow-up van 60 maanden. In beide trials is een bestralingsschema gekozen van 60 tot 66 Gy in 2 Gy per dag, 1 fractie per dag gecombineerd met cisplatinum intraveneus, 100 mg/m² op dag 1, 22 en 43 van de radiotherapie.³ De gepubliceerde analyses laten in beide trials een voordeel voor de chemoradiatie-arm zien: de RTOG-trial een winst van 10% in twee jaar locoregionale controle, de EORTC-trial een ziektevrije overlevingswinst van 11% en een winst in locoregionale controle van 14% in vijf jaar. Tevens is in de Europese trial een toename van de overleving waarneembaar; de gepubliceerde analyses van de RTOG-trial laten dit niet zien. In geen van beide trials was een verschil in afstandsmetastasering waarneembaar.

Helaas is deze winst niet gratis. De toevoeging van chemotherapie gelijktijdig met radiotherapie levert in de primaire behandeling een toename van bijwerkingen op (tabel 1).²⁻⁵ Deze bijwerkingen tonen zich met name in een toegenomen mucositis, resulterend in dehydratie met frequentere zieken-

	EORTC 2931 5 jaar	RTOG 2 jaar
Ziekte-vrije overleving	47 versus 36% (p=.04)	54 versus 45% (p=.04)
Locoregionaal recidief	17 versus 31% (p=.007)	18 versus 28% (p=.01)
Overleving	53 versus 40% (p=.02)	64 versus 57% (p=.19)
Graad III acute toxiciteit	p=.008	77 versus 34% (p<.0001)
Late toxiciteit	38 versus 41% (p=.25)	21 versus 17% (p=.29)
Invloed op afstandmetastasen	p=.61	p=.46

Tabel 1 Voornaamste eindpunten EORTC 22931 en RTOG 9501 trials

huisopname als gevolg, alsmede een verhoogd percentage sondevoedingen en pijnmedicatie.⁴ In de nu besproken trials laat de RTOG-trial een toename van deze bijwerkingen zien. De EORTC-trial meldt objectief geen verschil in acute mucositis of late toxiciteit. Subjectief is er echter een aanzienlijk verschil in acute toxiciteit ten nadele van de chemoradiatie arm.³ De RTOG-trial laat een toename zien van 34 naar 77% graad 3 mucositis; dit betekent in de praktijk een noodzaak tot sondevoeding. De ernstige late toxiciteit was ook hier niet verschillend in beide armen.

Moeten alle hoog-risico patiënten nu postoperatief chemoradiatie krijgen? Allereerst is niet duidelijk wat 'hoog-risico' in deze zin betekent. Alhoewel in opzet vergelijkbaar zijn er niet onbelangrijke verschillen in de twee trials aan te wijzen (tabel 2). Gemeenschappelijk betreft het tumoren van de mondholte, orofarynx, larynx en hypofarynx. In beide trials konden patiënten met microscopisch aangedane resectiemarges alsmede patiënten met extracapsulaire uitbreiding van de lymfklieren geïnccludeerd worden. In de RTOG trial werden echter ook patiënten opgenomen met twee of meer positieve lymfklieren, bij de EORTC trial alle stadium III/IV ziekte maar ook patiënten

EORTC 22931 alleen:

- Stadium III/IV ziekte
- Positieve lymfklieren op level IV of V bij patiënten met tumoren van oropharynx of mondholte
- Vaatembolieën
- Perineurale infiltratie

RTOG 9501 alleen:

- Twee of meer positieve lymfklieren

Beide:

- Microscopische irradicaliteit
- Extracapsulaire groei

Tabel 2 Inclusioncriteria EORTC 22931 en RTOG 9501

met zogenaamde 'skiplesions' in niveau 4 en 5 bij tumoren van orofarynx of mondholte alsmede indien er angio-invasieve groei of perineurale infiltratie van de tumoren aangetoond kon worden.

Dit resulteerde in een verschil in patiëntenpopulatie. Een belangrijk verschil is het aandeel N₂+ ziekten, in de RTOG trial 94% versus 57% in de EORTC. Het aandeel microscopisch positieve resectiemarges was daarentegen hoger in de RTOG trial.

Gezien deze verschillen is actie ondernomen om door middel van subgroep-analyse duidelijkheid te verkrijgen over de indicaties tot postoperatieve chemoradiatie. De gemeenschappelijke kenmerken in de zin van multiple lymfklieren, kapseldoorbraak en microscopisch irradicale resectie kunnen op grond van deze trials als indicatie voor postoperatieve chemoradiatie gesteld worden. Twijfel blijft dan nog bestaan bij de minder hoge risico patiënten waarbij geen kapseldoorbraak is aangetoond of patiënten met vrije resectiemarges bij T₃ of T₄ tumoren.

Een ander aspect is de toepassing van modernere radiotherapie schema's. In beide trials is gekozen voor conventionele bestraling als standaardarm. Ook zonder de toevoeging van chemotherapie zijn er bij stadium III/IV tumoren echter verbeterde uitkomsten aangetoond door middel van modernere radiotherapieschema's.^{6,7} Hierbij wordt of de behandelingsduur verkort bij gelijkblijvende fractie dosis (acceleratie) of het aantal fracties en daarmee de dosis opgehoogd bij verlaagde dosis per fractie en meerdere fracties per dag (hyperfractionering). Combinaties hiervan in diverse uitvoeringen hebben hun waarde in verhoging van locoregionale controle aangetoond.^{6,7} Ook deze behandelingsschema's geven een toename van acute bijwerkingen.⁷ Vooral bij een milde acceleratie, verkort

ting van de behandelingsduur van 7 naar 6 weken lijkt dit echter minder dan door de toevoeging van chemotherapie. Late effecten zijn bij milde acceleratie ook niet toegenomen. Bij sterk verkorte schema's is wel risico op een toename van zowel acute als late bijwerkingen.⁸

De vraag rijst nu wat de waarde van deze schema's bij postoperatieve radiotherapie kan zijn. Op grond van de hier besproken trials kan dit niet worden beantwoord. Op dit moment zijn er twee Nederlandse onderzoeken gaande waarbij gekeken wordt naar de waarde van modernere radiotherapie-schema's in de postoperatieve setting. (Zie hiervoor schema's van binnen de Nederlands Werkgroep Hoofd-HalsTumoren (NWHHT) lopende studies op pagina 27).

Ondanks de verbetering die nu gesignaleerd is met concomitante chemoradiatie blijft de ziektevrije overleving met circa 50% op zijn minst voor verbetering vatbaar.^{3,4} Als primaire behandeling lijkt de combinatie van geacceleerde of gehyperfractioneerde radiotherapie en chemotherapie een additionele winst te geven.^{9,10} Mogelijk dat deze winst ook bij geselecteerde hoog risico patiënten haalbaar is. Een andere weg is de toevoeging van andere chemotherapeutica dan wel immunotherapie. De eerste rapportages over de toevoeging van bijvoorbeeld Cetuximab aan radiotherapie alleen heeft aangetoond dat de mediane overleving bij irresectabele ziekte te verbeteren valt.¹¹

Conclusie

Chemoradiatie in de postoperatieve setting voor hoog-risico patiënten levert een winst in ziektevrije overleving op. Dit geldt in ieder geval voor patiënten met een microscopisch irradicale resectie en/of extracapsulaire extensie van de lymfklieren. Of dit ook bij alle graad III/IV tumoren, alle multiple klieren of tumoren met slechte

kenmerken als perineurale groei geldt is nog niet geheel duidelijk. Precieze afgrenzing van de indicaties voor post-operatieve chemoradiatie dient te volgen na uitvoeren van de subgroep-analyse van de EORTC- en RTOG-trials. In de toekomst zal de waarde van modernere radiotherapie schema's en/of de toevoeging van nieuwe antioncogene middelen uitgezocht moeten worden. ■

Literatuur:

- 1 Forastiere AA. Randomized trials of induction chemotherapy. A critical review. *Hematol Oncol Clin North Am*;1991;5(4):725-36.
- 2 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet*;2000;355(9208):949-55.
- 3 Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
- 4 Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
- 5 Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after Surgery for High-Risk Head and Neck Cancer Patients: How Strong Is the Evidence? *The Oncologist* 2005;10:215-224.
- 6 Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF. Five compared with six fractions per week of

conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9388):933-40.

- 7 Ang KK. Accelerated fractionation: what is the price for speeding? *Radiother Oncol*. 1997;44(2):97-9.
- 8 Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44(2):123-36.
- 9 Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1998; 338(25):1798-804.
- 10 Bernier J, Bentzen SM. Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: pioneering new opportunities in head and neck oncology. *Eur J Cancer*. 2003;39(5):560-71.
- 11 Caponigro F, Ionna F, Comella G. New cytotoxic and molecular-targeted therapies of head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16(3):225-30.

Benoeming

Dr. R.H. Brakenhoff, is per 1 februari 2005 aan de Vrije Universiteit benoemd tot hoogleraar in de 'Genoomanalyse van tumoren, in het bijzonder hoofd-halstumoren'.

Jaarverslag 2004 NWHHT

Bestuurssamenstelling

Het Dagelijks Bestuur bestond uit de volgende leden:

Dr. B.F.A.M. van der Laan, voorzitter
Dr. P.P. Knecht, secretaris (tot 1-10-2004, daarna lid)
Dr. C.H.J. Terhaard secretaris (vanaf 1-10-2004)
Dr. I.B. Tan, penningmeester (tot 1-10-2004)
Dr. H.A.M. Marres, penningmeester (vanaf 1-10-2004)
Prof.dr. J.A. Langendijk (vanaf 1-10-2004)

Het Algemeen Bestuur bestond uit de leden:

Prof.dr. R.J. Baatenburg de Jong
Dr. J.P. de Boer (vanaf 1-10-2004)
F.R. Burlage (tot 1-10-2004)
Mw. P.A.H. Doornaert (vanaf 1-10-2004)
P.L.A. van den Ende
Dr. R.J.J. van Es (vanaf 1-01-2005)
Dr. J.J. Hage (tot 1-10-2004)
A. Kerst (PWHHT)
Dr. B. Kremer
Prof.dr. Ch.R. Leemans
Prof.dr. P.C. Levendag
Dr. H.A.M. Marres (tot 1-10-2005)
Dr. J.P.R. van Merkesteyn
Dr. M.A.W. Merckx
Prof.dr. P.J. Slootweg
Dr. L.E. Smeele (vanaf 1-10-2004)

Het Bestuur vergaderde in 2004 zesmaal, waarvan het Dagelijks Bestuur driemaal en het Algemeen Bestuur driemaal.

Bezitters van de erepenning van de NWHHT

Prof.dr. P.C. de Jong (1994)
Prof.dr. E.A. van Slooten (1995)
Prof.dr. P. van den Broek (1999)
Prof.dr. J. Oldhoff (1999)
Prof.dr. G.B. Snow (2002)
Prof.dr. A. Vermey (2002)

Secretariaat

Het secretariaat werd verzorgd door mevrouw M.S.C. van Heerden-van Putten.

Nascholing

Ook in 2004 zijn in Nederland verschillende nascholingsbijeenkomsten voor huisartsen georganiseerd waarin met de door de NWHHT ontwikkelde onderwijssset 'Vroegtijdige herkenning van kanker in het hoofd-halsgebied' werd gewerkt. Dit gebeurde in samenwerking met de Districts Huisartsen Verenigingen en /of met specialisten uit de betreffende regio.

Behandelingsrichtlijnen

De Richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom werd in 2004 gepubliceerd en verspreid. Samen met het CBO werd gestart met de ontwikkeling van de Richtlijn Hypofarynxcarcinoom.

Wetenschappelijke vergadering

Ter gelegenheid van het 20-jarig bestaan van de NWHHT werd op 18 en 19 maart 2004 op Vlieland de 4e Lustrumvergadering gehouden. De organisatie was in handen van de Werkgroep AZG/MCL. De samenvattingen van de voordrachten zijn gepubliceerd in het Hoofd-Hals Journaal nr. 31 (juni 2004). In 2004 werd door de Werkgroep UMC St Radboud Nijmegen begonnen met de voorbereiding van een symposium 'Kneelpunten in de zorg voor de patiënt met een tumor in het hoofd-halsgebied' (23-02-2005).

Researchgroep

Op 11-2 en 24-9 2004 hebben bijeenkomsten van de Researchgroep van de NWHHT plaatsgevonden. De verslagen zijn gepubliceerd in het Hoofd-Hals Journaal nr. 31 en 32.

Incidentiecijfers

In dit jaarverslag zijn de aantallen nieuwe patiënten vermeld, die zijn aangemeld in de diverse NWHHT-hoofd-halsoncologische werkgroepen in het jaar 2003. Het betreft de lokalisaties mondholte, orofarynx, nasofarynx, hypofarynx en larynx.

In totaal werden 2096 nieuwe patiënten in de NWHHT-centra gezien (tabel 1).

Visitatie

In 2004 werd de voorbereiding van een tweede visitatieronde van de NWHHT-centra, voortgezet, waarbij onder meer aandacht werd besteed aan de financiering.

Inventarisatie knelpunten

In april 2004 werd een vervolg knelpuntenrapport opgesteld: 'Evaluatie knelpunten in de zorg voor de hoofd-hals oncologische patiënt: een vervolganalyse'. (Kneelpunten in diagnostiek en behandeling: een vervolganalyse van de wachttijden anno 2001-2003). Dit rapport is aanleiding geweest voor de organisatie van een symposium over de knelpunten in de zorg (zie Wetenschappelijke Vergadering).

Paramedische Werkgroep Hoofd-Halstumoren (PWHHT)

De NWHHT heeft de contacten met de Paramedische Werkgroep Hoofd-Halstumoren ook in 2004 actief onderhouden: de heer Terhaard vertegenwoordigde de NWHHT in het bestuur van de PWHHT en volgde daarin de heer De Boer op. De PWHHT wordt in het algemeen Bestuur van de NWHHT vertegenwoordigd door de heer Kerst.

Hoofd-Hals Journaal

Tweemaal werd in 2004, in juni (nr. 31) en in december (nr.32), het Hoofd-Hals Journaal uitgebracht. ■

Samenvatting jaarverslag 2003 multidisciplinaire hoofd-halswerkgroepen NWHHT

Aantal nieuwe in de werkgroep/instituut gediagnosticeerde en/of behandelde maligne tumoren (carcinoom)

	AZG/ MCL	LUMC/ MCH	AZM/ RTIL	UMCN	EMC	UMCU	VUMC	NKI/ AMC	Totaal
Mondholte (ICD 141, 143, 144, 145, 149)	63/32	65/13	44	83	143	126	90	103	762
Orofarynx (ICD 146)	55/15	28/30	39	26	67	26	56	52	394
Nasofarynx (ICD 147)	11/2	5/4	7	23	12	2	3	12	81
Hypofarynx (ICD 148)	23/4	15/4	10		36	17	22	23	154
Larynx (ICD 161)	92/25	43/15	62	115	80	81	109	83	705
Totaal	244/78 322	156/66 222	162	247	338	252	280	273	2096
1996	174	130	150	263	332	230	303	118	1700
1997	231/52 283	140/41 181	137	263	363	264	261	177	1929
1998	212/45 257	119/49 168	126	261	327	238	320	167	1864
1999	196/44 240	121/46 167	142	269	352	277	271	242	1960
2000	204/64 268	128/60 188	171	287	342	276	305	280	2117
2001	193/68 261	144/54 198	169	267	362	285	288	269	2099
2002	203/71 274	183/51 234	146	303	323	258	289	247	2074

Dr. H.A.M. Marres
Dr. F.J. van den Hoogen
UMCN

Themadag NWHHT 'Knelpunten in de zorg voor de hoofd-halsoncologische patiënt'

UMC St Radboud, Nijmegen, 23 februari 2005

De Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) heeft in december 2001 het rapport 'Evaluatie Knelpunten in de zorg voor de hoofd-halsoncologische patiënt' uitgebracht, waarin een analyse beschreven wordt van de wachttijden voor diagnostiek en behandeling van patiënten met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied.¹ Recent werd een vervolganalyse gepubliceerd over dezelfde problematiek in de jaren 2001-2003.² Aan de genoemde rapportages werkten alle lokale, bij de NWHHT aangesloten, werkgroepen mee.

De uitkomsten van dit laatste rapport vormden de basis voor de organisatie van de Themadag van de NWHHT.



De ideale zorglijn voor een patiënt met een hoofd-halsoncologische tumor zou volgens de gegeven definities maximaal tussen de 18 en 30 kalenderdagen in beslag mogen nemen. Slechts een minderheid van de patiënten start binnen deze termijn met de voorgestelde behandeling (tabel 1). Dit geldt overigens voor alle centra.

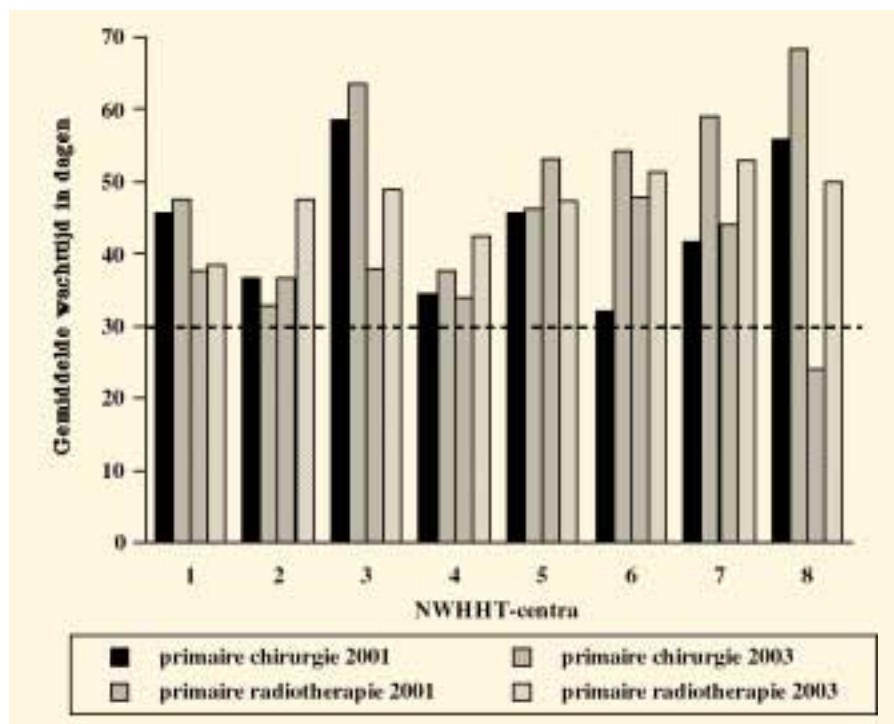
De NWHHT heeft de normtijd van maximaal 30 dagen tot heden gehandhaafd. Zoals blijkt uit grafiek 1 wordt in geen van de aangesloten centra deze norm gehaald wanneer de gemiddelde wachttijd of doorlooptijd berekend wordt tussen het eerste polikliniekbezoek en de aanvang van de behandeling (44 dagen!).

Per centrum werden tijdens de themadag een aantal, soms specifiek lokale, oorzaken aangegeven die een verklaring vormden voor de vertraagde diagnostiek en verlate aanvang van de behandeling. Deze zijn samengevat in tabel 2.

Indien een norm van 30 kalenderdagen met betrekking tot de doorlooptijd tussen aanvang diagnostiek tot aanvang behandeling door een georganiseerde groep inhoudsdeskundige medici wordt aanvaard, dan kan men een goede onderbouwing van deze norm veronderstellen. Aan de hand van een aantal presentaties bleek het tegenovergestelde echter het geval te zijn. Uit de voordracht van Baatenburg de Jong bleek bijvoorbeeld dat er geen

Centrum	1	2	3	4	5	6	7	8	Totaal 2003	Totaal 2001
Percentage patiënten voor wie behandeling binnen 30 dagen aanving	23%	29%	22%	25%	8%	12%	33%	32%	22%	23%

Tabel 1. Het percentage patiënten dat in 2003 binnen de maximaal toelaatbare tijd (30 dagen) werd behandeld is weergegeven.



Grafiek1: Gemiddelde wachttijd tot therapie per NWHHT-centrum

duidelijke 'houdbaarheidsdatum' voor diagnostiek uit de literatuur gedestilleerd kan worden. Er zijn geen gegevens over de tijd die het een tumor kost om van een 'losliggende' laesie te veranderen in een invasieve laesie. Ditzelfde geldt in feite ook ten aanzien van de metastasering.

Uit tumormodellen blijkt wel dat er een tumorverdubbelingstijd kan worden vastgesteld voor plaveiselcelcarcinomen van 45 tot 95 dagen. Daarnaast blijkt uit een studie van Kowalski (2000) dat de duur dat tumoren in stadium I/II evalueren naar stadium III/IV 11,3 maanden is (=mediaan, spreiding 3,6–63,8 maanden). Tumoren zouden in 1,4 tot 23,4 maanden van een resectabel stadium III/IV, irresectabel worden (mediaan 3,8 maanden).³ Waaijer et al (2003) liet bij 13 patiënten met een orofarynxcarcinoom zien dat er in gemiddeld 33 dagen sprake was van een meetbare volumetoename van minder dan 25% bij 4/13 patiënten, tussen 25 en 100% bij 5/13 en bij meer dan 100% bij 4/13 patiënten. Bij 3 van 13 patiënten was er progressie van de T classificatie. Ook werd bij 3 van 13 patiënten een progressie van N classificatie vastgesteld.^{4,5}

Vanwege de aard van de onderliggende problematiek ontbreekt het aan vergelijkende studies in de literatuur met betrekking tot verschillende doorlooptijden en de invloed daarvan op morbiditeit en overleving: er zijn geen gegevens voorhanden die het mogelijk maken een 'medisch verantwoorde' wachttijd of doorlooptijd voor de patiënt met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied te definiëren. Vanuit het patiëntenperspectief benadrukte Roelants (voorzitter Platform Wachttijden, Ned. Fed.

Kankerpatiëntenverenigingen, NFK) dat het volgens de NFK ongewenst is om de wachttijden aan te houden volgens de Treeknormen (tabel 3). Beter is het om te spreken van een maatschappelijk wenselijke of verantwoorde doorlooptijd en deze doorlooptijden te combineren met de richtlijnen die door de beroepsverenigingen zelf zijn opgesteld.

De NWHHT-leden onderschrijven deze mening en houden vooralsnog vast aan het doorloopschema zoals weergegeven in figuur 1 met bijpassende wachttijden of doorlooptijden. Onder wachttijd wordt de tijd verstaan die een patiënt moet wachten in het gehele zorgtraject tussen het eerste polikliniek

knelpunten

- capaciteitsproblemen
- personeel: MK-chirurg
- plastisch chirurg
- apparatuur: echo, CT, MRI
- OK-capaciteit
- bedden capaciteit
- geen ketenlogistiek
- gebrek aan intercollegiale communicatie
- geen case-manager
- geen dubbele bezetting specialisten
- lange opnameduur: doorstroming gestremd

belangrijke verbeteringen

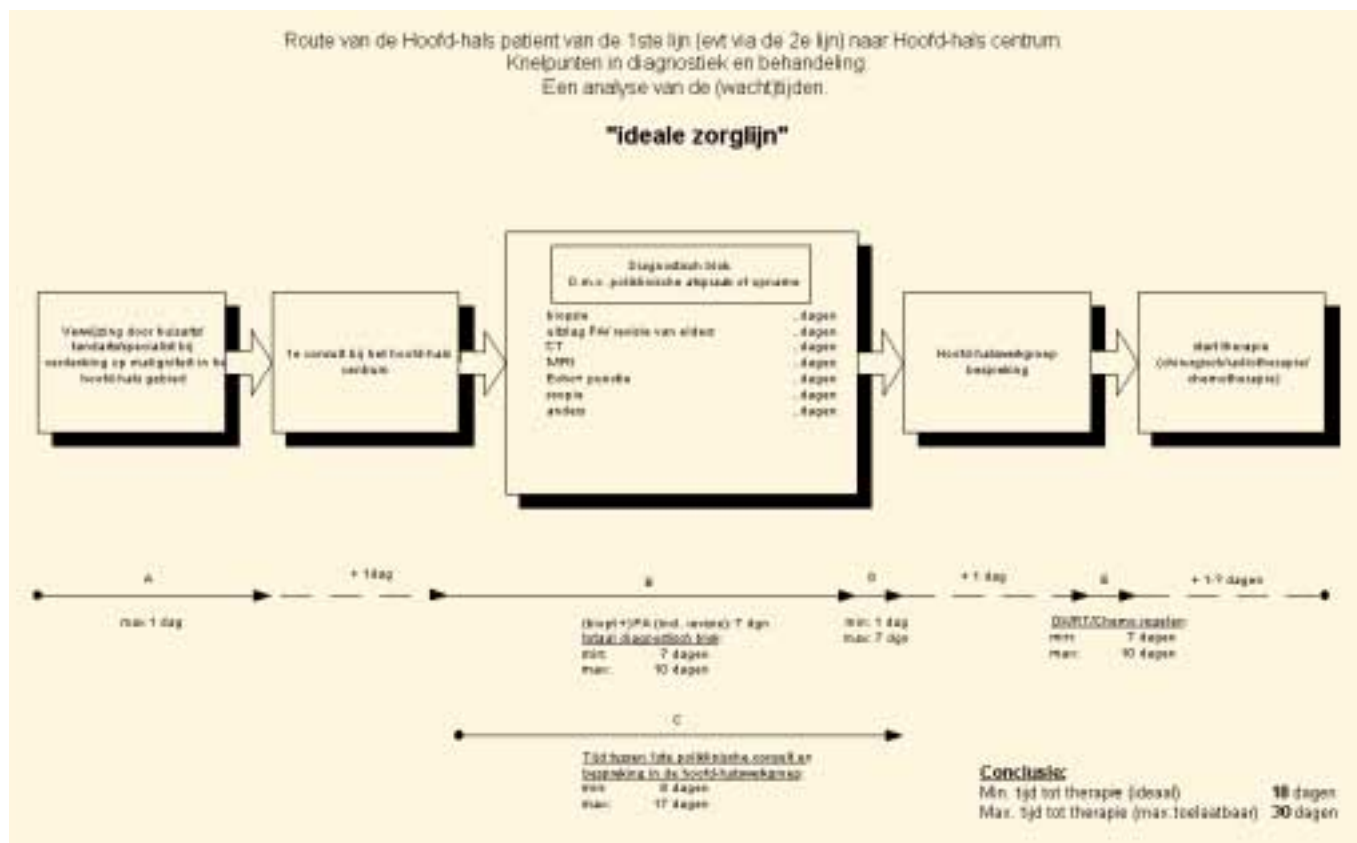
- 'sense of urgency'
- vergroting capaciteit op personeel, specialistisch, OK en diagnostisch niveau
- flexibele (OK-)planning
- coördinatie van zorg ('case manager')
- CT: planning en logistiek van de diagnostiek
- elektronisch pt dossier
- planning en 'tracking system'
- teleconsultatie
- (minimaal) dubbele bezetting met ervaren specialisten
- planbare IC
- planningsmogelijkheden op basis van 'slots'

Tabel 2. Belangrijkste knelpunten door de diverse centra aangegeven. Daarnaast zijn ook de belangrijkste, meest verwachtingsvolle verbeteringen aangegeven.

Toegangstijd/wachttijd

Toegangstijd/wachttijd	80%	Maximaal
Huisarts	< 2 werkdagen	3 werkdagen
Apotheek	-	1 werkdag
Paramedische zorg	-	1 week
Ziekenhuis/specialist en RIAGG	< 3 weken	4 weken
Diagnostiek/indicatiestelling	< 3 weken	4 weken
Poliklinische behandeling	< 4 weken	6 weken
Klinische behandeling	< 5 weken	7 weken

Tabel 3. De 'Treeknormen' zijn in 2000 opgesteld en representeren 'maatschappelijk aanvaardbare normtijden' tot toegang tot de gezondheidszorg in Nederland.



Figuur 1. De ideale 'ketenzorg' met het oog op de doorstroomtijd op basis van procestijd, logistieke haalbaarheid en wenselijkheid

bezoek in het centrum en de start van de behandeling. Enerzijds wordt de wachttijd veroorzaakt door de niet te vermijden 'procestijd' (bijvoorbeeld verwerking histologisch materiaal) anderzijds kan deze bepaald worden door logistieke of capaciteitsproblemen. Bij een gelijkblijvende wachttijd of doorlooptijd moet er in principe voldoende capaciteit zijn om het patiëntenaanbod te kunnen verwerken. Vaak is dan juist een slechte logistiek verantwoordelijk voor de vertraging.

Een uitgekende planning van de weliswaar uitgebreide en complexe diagnostiek in combinatie met een vlotte start van de therapie kan dit deels voorkomen. Er is berekend dat door logistieke verbeteringen in dit proces binnen drie à vier weken gestart zou kunnen worden met de behandeling. Binnen het UMC St Radboud is het project 'Kopzorgen' opgezet dat zich ten doel gesteld heeft in 2005 minimaal 90% van de patiënten met een hoofd-halsoncologische aandoening die zich aanmeldde in het UMC St Radboud binnen een medisch maar ook psychologisch en maatschappelijk acceptabel geachte termijn van 30 kalenderdagen

Weekindeling:

Maandag	Dinsdag	Woensdag	Donderdag	Vrijdag
	Intake KNO-arts (6-8)		opname	Scopie (4)
	Lab		CT (4)	
	Verpleegkundige intake (6-8)		MRI (2)	
	X-thorax (6-8)		Echo (6-8)	
	Consult RT (6-8)			
	Consult MK+OPT (4-6)			
	Poli anesthesiologie (4)			
	Consult diëtiste (6-8)			

Tabel 4. Weekindeling

te gaan behandelen. Het meeste complexe gedeelte van de ideale zorglijn wordt gevormd door het diagnostische blok waarbij het mogelijk lijkt een aanzienlijke versnelling te bewerkstelligen door invoering van diverse, vooraf gereserveerde, diagnostische 'slots'. Voor wat betreft het diagnostisch traject worden op grond van de eerdere evaluaties als belangrijkste knelpunten gezien: de wachttijd voor radiologische diagnostiek (CT/MRI/echo), vertraging ten gevolge van het preoperatieve anesthesiesprekuren en de wachttijd voor scopieën. Op basis van berekeningen, historische cijfers en de ervaring tot op heden is de behoefte bepaald aan het aantal beno-

digde 'slots' per week. Hierbij is tot een beperkt overschot aan capaciteit besloten om fluctuaties in de zorg op te kunnen vangen. Teneinde geen capaciteit verloren te laten gaan kunnen de 'slots' op een acceptabel moment worden vrijgegeven aan de verstrekker ten behoeve van andere patiënten. De centrale lijn van het diagnostische traject wordt gevormd door een aantal in de tijd van elkaar afhankelijke evenementen. Indien deze als volgt plaatsvinden wordt het diagnostisch traject tussen het eerste polikliniekconsult en de bespreking in de werkgroep verkort tot 10 dagen en valt daarmee ruimschoots binnen de gestelde norm in de ideale zorglijn (minimaal 8 - maximaal 17 dagen). Het eerste polikliniekconsult



vindt plaats op dinsdag, de scopie en het biopst op vrijdag aansluitend, de hoofd-halswerkgroepbijeenkomst inclusief de PA-uitslag op de donderdag (week 2) erop. Aansluitend vindt het uitslaggesprek plaats en de aanmelding voor de betreffende therapie. Deze systematiek heeft geleid tot de weekindeling zoals weergegeven in tabel 4, met het aantal gereserveerde diagnostische sloten tussen haakjes.

De 'slots' ten behoeve van de radiodiagnostiek zijn op de donderdag geplaatst om een goede inschatting van de benodigde 'slots' tijdig mogelijk te maken. Het consult MK-chirurgie, inclusief eventueel OPT, moet op dinsdag van het intake spreekuur plaatsvinden om eventuele extracties tijdens de scopie op vrijdag uit te kunnen voeren.

Gezien de complexiteit van de organisatie is in december 2004 besloten het intakespreekuur nieuwe stijl gefaseerd in te laten gaan. De resultaten bij de eerste 40 patiënten lieten onder andere al het volgende zien.

- Alle patiënten werden op de eerste dag gezien door de KNO-arts, radiotherapeut en mond-kaakchirurg. Waar nodig werd direct een OPT gemaakt.
- 70% van de patiënten had een X-thorax op de eerste dag en 95% binnen een week. De X-thorax levert daarmee in principe geen vertraging meer op in de diagnostiek.
- De wachttijd voor een scopie was in 2001 t/m 2004 gemiddeld ruim 16 dagen. Deze wachttijd is in december

2004 teruggelopen naar 6,3 dagen en in januari 2005 verder gereduceerd naar 4,2 dagen.

- De wachttijd voor OK-patiënten lijkt i.v.m. de reductie van de wachttijd voor de scopie eveneens met meer dan tien dagen te zijn afgenomen (2001-2004 gemiddeld 34 dagen wachttijd, december 2004: 24 dagen, januari 2005: 13 dagen wachttijd).
- De radiodiagnostiek 'slots' voor CT, MRI en echografie (met cytologie) worden vanaf mei 2005 voor de afdelingen KNO/MK opengesteld.

Daar waar al met 'slots' gewerkt wordt is een enorme versnelling in het diagnostische proces te zien. Idealiter zou de intake dag in de nabije toekomst bij iedere patiënt afgesloten moeten worden met een ketenafpraak voor alle diagnostische procedures die hij/zij moet ondergaan tot aan de hoofd-halswerkgroepbespreking 9 dagen later. Als deze termijn niet overschreden wordt dan is er ruimte om de behandeling binnen drie weken te laten plaatsvinden of aan te vangen.

Het bovenbeschreven project 'Kopzorgen' vertoont gelijkenis met andere projecten zoals 'Sneller beter' en 'Werken zonder wachtlijst'. De basisgedachte die aan deze projecten ten grondslag heeft gelegen is terug te voeren op het marktmechanisme van vraag en aanbod. Indien de vraag (patiënteninstroom) en het aanbod (capaciteit) constant zijn, dan blijken de wachttijden voornamelijk te berusten op logistieke problematiek. Er is enerzijds misschien wel een beperkte overcapaciteit nodig om de afwijking van de gemiddelde vraag op te kunnen vangen, anderzijds kan juist een flexibele capaciteitsinzet zoals het beschikken over diagnostische 'slots' tot een meer optimale benutting leiden van de capaciteit. De beschikking over de benodigde capaciteit of capaciteitsinzet ligt helaas meestal buiten de bevoegdheid van de poortspecialismen. De 'ketenzorggedachte' waarbij alle afdelingen betrokken dienen te worden en de daaraan gekoppelde en geoormerkte capaciteitsbehoefte krijgt dan ook steeds meer aanhang en lijkt de beste basis te vormen voor een realistische oplossing van de huidige wachtlijstproblematiek.

Naar aanleiding van de adviezen gebaseerd op de twee rapporten van de

NWHHT is gepoogd om op nationaal niveau tot een oplossing te komen voor de knelpunten die ervaren worden in de zorg voor patiënten met een hoofd-halstumor. Dit heeft uiteindelijk geleid tot een reactie van de toenmalige minister waarin zij aangaf dat de hoofd-halsoncologie als topreferente zorg dient te worden beschouwd. Daarbij heeft zij de Vereniging van Academische Ziekenhuizen (VAZ) verzocht om in samenwerking met de NWHHT onder toezicht van het ministerie van VWS een plan van aanpak te maken voor reductie van de wachttijden. Dit heeft tot heden niet tot het gewenste succes geleid.

Uit de presentatie van drs. J. van Doorn (Ministerie van VWS) bleek duidelijk dat de overheid in feite in deze problematiek geen leidende of initiërende rol meer wil spelen, anderzijds staat zij ervoor de belangen van de patiënten te willen blijven beschermen.* Geheel in overeenstemming met de presentatie van drs. M. Bos (Directeur Zorg, Zorgverzekeraars Nederland) ziet hij daarentegen een belangrijke en voornamelijk sturende en bewakende rol voor de zorgverzekeraars weggelegd. Hoewel de heer Bos een optimistisch beeld schetste ten aanzien van het vinden van oplossingen voor onder meer de wachtlijstproblematiek, moest ook hij bekennen dat juist lokale initiatieven de meeste kans van slagen hebben op de kortere termijn.

Referenties

1. Evaluatie knelpunten in de zorg voor de hoofd-halsoncologische patiënt. Knelpunten in diagnostiek en behandeling: een analyse van de wachttijden anno 2001. Utrecht: Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren, december 2001.
2. Knelpunten in diagnostiek en behandeling: een vervolganalyse van de wachttijden anno 2001-2003. Utrecht: Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren, februari 2004.
3. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. Eur J Cancer. 2000;36:1032-7.
4. Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS. Tumor growth during the waiting period for radiotherapy in patients with oropharyngeal carcinoma. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:1277-82.
5. Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS, Raaymakers CP, Lagendijk JJ. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2003;66:271-6.

* Na de themadag heeft nog een gesprek plaatsgevonden met vertegenwoordigers van het ministerie van VWS.

Verslag van het gesprek VWS –NWHHT d.d. 4 maart 2005 te Utrecht

Prof.dr. J.A. Langendijk
Mw. M.S.C. van Heerden

Aanwezig: J. van Doorn (VWS), mw.
A.M.W. Laeven (VWS), J.A. Langendijk
(bestuurslid NWHHT), mw. M.S.C. van
Heerden (NWHHT)

Dit gesprek heeft als doel
nader van gedachten te
wisselen over de rapporten
die de NWHHT in de
afgelopen jaren heeft
opgesteld met betrekking tot
de knelpunten in de zorg voor
de hoofd-halsoncologische
patiënt in de NWHHT-centra.
De heer Van Doorn voegt
hieraan toe de mogelijkheden
te willen bespreken welke
aanvullende informatie nodig
is om de door de NWHHT
gerapporteerd wachttijden
nog beter kunnen
interpreteren.

Inmiddels heeft op 23 februari jl. een
NWHHT-symposium plaatsgevonden
over de knelpunten in de zorg voor de
hoofd-halsoncologische patiënt. Daarin
werden een aantal mogelijkheden
aangedragen om de logistiek rond het
primaire proces te verbeteren, met als
doel te komen tot een verkorting van
de tijd die bijv. nodig is voor het
diagnostisch traject. Het lijkt waar-
schijnlijk dat verkorting van de wacht-
tijden niet alléén gezocht moet worden
in meer geld of uitbreiding van de
capaciteit, maar ook door het meer effi-
ciënt laten verlopen van logistieke
processen teneinde de bestaande
capaciteit optimaler te kunnen
benutten.

1. Een goed voorbeeld hiervan werd
gepresenteerd door de Hoofd-Hals
Werkgroep van het Universitair
Medisch Centrum St Radboud,
Nijmegen, waarbij het optimaliseren
van het diagnostisch proces met
behulp van zogenaamde 'diagnosti-
sche carroussels' ('slots') leidde tot
een halvering van de voor
diagnostiek benodigde tijd. Hoewel
succesvol in Nijmegen kent deze
systematiek ook zijn problemen en
beperkingen. Niet in alle centra blijkt
het opzetten van deze diagnostische
carroussels te lukken. In sommige
centra loopt men tegen het probleem
op dat dergelijke carroussels al zijn
opgeslokt door andere specialismen
of tumorwerkgroepen, waardoor er
bijv. bij de radiodiagnostiek geen
mogelijkheden meer zijn diagnosti-
sche slots toe te kennen aan de
hoofd-halswerkgroep zonder dat dit
ten koste gaat van de andere regu-
liere patiëntenzorg.
2. In sommige werkgroepen wordt na
het eerste consult reeds een 'prin-
cipe-behandelplan' opgesteld,
waarbij het diagnostische en thera-
peutische voortraject (bijv. voorberei-
dingen radiotherapie), parallel lopen.
Op deze wijze wordt voorkomen dat



patiënten van de ene in de andere
wachttijst terecht komen (i.e. sequen-
tiële wachttijstproblematiek). Nadeel
van deze systematiek is dat bij wijzi-
ging van het oorspronkelijke behan-
delplan op grond van gegevens uit
het diagnostisch traject, sommige
voorbereidingen onnodig hebben
plaatsgevonden (bijv. masker maken
en plannings-CT voor radiotherapie).
De totale doorstroomtijd wordt met
deze systematiek zeker verkort, maar
heeft als belangrijk nadeel dat bij een
deel van de patiënten onnodige
voorbereidingshandelingen worden
verricht.

3. In veel NWHHT-centra is er een
tekort aan OK-capaciteit. Sommige
centra hebben geprobeerd dit op te
lossen door uit te wijken naar andere
ziekenhuizen. Het gebruik van OK-
ruimte in andere ziekenhuizen kent
echter een aantal bezwaren. In de
eerste plaats dient extra tijd te
worden geïnvesteerd (bijv. reistijd)
door de behandelend artsen.
Daarnaast zouden ook negatieve
effecten op de kwaliteit kunnen
ontstaan, bijv. bij de beoordeling van

resectiepreparaten door op hoofd-halsgebied onervaren pathologen en het ontbreken van de mogelijkheid van overleg tussen radiotherapeuten en pathologen rond het resectiepreparaat. Deze uitwijkmogelijkheid moet dan ook niet worden gezien als optimale oplossing om de wachtlijstproblematiek tegen te gaan. Het past ook niet in de visie van de NWHHT dat de zorg rond deze patiënten geconcentreerd dient te worden in daarvoor speciaal toegeruste centra.

4. De afgelopen jaren heeft de radiotherapie een flinke inhaalslag gemaakt wat betreft het aantal lineaire versnellers. Hierdoor zijn de capaciteitsproblemen duidelijk verminderd of zullen nog verminderen. Op dit moment zit het grootste knelpunt in de beschikbaarheid van voldoende radiotherapeut-oncologen, klinisch fysici en in sommige centra ook radiotherapeutisch laboranten. De afgelopen jaren is het aantal opleidingsplaatsen voor radiotherapeut-oncologen en klinisch fysici verhoogd, maar de eerste extra jonge klaren komen pas in 2006 op de markt. Een aantal NWHHT-centra kampt ook met tekorten voor wat betreft andere specialisten, zoals kaakchirurgie en KNO.

Methodologie n.a.v. rapportage
Door de NWHHT is er in de rapportages voor gekozen om, bij wijze van representatieve steekproef, alléén de eerste 25 patiënten van het betreffende jaar te registreren. Deze systematiek is gekozen omdat de registratie veel tijd kost. De NWHHT is van mening dat het wenselijk zou zijn de registratie van doorstroomtijden continu te laten plaatsvinden. Hiervoor zijn op dit moment echter de (financiële) middelen niet aanwezig. De vraag is of deze gegevens kunnen worden gegenereerd uit de DBC-registratie. Mevrouw Laeven zal dit navragen.**

De heer Van Doorn geeft aan dat in de NWHHT-rapportages alleen percentages per centrum worden genoemd en geen absolute getallen. Gezien de verschillen in de grootte van de centra, zouden de resultaten van de NWHHT rapportages anders kunnen worden geïnterpreteerd indien hiervoor wordt gecorrigeerd, door te wegen naar het aantal patiënten per centrum. Ook zou bij de relatief kleine getallen gekeken moeten worden wat de invloed is van eventuele uitbaters. Deze kunnen nu een onevenredige invloed hebben op de getallen. Een staafdiagram met op de horizontale as de doorstroomtijd en op de verticale as het aantal patiënten zou veel duidelijk maken. Er zal gekeken worden in hoeverre de beschikbaarheid van de gegevens een dergelijke rapportage mogelijk maakt.

De heer Van Doorn vraagt zich af wat de gevolgen van de wachtlijst zijn voor de patiënten. Indertijd is veel ophef ontstaan over doden ten gevolge van wachtlijsten. Ook tijdens het eerdergenoemde symposium in Nijmegen werden enkele voorbeelden gegeven van patiënten waar de tumor tijdens de wachttijd zodanig was gegroeid dat chirurgie veel ingrijpender of zelfs helemaal niet meer mogelijk was. De heer Van Doorn vraagt zich af of de NWHHT dit wetenschappelijk hard kan maken en of hierover exacte cijfers bestaan. De heer Langendijk benadrukt dat bij deze categorie patiënten tumoren relatief sneller groeien dan bij andere tumoren. Ook is er een verband tussen tumoruitbreiding en prognose en functionele problemen bijv. met spreken en/of voedselinname. Verder heeft de afdeling Radiotherapie in het UMC Utrecht recent onderzoek gedaan naar de consequenties van volumetoename tijdens de wachttijd voor radiotherapie op de tumorcontrole bij patiënten met orofarynxcarcinoom. Hierover is een artikel gepubliceerd in Radiotherapy and Oncology. Gezien deze feiten is

snel handelen bij deze patiënten van eminent belang.

Conclusies

1. VWS en de NWHHT zijn in principe voorstander van een continue wachttijden registratie. Op dit moment ontbreekt het de NWHHT-centra aan middelen om dit te realiseren. Mevrouw Laeven zal nagaan of het DBC-systeem hiervoor kan worden gebruikt.
2. Met betrekking tot de rapportage wordt gevraagd om een andere wijze van presenteren, bijv. absolute getallen i.p.v. percentages.
3. Er moet op lokaal niveau met de Raden van Bestuur naar oplossingen worden gezocht. De NWHHT zal de werkgroepen stimuleren om veranderingen in de zorgketen aan te brengen en dan pas in 2006 kijken of dat tot verkorting van de wachttijden heeft geleid.
4. VWS delegeert steeds meer naar de zorgverzekeraars maar wil nadrukkelijk de levensbedreigende ziektes en de top-referente zorg blijven volgen. De heer Van Doorn wil daarom ook contact met de NWHHT blijven houden. De NWHHT stelt dit zeer op prijs. ■

Aanwezige bestuursleden:

*B.F.A.M. van der Laan (voorzitter),
J.A. Langendijk, H.A.M. Marres (penning-
meester), C.H.J. Terhaard (secretaris),
M.S.C. van Heerden-van Putten (verslag)*

Verslag van de huishoudelijke vergadering van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren

23 februari 2005, Nijmegen

1. Opening

De heer Van der Laan opent de vergadering en heet de aanwezigen welkom. Hij bedankt de organisatoren uit Nijmegen voor de organisatie op korte termijn van deze dag waarin de knelpunten in de zorg voor de hoofd-halsoncologische patiënt alsook de voorstellen tot verbetering konden worden gepresenteerd..

Het was een zeer interessante dag en er blijkt op dit gebied al veel te gebeuren in de diverse centra. Ook de bijdragen van de sprekers van VWS, de NFK, het CBO en de zorgverzekeraars waren zeer interessant.

2. Verslag van de huishoudelijke vergadering 2004

Het verslag wordt zonder op- of aanmerkingen geaccordeerd.

3. Mededelingen (B.F.A.M. van der Laan)

Bestuurswisseling

In het Dagelijks Bestuur heeft per 1 oktober 2004 dr. H.A.M. Marres de plaats ingenomen van dr. I.B. Tan. Hij volgt hem eveneens op als penningmeester. Secretaris is per 1 oktober 2004 dr. C.H.J. Terhaard; hij heeft deze functie overgenomen van dr. P.P. Knecht, die wel lid blijft van het D.B.

Dr. J.A. Langendijk werd per 1 oktober benoemd tot hoogleraar in Groningen.

Als vertegenwoordiger van het VUmc wordt hij opgevolgd door mw. P.A.H. Doornaert. Voor de vertegenwoordiging van de werkgroep UMCG/MCL houdt het in dat prof.dr. J.A. Langendijk de plaats inneemt van de heer F.R. Burlage.

Prof.dr. P.J. Slootweg wordt per 1 januari 2005 voor de Utrechtse werkgroep opgevolgd door dr. R.J.J. van Es. De vertegenwoordigers van het NKI-AMC dr. I.B. Tan en dr. J.J. Hage zijn opgevolgd door dr. L.E. Smeele en dr. J.P. de Boer.

2e Visitatieronde

De heer Roodenburg werd bereid gevonden deze taak weer op zich te nemen en vormt met de heren Balm en Botke de voorbereidingscommissie. Omdat de formule van het NIAZ niet voldeed aan de wensen van de NWHHT voor een medisch-inhoudelijke visitatie werd contact gezocht met het IKN waar in de gehanteerde visitatie-procedure de accenten meer op de medische zorg zijn gelegd.

Het betreft een website-achtige systematiek die goed is in te vullen. Op basis van de eigen uitgangsvragen zullen vragen geïmplementeerd worden die voor de NWHHT van belang zijn. Momenteel wordt gezocht naar financiering; een verzoek is ingediend bij de Orde van Medisch Specialisten. Vooruitlopend hierop is men bij het IKN met de aanpassingen van de vragenlijst begonnen.

De heer Roodenburg zegt begin 2006 met de 2e visitatieronde te willen starten.

Wetenschappelijke vergaderingen 2005 en 2006

Op 10-12 november 2005 zal, mede onder auspiciën van de NWHHT, in Leiden een internationaal congres worden gehouden: 'Prognostic factors in head and neck-, salivary and thyroid cancer'.

De heer Baatenburg de Jong deelt mede dat er tevens een boek over dit onderwerp wordt geschreven dat aan betalende deelnemers gratis ter beschikking wordt gesteld.

De organisatie van de wetenschappelijke vergadering 2006 is toegekend aan de werkgroep van het VUmc. Er is echter nog niets bekend over datum en onderwerp.

Landelijke richtlijn hypofarynxcarcinoom.

De werkgroep 'Richtlijn Hypofarynxcarcinoom' is inmiddels tweemaal bijeen geweest.

De hoofdstukken zijn benoemd en de taken zijn verdeeld. Op 8 maart a.s. zullen de eerste teksten worden besproken. Een voorstel van het CBO om al in september een richtlijnbijeenkomst te houden zal waarschijnlijk niet gehaald worden maar de heer Langendijk hoopt de richtlijn eind 2005 klaar te hebben.

4. Jaarverslag 2004

(C.H.J. Terhaard)

Nascholing

Het project nascholing voor huisartsen loopt nog steeds in een aantal regio's.

Behandelingsrichtlijn

De richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom is gepubliceerd. Gestart werd met de richtlijn Hypofarynxcarcinoom.

Wetenschappelijke vergadering

In 2004 hield de NWHHT op Vlieland haar 4e lustrumvergadering.

Researchgroep

Er hebben in 2004 twee bijeenkomsten plaatsgevonden van de researchgroep van de NWHHT.

2e Visitatieronde

Ook in 2004 werd gewerkt aan de voorbereiding van een tweede visitatieronde.

Inventarisatie knelpunten 2003

In april 2004 werd het 2e rapport 'Knelpunten in de zorg voor de hoofd-hals oncologische patiënt' uitgebracht.

PWHHT

De heer Terhaard vertegenwoordigde de NWHHT in het bestuur van de PWHHT en volgde daarmee de heer De Boer op. De PWHHT wordt in het algemeen bestuur van de NWHHT vertegenwoordigd door de heer Kerst. De PWHHT wil in het najaar van 2005 een wetenschappelijke bijeenkomst organiseren over de bijwerkingen van bestraling.

Incidentiecijfers

In het jaarverslag 2004 zijn de incidentiecijfers van 2003 opgenomen. Helaas ontbreken deze gegevens nog van een viertal centra.

5. Financieel verslag 2004 (H.A.M. Marres)

Het batig saldo van het ICOOC-congres in 2001, dat de NWHHT in beheer heeft, is op een spaarrekening geparkeerd en heeft een specifieke bestemming gekregen.

De commissie die dit geld beheert bestaat uit de heren Roodenburg en Van der Laan alsmede de penningmeester van de NWHHT. Zij bepalen of een aanvraag voldoet aan het criterium: 'Bevorderen van onderwijs en overdracht van kennis en ervaring op nationaal en internationaal niveau op het gebied van behandeling van mondkanker'.

Het saldotegoed op de rekening van de NWHHT is de laatste jaren bedenkkelijk geslonken.

In 2004 is, mede door de wisseling van penningmeester, geen contributie gevraagd. Dat is onlangs alsnog gedaan.

Een overzicht laat zien dat het leeuwendeel van de contributie opgaat aan secretariaat en portokosten. Vooral de verzendkosten van het Hoofd-Hals Journaal zijn aanzienlijk. Dit jaar is er ook een hoge post 'relatiegeschenken' omdat er nieuwe NWHHT-penningen zijn gekocht.

In 2004 waren er extra inkomsten door een batig saldo van het lustrumcongres.

Voorts hebben zich 40 abonnees aangemeld voor het Hoofd-Hals Journaal. De NWHHT kent geen individuele leden. Leden zijn de hoofdhalsoncologische werkgroepen van de NWHHT. De kracht daarvan is juist dat daar zoveel specialismen in vertegenwoordigd zijn. De leden van deze werkgroepen ontvangen het HHJ gratis.



De heer Vermey opent de website en licht samen met de heer Van der Laan de diverse onderdelen toe. Bij het hoofdstuk 'tumorlokalisaties' moeten nog foto's worden toegevoegd.

De heer Marres is van mening dat de financiële positie van de NWHHT versterkt zou moeten worden en ziet daartoe een tweetal mogelijkheden:

- structurele sponsoring;
- contributieverhoging.

Structurele sponsoring blijkt moeilijk te verkrijgen; daarom heeft contributieverhoging zijn voorkeur. Zijn voorstel is zelfs een verhoging van 100% van

€ 450 naar € 900.

De heer Roodenburg stelt dat de NWHHT een club met een enorme uitstraling is en dat daar een wel zeer geringe begroting tegenover staat. Hij stelt daarom voor om in te stemmen met de voorgestelde contributieverhoging.

Niemand reageert afwijzend. Wel wordt toegezegd niet alleen de contributie voor 2005 te verhogen maar intussen ook te kijken naar mogelijke sponsoring.

6. Research (J.A. Langendijk)

In 2004 werd tweemaal een researchbijeenkomst gehouden. Doel van deze bijeenkomsten was om

- elkaar op de hoogte te houden van lopende 'multicenter' studies;
- nieuwe ideeën aan te dragen voor 'multicenter' studies;
- elkaar te informeren over lokaal onderzoek.

De reacties op de gehouden bijeenkomsten waren zeer positief. Nadeel was echter dat er te weinig tijd was om nieuwe voorstellen te presenteren. Ook voor de komende bijeenkomst op 8 april a.s. liggen er alweer 6 voorstellen ter bespreking. Het lijkt daarom noodzakelijk om bespreking te beperken tot de verder gevorderde en goed uitgekristalliseerde studies.

Omdat dit een selectie inhoudt heeft de heer Langendijk al bij het bestuur aangekaart een 'steering committee' te willen instellen dat deze voorstellen moet gaan beoordelen.

De plannen hiervoor zullen de komende maanden worden uitgewerkt.

De heer Van den Brekel stelt het jammer te vinden als dat inhoudt dat er dan voorstellen zijn die nooit besproken worden. Dan zou hij liever zien dat er geen lokale studies worden gepresenteerd; die doen minder ter zake. De heer Takes is het met hem eens dat er wat te veel aandacht voor lokaal onderzoek was in verhouding tot de rest. De heer Baatenburg is echter van mening dat het presenteren van lokaal onderzoek wel degelijk een van de doelstellingen is; mede om doublures te voorkomen en samenwerking te stimuleren. Voorgesteld wordt om 's middags een uur te reserveren voor lokaal onderzoek, waarin dan een overzicht kan worden gegeven waarbij op enkele studies uitgebreider kan worden ingegaan.

De heer Roodenburg informeert of de beoogde 'steering committee' dan ook criteria zal ontwikkelen op basis waarvan studievoorstellen besproken zullen worden. Het is inderdaad de bedoeling om de criteria goed te benoemen. De vergadering gaat akkoord. De heer Langendijk zal een voorstel schrijven dat op 8 april a.s. in Nijmegen zal worden gepresenteerd.

7. Website

Een deel van het batig saldo van het ICOOC-congres is gebruikt voor het bouwen van de NWHHT-website. In het kader van kennisoverdracht is dit een goed medium. De teksten komen overeen met wat in het Hoofd-Hals Journaal als medium wordt gebracht en de redactie hiervan is medeverantwoordelijk voor de website.

De heren Vermey, Van der Laan en mevrouw Van Heerden hebben zich de afgelopen maanden beijverd om te zorgen dat de eerste versie vandaag de

lucht in kan. De website is nog niet af maar vormt wel een goede basis waarop verder gebouwd kan worden. De site www.nwhht.nl is nu nog voor een ieder toegankelijk maar er kan in de toekomst een besloten sectie voor leden worden toegevoegd.

De website zal worden aangemeld bij het KWF en alle beroepsverenigingen. Ook moet er een link komen op de lokale sites van de werkgroepen. Ook zal gekeken worden naar een aanmelding bij Google en het plaatsen van een teller om te kijken hoeveel mensen op de site kijken.

Ideeën zijn welkom en kunnen worden gemeld bij de heer Van der Laan, de heer Vermey of mevrouw Van Heerden.

8. Rondvraag

De heer Koole is van mening dat het een zeer interessante dag was maar informeert of we als NWHHT daar nu ook nog iets mee gaan doen. Er kunnen individueel suggesties worden opgepakt maar ook met elkaar. De heer Marres deelt mede dat geprobeerd zal worden in ieder geval een goede samenvatting van de dag te publiceren in het Hoofd-Hals Journaal.

De heer Roodenburg stelt dat het onderwerp misschien nog breder gezien moet worden: er zijn namelijk bijna geen specialisten te krijgen om de vacatures in de centra in te vullen. En misschien moet ook de vroegdiagnostiek weer worden opgepakt en aangekaart bij tandartsen en huisartsen zodat de patiënten eerder komen en de behandelingen minder ingrijpend kunnen zijn.

Sluiting

De heer Marres bedankt alle werkgroepen voor de geleverde bijdragen en met name de sprekers die bereid waren een en ander te presenteren en daarmee hebben bijgedragen aan het

welslagen van deze dag. En natuurlijk de beide dagvoorzitters. ■

*Dr. R. de Bree
Prof.dr. C.R. Leemans
VUmc, Amsterdam*

Dit symposium werd georganiseerd door de Head and Neck Cancer Cooperative Group van de EORTC. Jan Vermorken had samen met de programma-commissie (Licitra, Langendijk, Leemans, Sloan) een interessant programma samengesteld. Het doel van dit symposium was onder andere om experts samen te brengen en internationale samenwerking te promoten bij het onderzoek naar zeldzame tumoren, waarvan op die dag speekselkliertumoren, tumoren van de schedelbasis en sarcomen multidisciplinair werden besproken.

Symposium 'Rare head and neck tumors', Head and Neck Cancer Cooperative Group of the EORTC

Institut Jules Bordet, Brussel, België, 11-12-2004

Gemma Getta van het Instituto Nazionale dei Tumori te Milaan gaf een overzicht van de resultaten van EUROCARE, een combinatie van registratiesystemen in Europa. Gegevens over incidentie en overleving voor de verschillende tumoren en lokalisaties, met speciale aandacht voor het adenoïd-cystisch carcinoom, werden gepresenteerd.

Vervolgens gaf Isaïc van der Waal een overzicht van de histologische classificatie van speekselkliertumoren. Differentiatie tussen de verschillende subtypen kan erg moeilijk zijn. Soms is het onderscheid tussen een benigne en maligne afwijking zelfs moeilijk: 8% onenigheid in een panel van specialisten. Hij stelde dat immunohistochemie zelden nodig is, maar dat het uitermate belangrijk is dat gespecialiseerde pathologen zich met deze diagnostiek bezig houden.

Philip Sloan van de afdeling orale pathologie in Manchester besprak de verschillende moleculaire afwijkingen die gevonden zijn bij de diverse typen speekselkliertumoren en mogelijk een doel kunnen zijn voor specifieke therapieën. Zo kan mogelijk het HER2 gebruikt worden voor de behandeling van mucoepidermoïd carcinomen, 'salivary duct' carcinomen en sommige adenocarcinomen.

Jatin Shah, hoofd-halschirurg in het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center te New York gaf een overzicht van de verdeling van de verschillende tumortypes in de diverse speekselklieren. Benadrukt werd dat de combinatie van klinische en histopathologische bevindingen uitermate belangrijk is voor het stellen van de uiteindelijke diagnose. De chirurgische behandeling van deze tumoren werd besproken. Voor de prognose zijn het tumortype en de stadiëring het belangrijkste. Er was een uitgebreide discussie over het belang van gradering binnen een tumortype.

Chris Terhaard presenteerde de resultaten van de NWHHT-studie over speekselkliertumoren. Tevens liet hij de mogelijkheden van IMRT zien.

Lisa Licitra, internist-oncoloog in het Instituto Nazionale dei Tumori, toonde de teleurstellende resultaten van klassieke chemotherapie bij de behandeling van speekselkliertumoren. Nieuwe 'molecular targets' worden momenteel onderzocht: Glivec tegen cKIT en Herceptin tegen HER2.

David Pfister, internist-oncoloog in het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, presenteerde de resultaten van een systematische review van chemotherapie bij het adenoïd-cysteuscarcinoom. De respons was laag en vanwege de trage groei van deze tumor was deze ook moeilijk te bepalen. Benadrukt werd dat chemotherapie alleen bij patiënten met symptomen of progressie van deze tumor chemotherapie overwogen moet worden.

Rob Baatenburg de Jong gaf een overzicht van de literatuur over het esthesioneuroblastoom en presenteerde de resultaten van de NWHHT-studie over deze tumor.

Giulio Cantu, hoofd-halschirurg in het Instituto Nazionale dei Tumori, presenteerde zijn ervaring met craniofaciale resecties. Er worden verschillende classificaties gebruikt. Hij presenteerde een eigen classificatiesysteem. Het belang van een uniforme classificatie voor craniofaciale resecties werd benadrukt. Dan pas kunnen resultaten worden vergeleken en samen worden geanalyseerd. Lisa Licitra toonde vervolgens dat sommige patiënten, afhankelijk van hun p53 status baat bleken te hebben bij preoperatieve chemotherapie.

Adel El-Naggar, patholoog in het MD Anderson Cancer Center te Houston, gaf een overzicht van de morfologie van sarcomen. Er wordt momenteel

ook bij deze groep tumoren gezocht naar genetische veranderingen die potentieel geschikt zijn voor gerichte therapie.

Remco de Bree liet met gegevens uit de literatuur en een eigen studie zien dat het moeilijk is om bij sarcomen in het hoofd-halsgebied radicaal te opereren. Bijna altijd dient er daarom ook postoperatief bestraald te worden. Het is duidelijk dat met vrije lap reconstructies uitgebreidere resecties mogelijk zijn. Verder bleek het onderscheid tussen diverse sarcoom-subtypes moeilijk te zijn.

Daniela Schultz-Ertner, radiotherapeute aan de Universiteit van Heidelberg, presenteerde diverse radiotherapeutische technieken (fotonen, protonen en carbonionen) voor diverse schedelbasistumoren zoals chordoom, chondrosarcoom, sarcoom en adenoïd-cysteuscarcinoom.

David Pfister besprak de waarde van chemotherapie, met name doxorubicine en ifosfamide, bij weke delen sarcomen. Voor sarcomen in de rest van het lichaam zijn er aanwijzingen dat chemotherapie een toegevoegde waarde heeft. Over chemotherapie bij

sarcomen in het hoofd-halsgebied zijn echter te weinig gegevens bekend.

Het programma werd afgesloten door Jan Vermorken. Geconstateerd moest worden dat over zeldzame hoofdhalstumoren te weinig bekend is, doordat de gerapporteerde studies vaak te klein zijn. Daarom is het juist bij zeldzame tumoren belangrijk om internationaal samen te werken en te komen tot *intergroup* samenwerking. ■

Prof dr. B. Verkerke
afd. Biomedical Engineering,
UMC Groningen

10th International Congress on Surgical and Prosthetic Rehabilitation after Laryngectomyen 6th International EGFL workshop

Groningen, 17-21 april 2005

Het congres is georganiseerd door the European study Group for Functional Surgery after Laryngectomy (EGFL). In het kader van de samenwerking tussen EGFL en ELS, de European Laryngological Society, organiseerde de ELS één van de zes sessies. Daar onderzoek meer en meer multidisciplinair wordt (er zijn niet alleen vele medische specialismen betrokken in onderzoek bij gelaryngectomeerden, ook technici participeren daarin) is ESEM, de European Society for Engineering and Medicine, ook betrokken bij dit congres.

ESEM is opgericht in 1992 en heeft als doel het realiseren van samenwerking tussen medici en technici op een Europees niveau. ESEM heeft één van de zes sessies georganiseerd en is gedeeltelijk verantwoordelijk voor de titel van dit congres: 'High-tech rehabilitation after laryngectomy'.

Voorafgaande aan het congres zijn er drie workshops georganiseerd: Prof. Ingo Herrmann (Rome, I) demonstreerde twee nieuwe chirurgische reconstructie technieken na totale laryngectomie. Dr. Bernard van der Laan en dr. Freek Dikkers (Groningen, NL) gaven een hands-on cursus 'Larynx-endoscopie en tracheotomie'. De derde workshop was georganiseerd door Servox en getiteld 'Sprakrevalidatie na laryngectomie met de electrolarynx'.

Tijdens het congres zijn de meest recente resultaten van wetenschappelijk onderzoek naar resultaten van onderzoek naar laryngectomie en het resulterende revalidatieproces gepre-

senteerd. Het congres is bezocht door 120 wetenschappers uit de hele wereld. Twaalf bedrijven waren vertegenwoordigd op de industriële tentoonstelling. Het congres bevatte zes verschillende sessies:

- Klinische ervaringen met prothesen, met speciale aandacht voor de revalidatie na totale laryngectomie in derde-wereldlanden.
 - Innovatieve prothesen voor larynx-reconstructie.
 - Innovatieve chirurgische reconstructies na laryngectomie.
 - De ELS-sessie. Nieuwe high-tech instrumentatie voor endoscopische larynxchirurgie.
 - De ESEM-sessie. Nieuwe ontwikkelingen in Tissue Engineering.
- Elke sessie bestond uit 'free papers', een gastlezing en een rondetafel discussie.

De gastlezingen zijn gegeven door:

- Prof.dr. G. Holstege - Spraakcontrole door het centrale zenuwstelsel.
- Dr. F.G. Dikkers - De larynx als eindorgaan voor spraak.

- Dr. D. Daniela Popescu - Spraakrevalidatie na totale laryngectomie in Roemenië.
- Dr. E.D. Blom - Evolutie, factoren, behandelstrategieën en preventie van lekkage langs tracheoesophageale shuntventielen.
- Dr. N. Rotter - Tissue engineering in de KNO-heelkunde: perspectieven en beperkingen.
- Dr. G.J. van Osch - Perspectieven van kraakbeen tissue engineering voor trachea- reconstructie.

Met nieuwe chirurgische reconstructie-technieken is het mogelijk om een tracheostoma te vermijden. Verlenging van de trachea is dan noodzakelijk. Met behulp van lichaamseigen materiaal is het mogelijk dit te realiseren. Om aspiratie te voorkomen, is een constructie bedacht, die gebruikt maakt van een kunstmatig hyoid. Hierdoor is elevatie en hieraan gekoppelde afsluiting van de trachea tijdens slikken mogelijk.

Tissue engineering biedt mogelijkheden om bijvoorbeeld een deel van de trachea te reconstrueren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een 'scaffold', een matrix van oplosbaar materiaal, dat de vorm aan het nieuwe onderdeel geeft. Lichaamseigen cellen worden buiten het lichaam in een bioreactor vermenigvuldigd en uitgezaaid in de 'scaffold'. Na plaatsing van de 'scaffold' in het lichaam gaan de cellen zich verder vermenigvuldigen en uitgroeien tot weefselstructuren. Na vascularisatie hiervan en na oplossen van de 'scaffold' is een nieuw tracheadeel ontstaan. Tot nu toe is het realiseren van voldoende vascularisatie nog een probleem.

Bij de huidige revalidatietechnieken wordt lekkage langs shuntventielen vaak onderbelicht. Toch komt dit vaak voor. Met name de trend naar grotere diameters shuntventielen is volgens Blom hiervoor verantwoordelijk.

Resultaten van het Europese onderzoeksproject Newvoice laten zien, dat de huidige wijze van revalidatie met shunt- en tracheostomaventielen te verbeteren is. Als eerste worden nieuwe materialen en coatings getoond om adhesie van biofilms (candida en yeasts) te verminderen. Daarnaast is een weefselconnector ontwikkeld, een ring die deels geïmplanteerd wordt en de fixatie van shunt- en tracheostomaventielen verbetert en daardoor lekkage verhindert. Als laatste is een stemvormende prothese getoond, waarmee de stemkwaliteit sterk kan worden verbeterd.

Bij spraakrevalidatie in derde-wereld-landen wordt nauwelijks gebruik gemaakt van shunt- en tracheostomaventielen. Patiënten moeten deze meestal zelf betalen, omdat ze er van de verzekering geen of onvoldoende vergoed krijgen. De prijs van deze apparatuur is voor deze landen dermate hoog, dat aanschaf ervan niet mogelijk is. ■

*Dr. S.O.P. Hofer
Erasmus MC, Rotterdam*

11th ESSER Course 'Aesthetics in facial reconstruction: New perspectives'

**Erasmus Expo- & Congress center, Rotterdam,
vrij 20 en za 21 mei 2005**

De 11e Esser Course werd bezocht door ruim 200 plastische chirurgen, kno-artsen, kaakchirurgen, oogartsen en dermatologen uit Nederland, België, Duitsland en Engeland. Zij waren aangelokt door een interessant programma met gerenommeerde sprekers uit binnen- en buitenland. Doel van de cursus was om

concepten van reconstructie van de verschillende delen van het gelaat na oncologische of traumatische beschadiging te belichten. De nadruk werd in alle gevallen gelegd op een zo optimaal mogelijk behoud dan wel herstel van de esthetiek van het gelaat, waarbij de functie nooit uit het oog werd verloren.

Op vrijdagochtend werd de aandacht gevestigd op de diverse modaliteiten van behandeling voor huidtumoren. Dr. Meeuwis (Afd. KNO, Erasmus MC) gaf in zijn voordracht de voorkeuren van benadering en de incisievoering bij de behandeling van grote tumoren in het gelaat weer. Hierbij werd het belang van de benadering via de 'esthetische units' toegelicht. Daarnaast werd het belang van het directe facialisherstel, primair of met interpositie grafting, in voorkomende gevallen benadrukt. Prof. Neumann (Afd. Dermatologie, Erasmus MC) gaf op een heldere wijze weer hoe de Mohs chirurgie voor behandeling van basaalcelcarcinoom wordt ingezet. Hij benadrukte in het bijzonder het lage percentage irradicaal geresecteerde

tumoren. De daarop volgende discussie gaf aan dat in de zaal nog duidelijk verschil van opvatting bestond ten aanzien van de indicaties, wanneer wel of niet deze techniek toe te passen. Prof. Levendag (Afd. Radiotherapie, Erasmus MC) liet op zeer duidelijke wijze zien dat brachytherapie een goede behandeling is voor kleinere huidtumoren in het vestibulum nasi waarbij orgaanpreservatie op de voorgrond staat bij de vaak iets oudere patiënt. Daarnaast benadrukte hij nogmaals dat chirurgie de eerste keus is bij behandeling van huidtumoren in het gelaat. Het tweede deel van de ochtend bestond uit voordrachten over aangezichtstrauma en verbranding.

De vrijdagmiddag werd ingeleid door een prachtige voordracht over de principes van esthetische aangezichtsreconstructie door dr. Menick (plastisch chirurg, Tucson, AZ., U.S.A.). Hij ging uitgebreid in op de 'esthetische units', onze perceptie van esthetiek, wat wij zien als we naar iemand kijken en wat we zouden moeten proberen te herstellen om iemand weer een esthetisch uiterlijk te geven. Hierna werd een zeer gestructureerde aanpak voor reconstructie van scalp en voorhoofd gegeven door prof. Robb (plastisch chirurg, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX., U.S.A.). Ook hier werd het belang van de 'esthetische units' en 'replace like-with-like' weergegeven. Vervolgens sprak prof. Wei (plastisch chirurg, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan) over zijn zeer uitgebreide ervaring met mandibulaire reconstructie en complete dentale rehabilitatie. In zijn inleiding liet hij zien dat op zijn afdeling in 2004 alleen bijna 700 hoofd-halsreconstructies met vrije lappen waren verricht. De middag werd beëindigd door H. Winters (plastisch chirurg, VUmc, Amsterdam), dr. Hage (plastisch chirurg, AvL, Amsterdam) en prof. Robb. Zij gaven allen hun visie op mogelijkheden en onmogelijkheden van maxillare reconstructie. Hierbij noemden

alle sprekers in het bijzonder de moeilijkheid om de goede projectie op de juiste plaats te krijgen alsook het probleem van de symmetrie en de ondersteuning van de orbitainhoud bij de hoger oplopende maxillectomie.

De dag werd afgesloten met een diner op een zame hoogte waarvoor bij deze gelegenheid de Euromast door de congresorganisatie was gereserveerd.

De eerste sessie op zaterdagochtend werd geopend door prof. Wei met een uitgebreide analyse van de toepassing van de anterolaterale dijlap voor reconstructie van grote defecten in het hoofd-halsgebied. Zijn institutionele serie bedraagt momenteel ruim 2000 van deze lappen. Vervolgens werd reconstructie van de lippen en wang door prof. Jackson (plastisch chirurg, Craniofacial Institute, Southfield, MI., U.S.A.) besproken. Vrijwel alle lokale technieken kwamen hierbij aan de orde waarbij wederom grote zorg werd betracht om de 'esthetische units' te waarborgen. Vervolgens werd door dr. Hofer (Afd. Plastische Chirurgie, Erasmus MC) een nieuwe techniek besproken om periorale defecten te reconstrueren. In een elegante anatomische studie waren perforatoren van de arteria facialis geïdentificeerd die transpositie van grote lappen huid mogelijk maken. Op deze wijze kunnen in één tempo 'esthetische units' worden gereconstrueerd. Hierna werden fraaie resultaten getoond van diverse methoden van facialisherstel. In zijn voordracht liet prof. Robb alle mogelijke technieken op een zeer gestructureerde wijze de revue passeren. Hierbij werden indicaties van de verschillende technieken aangegeven van primaire hechting tot en met geïnnerveerde spiertransplantatie.

De tweede helft van de ochtend was volledig gewijd aan neusreconstructie. Prof. Jackson opende met een helder verhaal over reconstructie van kleine huiddefecten van de neus. Hierbij werd

een grote hoeveelheid aan lokale lappen besproken, waarbij de planning met nadruk op basis van esthetiek werd verricht. Hierna werden 'inner lining' (dr. Menick), 'structural support' (dr. Hofer) en de voorhoofdslap (dr. Menick) in het kader van de partiële en (sub)totale neusreconstructie besproken. De principes van esthetische reconstructie werden uitgebreid naar voren gebracht waarbij de overeenkomsten tussen cosmetische en reconstructieve neuschirurgie werden benadrukt. In het bijzonder de presentaties van dr. Menick lieten een jarenlange ervaring op dit gebied met aan perfectie grenzende resultaten zien. De ochtend werd afgesloten door dr. Mureau (Afd. Plastische Chirurgie, Erasmus MC) met een fraaie retrospectieve follow-up studie over de esthetische en functionele uitkomsten na neusreconstructie.

De zaterdagmiddag werd ingeleid door voordrachten over neusreconstructie na trauma en rhinoplastiek. Prof. Robb presenteerde de indrukwekkende en uitgebreide ervaring in het MD Anderson Cancer Center met prothesiologie bij aangezichtsreconstructie. Hierna werden de (on)mogelijkheden van ooglidreconstructie gepresenteerd. Prof. Jackson liet zien dat vooral de bovenoogleden de grootste uitdagingen geven. De dag werd afgesloten met twee grote voordrachten over de huidige stand van zaken over aangezichtstransplantatie door prof. Siemionow (plastisch chirurg, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, U.S.A.) en dr. Hilhorst (medisch ethicus, Erasmus MC).

Het organiserende comité van de 11e Esser Course kijkt terug op een zeer geslaagde cursus waarbij voordrachten van hoge kwaliteit werden gepresenteerd. Van zowel sprekers als ook bezoekers werden talloze positieve reacties ontvangen. ■

96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research

Anaheim, CA, USA, 16-20 april 2005

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

De AACR weet jaarlijks een ongelofelijke hoeveelheid onderzoekers en geïnteresseerden op de been te brengen voor dit congres. Ook dit jaar waren er meer dan 15.000 deelnemers, meer dan 6000 abstracts (merendeels als poster gepresenteerd), 32 symposia, 50 teaching sessies en 250 lezingen op uitnodiging. Bovendien waren er vele minisymposia. De voorzitter van het congres was Lynn Matrisian.

Uit Nederland waren er onder meer 'key note' voordrachten van Jacqueline Cloos (VUmc) over 'genetic susceptibility' bij hoofd-halstumoren, Ton Berns (NKI-AVL) over transgene muizen modellen, René Bernards (NKI-AVL) over de mogelijkheden van RNAi, Jan Schellens (NKI-AVL) over 'ABC transporter' eiwitten en chemotherapie, Hans Clevers (Hubrecht Laboratorium, Utrecht) over beta catenine en TCF bij de differentiatie en oncogenese van colonkanker, en Maarten van Lohuizen (NKI-AVL) over het 'polycomb repressor' controle systeem.

Het was uiteraard een kankeronderzoekcongres met relatief weinig voordrachten en posters op het gebied van hoofd-halskanker. Toch waren er ook voor een hoofd-halschirurg-oncoloog vele interessante voordrachten en posters. Opvallend is het relatief grote aantal sessies over 'career coaching', 'fund-raising', en organisatie en

toekomst van kankeronderzoek. De budgetten van het NCI zijn astronomisch (in 2005 meer dan 6 miljard dollar) en de doelen die zij zich stellen zeer ambitieus (in 2015 het volledig opheffen van kanker als belangrijke doodsoorzaak). Ook lobby-activiteiten naar congresleden en politici worden zeer gestimuleerd. Enige show is Amerikanen hierbij uiteraard niet vreemd, en Deirdre Dows, Miss America 2005 en tevens arts-assistent kindergeneeskunde, zette zich in fondsen te genereren voor kinderkankeonderzoek. Toch waren er ook kritische geluiden te horen, onder anderen van Clifton Leaf, hoofdredacteur van Fortune Magazine, die in een voordracht aangaf dat het vele onderzoeksgeld slecht werd gemanaged. Met name de gecompliceerde richtlijnen voor subsidie aanvragen en concurrentie onderling werken contraproductief.

Leroy Hood, die met anderen aan de basis staat van het 'human genome project' gaf een indrukwekkend relaas over 'Systems biology', waarbij hij de toekomst schetste van de mogelijkheden die toegenomen kennis van de biologie geeft voor het voorspellen van ziekte en het voorkomen ervan.

Bijzonder veel aandacht kreeg dit jaar het stamcelonderzoek. Hoewel er nog veel onduidelijkheden zijn, representeren deze cellen circa 1-10% van de kankercellen, maar bepalen zij hoogstwaarschijnlijk voor een groot deel het gedrag van de tumor. Dit zou wel eens vervelende implicaties kunnen hebben bij onze zoektocht naar prognostische en predictieve markers op eiwit en RNA niveau aangezien deze kleine subpopulatie moeilijk te identificeren en apart te analyseren is. Een mogelijk lichtpunt hierbij is dat het gebruik van 'array-CGH' op paraffinemateriaal nu goed mogelijk is geworden. Hierbij kunnen analyses naar DNA-afwijkingen steeds nauwkeuriger worden uitgevoerd.

Hoewel het congres vooral gericht was op basaal onderzoek, komt uit vele translationele studies naar voren dat de toekomst van therapie met medicijnen zal komen uit een combinatie van verschillende middelen die aangrijpen op 'pathways' betrokken bij onder meer celdeling, apoptose en 'DNA repair'. Het inzicht in deze 'pathways' neemt almaar toe en het is vrijwel onmogelijk om als clinicus een gedetailleerde kennis hiervan te hebben, zeker omdat het aantal eiwitten en de interacties enorm complex zijn. Tijdens een dergelijk congres krijg ik dan ook de indruk dat we weliswaar steeds meer weten, maar dat de integratie van al deze kennis en de toepassingen in de kliniek nog geruime tijd op zich zullen laten wachten. Ofschoon wij voorlopig nog vastzitten aan chirurgie, radiotherapie en enkele combinaties van radiotherapie met beschikbare 'radiosensitizers', heeft de toepassing van 'slimme moleculen' al ingang gevonden binnen het hoofd-halsgebied. Veelbelovend zijn de middelen die de EGFR receptor blokkeren, middelen die kinases in de celcyclus blokkeren ('CDKI-inhibitors'), of ook middelen als Gossypol die het anti-apoptose effect van BCL2/xL blokkeren. Het bepalen van het meest effectieve middel of de beste combinatie van middelen is een uitdaging voor de toekomst.

Het volgende AACR congres wordt van 1-5 april 2006 in Washington georganiseerd. Zeer de moeite waard voor leerrijke onderzoekers en klinici die onder de indruk willen raken van de mogelijkheden en bereikte doelen op kankeronderzoek. ■

EORTC head and neck cancer group meeting

Barcelona, november 19-20, 2004

Prof.dr. J.B. Vermorken, Antwerpen

List of participants

Belgium: Andry G (Brussels), Bogaerts J (Brussels), Lacombe D (Brussels), Spirlet C (Brussels), Van den Weyngaert D (Antwerp), Van Laer C (Edegem), Vermorken JB (Edegem)

France: Digue L (Marseille), Rolland F (Nantes)

Germany: D'Oria D (Genetronics; Hofheim)

Italy: Dell'Oca (Milan), Grandi C (Trento), Licitra L (Milan), Lunghi F (Padova), Lunghi M (Padova), Ruggeri E (Rome),

Serbia: Jelic S (Belgrade, Serbia)

Spain: Foro P (Barcelona), Giralt J (Barcelona), Gomez J (Barcelona)

Switzerland: Bernier J (Bellinzona), Bron L (Lausanne)

The Netherlands: Buter J (Amsterdam), Langendijk JA (Groningen), Leemans CR (Amsterdam), Planting AST (Rotterdam), Tesselaar MET (Leiden), van Herpen C (Nijmegen),

United Kingdom:

McGurk M (London), Sloan P (Manchester), Yosef HM (Glasgow),

United States: Amado R (Amgen; Thousand Oaks), Goldfarb P (Genetronics; San Diego), Jerian S (Amgen; Thousand Oaks)

Apologies: Awada A, Armand JP, Bourhis J, Braakhuis BJM, De Jong JMA, Ceruse P, Dejardin M, Dolivet G, Huguenin P, Meunier F, Mingrone W, Reychler H, Lefèbvre JL, Loreggian L, Remenar E, Soutar D, Grenman R, Paccagnella A, Gregoire V, Virizuela J, Schrijvers D, Nguyen H.

Report of the meeting

1.0 Introduction

The meeting was held in the "Pavello Docent" of the Hospital Vall d'Hebron and was extremely well organized at the local level by dr. Giralt. The scientific presentations were split up over the subcommittee meetings (on November 19) and the general meeting (on November 20) for practical reasons. The steering committee was chaired by J. Bernier. He informed the members of the steering committee about:

a) the information from the General Assembly and the Board meeting. The present financial situation of the EORTC has evidently improved, which will have a positive repercussion for the group. Nevertheless, two units at the Data Center have been closed and 37 people left the Data Center. The number of activated studies has been drastically reduced (7 in stead of 40 in the last year). Further action will be taken to create a sufficient financial buffer. EORTC has to adapt to changes in the Belgian law with respect to its finances. The members were informed about the appointment of an accountant and the fact that there will be a centralized account. Dr. Andry had a meeting with the financial manager of the EORTC (got instructions) and informed the members about the financial status of the group as of October 2004. This was still reasonably healthy, considering what happened in the recent past.

b) the strategic plan of the EORTC HNG was sent to the Strategic Task Force, as requested; information that also will be used by the SAC.

c) .EGAM will take place again in Brussels on March 16-18, 2005. For the group it means that the subcommittee meetings and the steering committee meeting will take place on March 15 in Institut Jules Bordet and the business meeting and General Assembly will take place on

March 16 in the Sheraton Hotel during EGAM.

d) the deadline for sending in new applications for translational research projects is January 28, 2005. Furthermore in January the bibliography over 2004 needs to be updated and the structure of the group needs to be sent to the Data Center

e) Christine Spirlet has now started to work for the group as the new data manager.

Further strategic planning with respect to future activities of the different subcommittees was extensively discussed (for some details, see below)

New probationary members are the following:

- Dr. Sylvie Rottey from the University Hospital of Gent, Belgium
- Dr. Keith Webster from the University Hospital Birmingham, UK
- Dr. Sandro Stoeckli from the Universitaetsspital in Zurich, Switzerland
- Dr. Doornaert (VU University Medical Center in Amsterdam will replace dr. Langendijk since he moved to Groningen).

2.0 Business meeting

The active members were informed about the different items mentioned above, as discussed during the Steering Committee and had the chance to comment on this. The topic of the translational research project was felt to be dependent on the decision (taken by the committee of "wise" men/women: see previous report) related to the Sentinel Node study. A TR project related to SN would have the preference; a TR project on rare head and neck tumors would be a good alternative. Members of the surgical subcommittee indicated that whatever decision on the SN study would be taken, that study was considered to be of such an importance for

the medical community that it needed to be done anyway. The ENT surgeons in the group seriously questioned their role in EORTC if such a project would not get the green light.

The planning for the March meeting was made: there was full agreement reached.

On March 15: Institut Jules Bordet Subcommittee meetings (14:00-17:00), 3 rooms available (for CT, S and RT) Steering committee (17:30-19:30); dinner at 20:30

On March 16: Hotel Sheraton Business meeting from 8:00 to 9:00 hours (closed) Scientific presentations I: from 9:00 to 10:30 hours (open) Break: 10:30-11:00 hours Scientific presentations II: from 11:00 to 12:30 hours (open) Lunch: 12:30 a.m. to 14:00 hours Report of subcommittees: 14:00 to 16:00 hours Presentations of group members: 16:30 to 18:30 hours

The meeting after EGAM will be held in Amsterdam on September 16 and 17 (this was originally planned for another date in September, which proved to be impossible for the local organizer after the Barcelona meeting)

The meeting in Autumn 2006 will be held in Venice (organized by dr. Lunghi)

3.0 Scientific presentations

There were three scientific presentations:

a) Dr. Paul Goldfarb (consulting medical director of Genetronics) gave an overview on a relatively new form of local treatment, i.e. electroporation therapy (EPT). The process of electroporation itself is widely used in vitro to transect cells by reversible permeabilization of cell membranes during the application of electrical pulses. In short, high-voltage, electrical pulses create micropores in the

cell membrane, allowing the entrance of poorly permeating agents such as macromolecules, proteins, drugs or genes. Thus, the antitumor effectiveness of a cytotoxic agent is markedly increased in a single cell. This principle has been used to influence tumor growth in animal cancer models by administering cytotoxic drugs either systemically or intratumorally. The encouraging results obtained in these and other animal experiments have been the basis for different trials involving human cutaneous tumors such as melanoma, metastatic squamous cell nodules and adenocarcinoma. In head and neck cancer, EPT was first applied to patients with cutaneous metastasis in 1991. Experiences with bleomycin and cisplatin have been obtained. Most commonly used is bleomycin. There is negligible systemic toxicity. The antineoplastic effect of bleomycin is based on cleavage of RNA and scission of single- and double-stranded DNA. The high intracellular concentration obtained with EPT leads to a 700-fold increase in cytotoxicity and seems to be responsible for its excellent effect in reducing solid tumors. Dr. Goldfarb discussed a phase III, randomized, controlled, open-label, single dose, study for patients with locally recurrent or second primary squamous cell carcinoma of the head and neck that have failed primary curative therapy, in whom surgical resection is seen as an option for disease control. This trial is open for patient entry and interest from the group was looked for.

- b) Dr. Rafael Amado (Dir. Clinical Research at Amgen) discussed preclinical and clinical data on AMG 706, a small molecule against VEGF-R.
- c) Dr. Susan M. Jerian (Dir. Clinical Research Oncology at Amgen) discussed the role of Panitumumab, a fully human monoclonal antibody.

First data in colorectal cancer have been reported at ASCO 2004, whereby an objective response rate of 10% was observed with a median duration of 6.2 months, a median TTP of 2.5 months and an OS of 9.4 months. Future directions were discussed. For reasons of confidentiality no further information is given at this point.

4.0 General Assembly

The presentation of dr. Amado and dr. Jerian were part of the General Assembly.

Reports of the subcommittee meetings were given by the respective chairpersons or delegated persons.

Subcommittee for surgery

- 1) The status of the sentinel node project was extensively discussed
- 2) EPT was considered to be a solution for some patients. No formal collaboration of the EORTC HNG was anticipated. Individual group members could join the proposed study.
- 3) The instruments for quality assurance in surgery (based on data of protocol 24954) have been evaluated in the big centers. A report on this will be published in 2005
- 4) As mentioned in the previous report, the role of PET in N2+ neck disease was further discussed. This observational study will be further worked out.

Subcommittee for radiotherapy

- 1) A recursive partitioning analysis was performed in the VU University Medical Center in Amsterdam on 810 patients. Based on this analysis it was possible to identify three distinctive prognostic groups:
 - Class I: Free surgical margins (>5mm) and no extranodal spread
 - Class II: T1, T2 or T4 tumors with close (1-5 mm) or positive (<1mm) margins. Extranodal spread in one lymph node metastasis
 - Class III: T3 tumors with close or

positive surgical margins. Multiple lymph node metastases (>1) with extranodal spread. PN3
In these three classes the overall survival data differed significantly, i.e. in Class I 67%, in Class II 50% and in Class III 36%.

- 2) This RPA analysis has not been validated yet. In the Netherlands, data are being collected from 100 patients per head and neck cancer center (total 800 patients) in order to validate the Amsterdam RPA classification system in a multicenter setting.
- 3) Additional (meta) analysis data of the two postoperative studies (RTOG/intergroup and EORTC 22931) were presented and it appeared that the addition of chemotherapy to PORT particularly improved local control and overall survival in case of extranodal spread and/or positive surgical margins. At this moment it was not possible to distinguish Class II from Class III patients in the dataset of the EORTC and the RTOG as the number of positive nodes with extranodal spread was not scored. This will be checked with Laurence Collette. Based on the before mentioned data of the RPA analysis standard strategies could be proposed, i.e. PORT alone for Class I, PORT or postoperative chemoradiation (POCRT) for Class II and POCRT for Class III patients.
- 4) A paneuropean survey was performed on the postoperative policies in squamous cell carcinoma of the head and neck. In that survey general policies regarding radiotherapy and chemotherapy in SCCHN after primary surgery were asked for and two cases were asked to reply on. A total number of 94 centers were approached and 42 returned the questionnaire. There proved to be a lot of heterogeneity regarding the indications for radiotherapy and chemotherapy, total dose to be administered and target volume definition. The plan is to present these

results in a paper as soon as possible. The plan is also to use this as a basis for establishing standard guidelines which can be used in the design of future studies in the postoperative setting.

Subcommittee for chemotherapy

- 1) A summary was given on the activities that members of this subcommittee and persons at the Data Center had executed with respect to contacts with several pharmaceutical companies. The presentations by dr. Amado and dr. Jerian were, among others, a result of that. Further proposals to Amgen were to be written up by dr. Licitra (for salivary gland tumors), by dr. Vermorken (for the recurrent disease setting), by dr. Van Herpen (for the neoadjuvant disease setting) and by dr. Langendijk (for the postoperative disease setting).
- 2) Contact has been made with BMS concerning the perioperative chemotherapy protocol, in which 4-6 weekly cycles of paclitaxel/carboplatin are given postoperative, before the start of chemoradiation in the Class III patients (as indicated above). Discussions at the level of the Data Center will take place (action: D Lacombe).
- 3) Two companies will be invited to present data during the EGAM on March 16 in Brussels on products, which may be of interest for the group, i.e. Heidelberg-Pharma (for HDP 990006) and Oxigene (for combretastatin).

Reports were given on trials closed and analyzed

Currently there are no trials open to recruitment.

There are two trials that closed since the last EORTC group meeting, i.e. protocol 24954 (the phase III trial on larynx preservation, comparing induction chemotherapy and RT vs alternating chemo-radiotherapy in resectable

hypopharynx and larynx cancers); protocol 24001-22005 (randomized phase III study on the selection of the target volume in postoperative RT for cervical node metastases of squamous cell carcinoma from unknown origin). Under development: protocol 24021 (sentinel node protocol).

5.0 Next meeting

The next meeting will be held in Brussels during EGAM. The first day (March 15) will take place in the Institut Jules Bordet (subcommittee meetings and steering committee meeting), the second day (March 16) in the Sheraton Hotel (General Assembly)

Finally, Jordi Giralt was thanked for his fine organization and hospitality. ■

3^e Vergadering NWHHT Research Group

Universtair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.
8 mei 2005

De NWHHT Research Group werd in februari 2004 opgericht met als doel elkaar te informeren over (1) de actuele stand van zaken betreffende lopende multicentrische studies, (2) nieuwe studievoorstellen en (3) lopende lokale onderzoeksprojecten. Op 8 mei kwam de NWHHT Research Group voor de derde keer bij elkaar. Dat een dergelijke bijeenkomst in een behoefte voorziet blijkt uit het toenemend aantal deelnemers. In deze bijeenkomst werden behalve de lopende studies ook weer een aantal nieuwe voorstellen besproken.

Lopende studies

ARCON-studie

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

Studieontwerp: Prospectief gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen geacceleerde radiotherapie alléén (68 Gy in 5.5 weken) versus geacceleerde radiotherapie (64 Gy in 5.5 weken) met carbo-geen en nicotinamide (ARCON) bij patiënten met een larynxcarcinoom.

Bijzonderheden: Op 1 mei 2005 zijn in totaal 208 van de benodigde 344 patiënten ingesloten (totale accrual: 60%). De gemiddelde accrual rate in 2004 was 5.5 patiënten per maand. Bij de interim-analyse naar ernstige

bijwerkingen zijn geen verschillen waargenomen tussen de standaardarm en de experimentele arm. Eén patiënt in de experimentele arm is overleden als gevolg van een acute maagbloeding, mogelijk in relatie tot nicotinamide gebruik. Dit voorval heeft geleid tot een amendement op het protocol, zodat nu patiënten met een ulcus pepticum in de vijf jaar voorafgaand aan de studie worden uitgesloten.

In de VAMP-studie, een translationele studie die aan deze klinische studie is gekoppeld, wordt gekeken naar de prognostische betekenis van hypoxie-markers en wordt bestudeerd in hoeverre deze markers van waarde kunnen zijn bij de selectie van patiënten die baat hebben bij ARCON en welke niet. In deze translationele studie zijn nu 98 van de 172 benodigde patiënten ingesloten (totale accrual: 57%).

POPART-studie

(J.A. Langendijk, Groningen)

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

Bijzonderheden: Op 1 mei 2005 zijn in totaal 56 van de benodigde 350 patiënten ingesloten (totale accrual: 16%). De gemiddelde accrual rate in 2004 was 3,9 patiënten per maand. Hiermee blijft de maandelijkse inclusie ver achter bij de verwachting. De indruk bestaat dat veel patiënten van deelname afzien in verband met de logistieke belasting van het schema, i.c. tweemaal per dag komen in de laatste drie weken van de bestraling. Er zal een inventarisatie plaatsvinden van het aantal patiënten dat in 2004 voldeed aan de insluitcriteria en niet heeft deelgenomen aan de

studie, waarbij tevens de redenen hiervan zullen worden meegenomen. Een aantal buitenlandse groepen en instituten hebben belangstelling getoond mee te doen. Aan de hand van de uitkomsten van deze inventarisatie en de eventuele buitenlandse deelname zal het verdere beleid worden bepaald.

RELAPS-studie

(R. de Bree, VUmc, Amsterdam)

Studieontwerp: Prospectief gerandomiseerde studie, waarin bij patiënten met een verdenking op recidief larynxcarcinoom na radiotherapie wordt gerandomiseerd tussen conventionele diagnostische strategie en elke patiënt een directe laryngoscopie ondergaat versus diagnostische strategie waarbij selectie voor directe laryngoscopie plaatvindt met FDG-PET. Het primaire eindpunt van deze studie is het aantal onnodige directe laryngoscopieën.

Bijzonderheden: Deze multicentrische studie is net gestart en bij veel deelnemende instituten loopt de procedure bij de medisch ethische commissies. Voor deze studie zijn 120 evalueerbare patiënten nodig.

Gesloten studies

RADPLAT-studie

(C. Rasch, NKI/AvL, Amsterdam)

Studieontwerp: Prospectief gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen radiotherapie (70 Gy in 7 weken) + concomitante intraveneuze chemotherapie (cisplatine 100 mg/m² in week 1, 4 en 7) versus radiotherapie (70 Gy in 7 weken) + concomitante intra-arteriële chemotherapie (cisplatine 150 mg/m² in week 1, 2, 3 en 4).

Bijzonderheden: Deze multicentrische studie, waarbij 240 patiënten zijn ingesloten is in november 2004 met succes afgesloten. In het NKI/AVL zal binnenkort een fase II vervolgstudie gestart worden waarbij de haalbaarheid van RADPLAT met een geacceleerd fracti-oneringschema wordt getest.

Eerder gepresenteerde voorstellen **PARTIR-studie**

(C.H.J. Terhaard, Utrecht)

Studieontwerp: Prospectief gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen conventionele postoperatieve radiotherapie (56 Gy in 5.5 weken) versus geaccelereerde postoperatieve radiotherapie (56 Gy in 3 weken) bij patiënten met een primair chirurgisch behandeld plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx die een intermediair risico hebben op een locoregionaal recidief.

Bijzonderheden: Voor deze studie zijn 400 patiënten nodig. Op dit moment wordt de haalbaarheid onderzocht, die mede zal afhangen van de deelname van de DAHANCA. (Danish Head and Neck Cancer Group)

TRACE-studie

(J.A. Langendijk, UMCG, Groningen, mede namens mw.O. Wijers, RIF, Leeuwarden)

Studieontwerp: Prospectief gerandomiseerde studie, waarbij wordt gerandomiseerd tussen radiotherapie (70 Gy in 7 weken) + concomitante intraveneuze chemotherapie (cisplatine 100 mg/m² in week 1, 4 en 7) versus dezelfde concomitante chemoradiatie in combinatie met Tirapazamine.

Bijzonderheden: Dit betreft een multicentrische internationale studie waaraan 4 centra uit de NWHHT Research Group gaan meedoen. In totaal zijn er 550 patiënten nodig voor deze studie.

RPA-validatie studie

(J.A. Langendijk, Groningen)

Studieontwerp: Dit betreft een retrospectieve studie, waarbij de resultaten van de 'recursive partitioning analysis' die van 1993 t/m 2003 in het VUmc zijn behaald zal worden gevalideerd in een multicentrische setting. Het gaat in deze studie om patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied die primair in opzet curatief zijn

geopereerd en postoperatief zijn bestraald.

Bijzonderheden: Uit ieder centrum zullen 100 patiënten worden geselecteerd die aan bovengenoemde voorwaarden voldoen en die een minimale follow up hebben van 3 jaar. De komende 6 maanden zullen de deelnemende centra worden benaderd door een onderzoeker van de afdeling Radiotherapie van het UMCG Groningen. Vrijwel alle centra hebben aangegeven mee te willen doen.

Nieuwe voorstellen

An expression profile for assessment of lymph node metastases from primary HNSCC tumours

(R. Takes/P. Slootweg, Nijmegen)

Robert Takes presenteerde een onderzoeksvorstel vanuit Nijmegen.

Onderzoek verricht in de Utrechtse hoofd halstumorwerkgroep heeft geleid tot het identificeren van een gen expressie profiel dat onderscheid maakt tussen gemetastaseerde en niet-gemetastaseerde mondholte- en orofarynxcarcinomen. Voorstel is om de bevindingen van de Utrechtse groep te valideren in een multicentrische setting onder auspiciën van de NWHHT met participatie van de lokale werkgroepen. Een groot aantal centra (7 van de 8) heeft aangegeven hierin te willen participeren. In alle participerende instituten wordt tumormateriaal vers ingevroren. Lokaal houdt een coördinator bij welke patiënten meedoen in de studie. Tumormateriaal wordt in het laboratorium te Utrecht geanalyseerd conform de technieken zoals in de voorstudie toegepast. De komende weken zullen de plannen verder worden uitgewerkt.

Planned post-radiation neck dissection versus salvage neck dissection in patients with N2/N3 squamous cell carcinoma of the head and neck treated with primary (chemo-)radiotherapy (Vorstel en verzoek van de DAHANCA om deelname).

(J.A. Langendijk, Groningen)

De DAHANCA (studie-coördinator J. Overgaard) heeft de NWHHT Research Group verzocht na te denken over deelname aan deze prospectief gerandomiseerde studie. In deze studie worden patiënten met een klinische N2/N3 hals gerandomiseerd tussen geplande halsklierdissectie na primaire niet chirurgische behandeling (onafhankelijk van de respons) en 'wait-and-see'. De primaire uitkomstmaat is locoregionale tumorcontrole en secundaire uitkomstmaten zijn ziektevrije overleving en morbiditeit als gevolg van een geplande halsklierdissectie.

Hans Langendijk zal naar aanleiding van de vragen die naar voren zijn gekomen contact opnemen met de studievoordinator.

Phase II study of hormonal therapy in metastatic or recurrent androgen positive salivary duct carcinoma.

(C. van Herpen, Nijmegen)

Carla van Herpen presenteerde een voorstel vanuit Nijmegen voor een fase 2 studie naar de effectiviteit van androgeen receptor (AR) blokkade bij patiënten met een gemetastaseerd en/of recidief salivary duct carcinoom. De prognose na primaire behandeling van deze tumoren is matig. In de literatuur wordt beschreven dat vrijwel alle tumoren van dit type AR-positief zijn en uit een aantal case reports lijkt AR-blokkade effectief te zijn. Dit voorstel wordt positief ontvangen. De centra wordt gevraagd na te denken over participatie. ■

Voorjaarsvergaderingen 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. 206^e vergadering, Nieuwegein, 28 en 29 april 2005.

Screening op afstandsmetastasen met FDG-PET en CT-thorax bij patiënten met hoofd-halskanker

A. Senft, R. de Bree, O.S. Hoekstra
F.J.A. van den Hoogen, J.L.N. Roodenburg,
C.R. Leemans
(Amsterdam - VUmc, Nijmegen, Groningen)

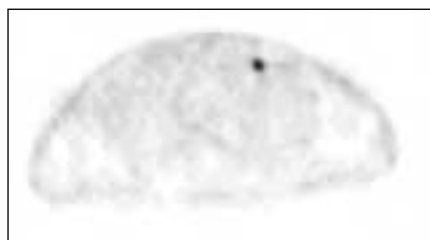
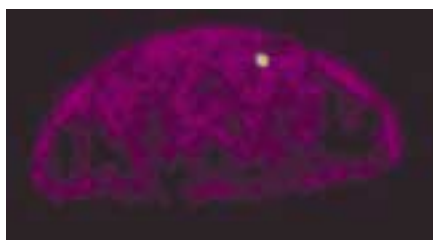
Doel: Onderzoek naar de doelmatigheid van screening op afstandsmetastasen met FDG-PET en CT-thorax bij patiënten met hoofd-halskanker en risicofactoren.

Materiaal en methoden: Tussen 1998 en 2003 werden 133 patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen gescreend met FDG-PET en CT-thorax in het VUmc, AZG en UMCN. De follow-up was minimaal 12 maanden. Bij patiënten die binnen 12 maanden kwamen te overlijden zonder ontwikkeling van afstandsmetastasen kon de accuraatheid van de diagnostische technieken niet worden bepaald. In totaal waren 92 patiënten evalueerbaar.

Resultaten: CT-thorax was positief bij 18 patiënten; 15 patiënten bleken juist-positief en 3 fout-positief. Van de 74 negatieve patiënten ontwikkelden er 23 afstandsmetastasen in de follow-up. De

sensitiviteit is 39% en de specificiteit 94%. FDG-PET was positief bij 26 patiënten; 22 patiënten bleken juist-positief en 4 fout-positief. Van de 66 negatieve patiënten ontwikkelden er 16 afstandsmetastasen in de follow-up. De sensitiviteit is 58% en de specificiteit 93%. CT-thorax gecombineerd met FDG-PET was positief bij 28 patiënten; 25 patiënten bleken juist-positief en 3 fout-positief. Van de 64 negatieve patiënten ontwikkelden er 13 afstandsmetastasen in de follow-up. De sensitiviteit is 66% en de specificiteit 94%.

Conclusie: Bij screening op afstandsmetastasen bij hoofd-halskanker patiënten met risicofactoren dient zowel een CT-thorax als FDG-PET gemaakt te worden. ■



Responsmeting middels MRI en onderzoek onder narcose na intra-arteriële chemoradiatie bij patiënten met uitgebreide hoofdhalstkanker

*G.B. van den Broek, C.R.N. Rasch,
F.A. Pameijer, E. Peter,
M.W.M. van den Brekel, A.J.M. Balm
(Amsterdam, NKI/AvL-AMC)*

Doel: Het evalueren van de diagnostische nauwkeurigheid en voorspellende waarde voor lokale controle van MRI en onderzoek onder narcose (OON) 6-8 weken na chemoradiatie.

Patiënten en methode: MRI en OON werden uitgevoerd bij 82 patiënten 6 tot 8 weken na behandeling. MRI-bevindingen na behandeling werden vergeleken met MRI-bevindingen voor

behandeling en geclassificeerd voor risico op lokaal recidief/resttumor volgens een 4-punts scoringsschaal.

Resultaten: Bij patiënten met MRI graad 0/1 (geen afwijkingen tot een discrete massa <10mm; n = 62) werd 1 maal resttumor aangetoond en bij patiënten met MRI-bevindingen graad 2a,b (massa ≥10mm; n = 20) 5 maal. Na 2 jaar hadden 23 patiënten een

lokaal recidief (28%): 12/62 MRI graad 0/1 en 11/20 MRI graad 2a,b. MRI na behandeling bleek een significante (p = 0.014) voorspellende waarde voor lokale controle te hebben.

Conclusies: In aanvulling op voorspellende factoren voor therapie geeft MRI na behandeling voorspellende informatie voor lokale controle. ■

Kwantitatieve analyse van Epstein-Barr virus DNA in plasma van een cohort patiënten met nasofarynxcarcinoom

*P.B. Douwes Dekker, J.S. Kalpoe,
J.H.J.M. van Krieken,
R.J. Baatenburg de Jong, A.C.M. Kroes
(Leiden)*

Doel: Beoordeling van klinische toepasbaarheid van kwantitatieve bepaling van Epstein-Barr virus (EBV)-DNA bij patiënten met nasofarynxcarcinoom (NPC).

Methode: Bij 23 patiënten met NPC werd de EBV-DNA load bepaald in plasma ten tijde van diagnosestelling, na behandeling en bij optreden van een recidief. Op tumorbipten werd met behulp van RNA in situ hybridisatie de aanwezigheid van EBV-encoded RNA's (EBER's) onderzocht.

Resultaat: Bij alle patiënten met een EBER-positief NPC (20/22) was er sprake van een positieve EBV-DNA

load ten tijde van de diagnose (mediane EBV-DNA waarde: 4.2 log₁₀ kopieën/ml). Na behandeling d.m.v. radiotherapie of chemoradiatie werd bij alle patiënten klinisch volledige tumorremissie bereikt en was geen EBV-DNA meer detecteerbaar. Twee patiënten ontwikkelden afstandmetastasen na initiële behandeling met gelijktijdige toename in EBV-DNA load. Een EBER-positieve NPC patiënt ontwikkelde een EBER-negatieve halskliermetastase gedurende follow-up en EBV-DNA bleef ondetecteerbaar ten tijde van dit recidief.

Conclusies: Bij patiënten met EBV-geassocieerd NPC is EBV-DNA in plasma detecteerbaar. Het verdwijnen van plasma EBV-DNA bevestigt de klinische regressie van tumoren na behandeling. Het optreden van een recidief correleert met een toename van de EBV-DNA load in de meerderheid der gevallen. EBV-DNA load bepalingen lijken een goede klinische toepasbaarheid te hebben bij diagnose en behandeling van NPC-patiënten. ■

Kritische en prognostische factoren bij de behandeling van wekedelensarcomen in het hoofd-halsgebied bij volwassenen

*R. de Bree, P. van der Valk, P. J. van Diest,
I. van der Waal, C.R. Leemans
(Amsterdam - VUmc)*

Doel: Retrospectieve analyse van de behandeling van wekedelensarcomen in het hoofd-halsgebied bij volwassenen.

Materiaal en methode: De patiënt-, tumor- en behandelingsgegevens van 38 volwassenen die tussen 1983 en 2004 werden behandeld voor een wekedelensaroom in het hoofd-halsgebied werden geanalyseerd. Van 33 tumoren kon het histopathologisch onderzoek worden gereviseerd.

Resultaten: De diversiteit binnen deze groep tumoren was groot. Bij 55% van de patiënten waren de resectieranden microscopisch positief. Bij 39% van de tumoren veranderde het type saroom bij histopathologische revisie. De 5-jaars ziektevrije overleving was 52% en de totale 5-jaars ziektespecifieke overleving was 81%. Bij multivariate analyse waren mate van atypie en adjuvante radiotherapie prognostische factoren voor ziektevrije overleving en

lymfkliermetastasen, chirurgie, adjuvante radiotherapie en resectieranden voor totale overleving.

Conclusie: Wekedelensarcomen in het hoofd-halsgebied bij volwassenen zijn zeldzaam en moeilijk te typeren. In het hoofd-halsgebied zijn bij resectie van sarcomen negatieve resectieranden moeilijk te verkrijgen. Prognostische factoren zijn atypie, lymfkliermetastasen, chirurgie, adjuvante radiotherapie en resectieranden. ■

Overleving van patiënten met tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied

*J. Pramana, M.P. Copper,
M.W.M. van den Brekel, F.J.M. Hilgers,
I.B. Tan, A.J.M. Balm
(Amsterdam, NKI-AVL/AMC)*

Doel: Analyse van de overleving van patiënten met tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied.

Patiënten en methode: Een retrospectief beschrijvend onderzoek. Tussen 1985 en 1995 zijn 805 patiënten met een primair plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, farynx of larynx behandeld in het NKI-AVL. Alle patiënten uit deze groep die een tweede primaire tumor ontwikkelden zijn geanalyseerd. Hierbij is onder meer gekeken naar demografische gegevens, overlevingsduur, tijdstip van ontstaan van tweede

primaire tumoren en invloed van roken op overleving. De overleving werd berekend met behulp van Kaplan-Meier analyse.

Resultaten: Een tweede primaire tumor ontwikkelde zich bij 133 patiënten (16,5%), waarvan 40 (4,9%) in het hoofd-halsgebied. De vijfjaarsoverleving van deze patiënten was 30%. Uitgesplitst per lokalisatie bedroeg de 5-jaars overleving 45% voor mondholtecarcinomen, 33% voor orofarynxcarcinomen en 10% voor hypofarynxcarcinomen. Patiënten met metachrone

tweede primaire tumoren hadden een vijfjaarsoverleving van 29% versus 27% bij synchrone tumoren. Patiënten die stopten met roken hadden een vijfjaarsoverleving van 36% versus 18% bij patiënten die het roken continueerden.

Conclusie: In vergelijking met eerste primaire tumoren lijken tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied een slechtere prognose te hebben. Patiënten die stoppen met roken hebben een betere vijfjaarsoverleving dan patiënten die het roken continueerden. ■

Ontwikkeling van virotherapie met behulp van 'retargeted' adenovirussen ter behandeling van preneoplastische lesies in de mond- en keelholte

*H.J.T. van Zeeburg, A. Huizenga,
V.W. van Beusechem, C.R. Leemans,
R.H. Brakenhoff
(Amsterdam - VUmc)*

Doel: Tumoren in de mond- en keelholte worden voorafgegaan door premaligne laesies. Vroegdiagnose en behandeling van deze laesies kan mogelijk de ontwikkeling van deze tumoren voorkomen. Conditioneel replicerende adenovirussen (CRAds) lijken een veelbelovende optie voor behandeling van deze laesies. Een huidig probleem is de beperkte infectie-efficiëntie van deze virussen via de natuurlijke receptor. In dit onderzoek proberen wij de infectie te verbeteren met 'retargeting' met antilichamen, gericht tegen andere oppervlakteantigenen op plaveiselcellen.

Materiaal en methode: Een panel van monoclonale antilichamen is eerder opgewekt tegen oppervlakteantigenen die tot expressie komen op plaveiselcellen (K928, Ly-6D/E48, CD44v6/U36). Of deze antilichamen de infectie kunnen verbeteren, is getest op gekweekte plaveiselcellen en organotypische modellen, die de mucosa nauwkeurig nabootsen, gebruikmakend van een speciaal ontworpen antilichaambindend adenovirus.

Resultaten: In de organotypische modellen was de infectie via de natuurlijke receptor nagenoeg afwezig. De infectie kon aanzienlijk verbeterd

worden met de antilichamen, met name K928 en E48. Om de 'retargeting' verder te verbeteren is een bispecifiek antilichaam (scFv) ontwikkeld met recombinant DNA technologie.

Conclusie: Immunologische retargeting met E48 en K928 antilichamen verbetert aanzienlijk de infectie van de mucosa in de organotypische modellen. Verdere constructie van een CRAd die selectief de premaligne cellen verwijderd is in ontwikkeling. ■

Denker operatie; een goede operatieve benadering voor verwijdering van juveniele angiofibromen

*J.A. Hardillo, L.-A. van der Velden,
P.P. Knegt
(Rotterdam)*

Doel In het Erasmus MC wordt gebruikgemaakt van verschillende chirurgische technieken voor verwijdering van het angiofibroom, de Denker operatie (sublabiale transnasale en maxillaire benadering) is in de meeste gevallen de chirurgische benadering van voorkeur.

Materiaal en methode: Retrospectief onderzoek van 29 patiënten die behandeld zijn tussen 1981 en 2001 werd uitgevoerd. De locale uitbreiding, de

chirurgische benadering, complicaties en recidieven werden onderzocht.

Resultaten: Van 1981 tot 1992 werden 11 patiënten transnasaal of transpalatinaal of gecombineerd behandeld afhankelijk van de lokale uitbreiding. Bij een patiënt trad een recidief op. Late complicaties waren bij drie patiënten een palatinale fistel en bij één patiënt een stenose van de ductus lacrimalis. Vanaf 1992 werden de patiënten behandeld met een Denker operatie

(n=11) of een 'midfacial degloving' (n=6). Deze behandelingsmethoden lieten geen late complicaties zien en bij een patiënt een lokaal recidief.

Conclusie: Een Denker operatie is een goede benadering voor verwijdering van angiofibromen in de neus en nasofarynx met een geringe uitbreiding in de fossa infratemporalis. Bij uitgebreide groei in de fossa temporalis moet de Denker benadering uitgebreid worden met een 'midfacial degloving'. ■

Secundaire wondgenezing na chirurgische resectie van non-melanoma huidtumoren in het hoofd-halsgebied

J. Croes, P.J.F.M. Lohuis, W.C. Mulder,
H.D. Vuyk
(Amsterdam, NKI/AVL-AMC, Blaricum)

Doel: Evaluatie van de prognostische betekenis van wondkarakteristieken op het esthetische resultaat bij secundaire wondgenezing na excisie van non-melanoma huidtumoren.

Patiënten en methode: Tussen 1994 en 2001 werden 95 non-melanoma huidtumorexcisies verricht bij 88 patiënten, waarna het defect werd opengelaten om per secundum te genezen. Diverse wondkarakteristieken (locatie, huidskleur, wonddiepte, wondgrootte en huidtype) werden retrospectief geanalyseerd, waarbij ook naar de vorm van de tumorlocatie werd

gekeken (concaaf, vlak of convex). Foto's van het littekengebied tijdens follow-up werden door 3 onafhankelijke observanten op esthetische aspecten beoordeeld. Zodoende werd het eindoordeel 'slecht', 'gemiddeld', 'goed' of 'zeer goed' gegeven op basis van een samengestelde beoordelingsschaal. Statistische analyse werd verricht na tweedeling van het eindoordeel in 'zeer goed' en 'slecht tot goed'.

Resultaten: Mediane follow-up was 12 maanden (range 3-70). Bij univariate analyse bleken wondgrootte, de wondlocaties wang en oog, en concave

tumorlocaties geassocieerd met 'zeer goede' eindresultaten (respectievelijk $p=0,0006$; $p=0,0061$; $p=0,0009$). Bij multivariate analyse bleek alleen wondgrootte significant ($p=0,0051$). De als 'zeer goed' beoordeelde littekens op de wondlocaties wang en oog waren vooral gelegen nabij de nasolabiale plooï (6/13) en mediale ooghoek (9/17). **Conclusie:** Wondgrootte, locatie en concaviteit zijn in positieve zin geassocieerd met het esthetische eindresultaat na secundaire wondgenezing. ■

Is FDG-PET doelmatig bij verdenking op recidief larynxcarcinoom na radiotherapie?

A.C.G. van Hooren, J. Brouwer, R. de Bree,
O.S. Hoekstra, C.A. Uyl-de Groot,
C.R. Leemans
(Amsterdam – VUmc; Rotterdam)

Doel: Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van FDG-PET bij verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie.

Materiaal en methode: In het VUmc ondergingen 30 patiënten een FDG-PET en directe laryngoscopie onder narcose vanwege verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. In deze groep patiënten werd een op FDG-PET gebaseerde strategie met een conventionele strategie als selectiemiddel voor het verrichten van een directe laryngoscopie vergeleken.

Vanuit het instellingsperspectief werden de effecten en kosten van beide strategieën vanaf de verdenking op recidief tot één jaar na dato in kaart gebracht. In een gevoeligheidsanalyse werden de invloeden van het type camera (PET, PET/CT), de 'setting' (academisch, klinisch en mobiel), sensitiviteit en specificiteit op doelmatigheid onderzocht.

Resultaten: De sensitiviteit van FDG-PET was 100% en de specificiteit 86%. Wanneer FDG-PET als selectiemiddel zou zijn gebruikt zouden 19 laryngo-

scopieën overbodig zijn geweest. De gemiddelde kosten van een selectiestrategie met FDG-PET waren _ 399,- per patiënt lager dan van een conventionele selectiestrategie. Het type camera, de 'setting', prevalentie en specificiteit hadden weinig invloed op de doelmatigheid van FDG-PET.

Conclusie: Op basis van gebleken effectiviteit en kostenbesparing kan worden geconcludeerd dat FDG-PET doelmatig is bij het aantonen van een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. ■

Jaarlijkse screening na curatieve behandeling: een belasting voor de patiënt?

*T.W. Geurts, A.H. Akerstaff,
N. van Zandwijk, F.J.M. Hilgers, A.J.M. Balm
(Amsterdam NKI-AVL/AMC)*

Doel: Onderzoeken of screening op longmetastasen of een 2e primair longcarcinoom een extra belasting vormt voor curatief behandelde patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Patiënten en methode: Honderdenzes patiënten, 68 mannen en 38 vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 56 jaar, kregen voorafgaand aan hun jaarlijkse thoraxfoto een vragenlijst mee om de psychologische belasting te testen.

Resultaten: Negentig procent van de patiënten geeft de voorkeur aan een

jaarlijkse screening, 2% wil geen jaarlijkse screening en 8% van de patiënten heeft geen voorkeur. De meerderheid (98%) geeft aan de jaarlijkse longfoto als een extra medische controle te ervaren, die voor 76% van hen rust/zekerheid biedt. Hoewel 21% van de patiënten 'nogal' tot 'heel erg' zenuwachtig is voor de uitslag, vindt slechts 3% dit een reden om de screening af te schaffen.

Conclusie: Screening van HNSCC patiënten op een metastase of tweede primair longcarcinoom door middel van

een jaarlijkse thoraxfoto vormt geen extra belasting voor de patiënt. Het merendeel geeft aan deze longfoto te verkiezen. Op basis van deze resultaten is het aannemelijk dat een nieuw op te zetten long-screeningsprogramma (CT-scan/PET)¹ geen extra (psychologische) belasting veroorzaakt. ■

Literatuur

1 Pastorino U et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362: 593-97

Verschillen in genexpressie tussen wel- en niet gemetastaseerde hoofd-halscarcinomen

*E.F. Hensen, M.J. De Herdt, P.H.C. Eilers,
J.J. Goeman, C.J. Cornelisse,
R.J. Baatenburg de Jong
(Leiden)*

Doel: Bepalen van verschillen in genexpressie tussen wel en nietgemetastaseerde primaire hoofd-halscarcinomen en identificatie van een set markers dat metastasering kan voorspellen.

Materiaal en methoden: Van twaalf primaire hoofd-halscarcinomen met en elf zonder metastasen werden genexpressieprofielen bepaald met FocusArray microarrays (Affymetrix). De status van de hals werd bepaald met histopathologie van het resectiepreparaat en een minimale follow-up van 36 maanden.

Resultaten: Er werd een hoge correlatie gevonden tussen genexpressie van wel- en niet-gemetastaseerde primaire hoofd-halscarcinomen. Een ongesuperviseerde analyse leverde geen duidelijke clustering van tumoren in een wel en een niet-gemetastaseerde groep op. Met een gesuperviseerde methode, waarbij eerst op grond van de literatuur processen en genengroepen werden geïdentificeerd die bij metastasering zijn betrokken en vervolgens per groep de genexpressie werd bepaald, werden significante verschillen gevonden in expressie van genen

betrokken bij signaaltransductie tussen cellen, E-cadherine transcriptieregulatie, E-cadherine gemedieerde celadhesie en metalloproteïnasen. Op grond van de expressie van deze genen kon de aanwezigheid van metastasen in alle gevallen juist worden voorspeld, echter bij validatie bleek deze classificerende genenset onvoldoende robuust.

Conclusie: Er zijn verschillen in genexpressie tussen wel en niet gemetastaseerde hoofdhalstumoren. Een robuuste voorspellende genenset kon door ons niet worden geconstrueerd. ■

Elektroporatietherapie als behandeling bij patiënten met een huid- of hoofd-halstumor

*B.M. Tijink, R. de Bree, C.R. Leemans
(Amsterdam - VUmc)*

Doel: Onderzoek naar de toepasbaarheid van elektroporatietherapie als alternatief voor een mutilerende chirurgische behandeling bij patiënten met een recidief of tweede primaire huid- of hoofd-halstumor.

Materiaal en methode: Bij 5 patiënten met een recidief of tweede primaire huid- of hoofd-halstumor werd onder narcose intratumoraal bleomycine geïnjecteerd in totaal 13 tumoren. Vervolgens werd tussen naaldelektrodes van de Medpulsor Applicator (Genetronics, Inc., San Diego, USA) een wisselend spanningsverschil aangebracht, waardoor de celmembraan tijdelijk beter permeabel wordt en bleomycine goed intracellulair kan komen.

Resultaten: De behandeling werd door alle patiënten goed verdragen. Lichte

pijnstilling voldeed, overige klachten werden niet gemeld. Binnen enkele weken trad necrose van de tumor op. Bij alle tumoren werd een respons gezien. De follow-up is nog te kort om verdere uitspraken te doen.

Conclusie: Elektroporatietherapie is uitvoerbaar, wordt goed verdragen en is potentieel effectief bij patiënten met een recidief of tweede primaire huid- of hoofd-halstumor. ■



NWHHT Research bijeenkomst

De 4e research bijeenkomst is gepland op

Vrijdag 16 december 2005

NKI-AvL, Amsterdam

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.umcg.nl

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

Mondholtecarcinoom, klinisch normaal mondslijmvlies en stoppen met roken

Kanker in het hoofd-halsgebied, met name die van de slijmvliesen, is gerelateerd aan de leefstijl, waarbij roken een belangrijke risicofactor is. Het stoppen met roken verlaagt echter de kans op een maligniteit.

De auteurs van het artikel hebben onderzocht of rookverslaafden kunnen worden geholpen met het stoppen van het roken. Zij voerden een prospectieve studie uit waarin een genetische analyse werd gedaan van klinisch normaal uitziend mondslijmvlies van zware rokers. Zij zijn ervan uitgegaan dat tetraploidie en aneuploidie in epitheliale cellen van het mondslijmvlies het risico aangeeft voor het krijgen van kanker in dat slijmvlies. De cellen werden met een spatel van de mondbodem en laterale tongrand afgenomen. In een groep van 275 zware rokers werd bij 23 (8%), in normaal uitziend mondslijmvlies, tetraploidie en aneuploidie aangetroffen.. Het stoppen van het roken werd gecontroleerd door het meten van serum cotinine spiegel, een biomerkstof om blootstelling aan tabaksrook aan te tonen. Als controle-groep dienden 25 personen, jonger dan 30 jaar, die nooit hadden gerookt. Van de 252 personen zonder genetische veranderingen rookte 205 (81%) na 3 maanden niet meer, 9% na een jaar niet meer en 7% na twee jaren.

Na 24 maanden was er normalisatie (diploidie) opgetreden bij twee van de vier personen bij wie tetraploïde cellen waren aangetroffen en bij 11 van de 19 (58%) met aneuploïde cellen. Allen hadden het roken gestaakt. Eén patiënt ontwikkelde een carcinoom van de mondbodem. Deze man had 43 maanden eerder een aneuploïed celbeeld en ontwikkelde 28 maanden voor het ontstaan van het carcinoom leukoplakie. Deze patiënt had het roken niet gestaakt.

De auteurs hebben een origineel onderzoek uitgevoerd, waarbij ze hebben vastgesteld dat er risicofactoren kunnen worden aangetoond voor het krijgen van een carcinoom in de mondholte in een normaal uitziend slijmvlies. Tevens lieten zij zien dat de veranderingen reversibel zijn. Zij tekenen aan dat zij niet hebben aangetoond dat wel zichtbare veranderingen in het mondslijmvlies ook kunnen teruggaan. Opvallend is dat toch ook mensen bij wie geen risicofactoren konden worden aangetoond de gelegenheid hebben aangegrepen met het roken te stoppen.

Literatuur

Sudbø J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Puntervold R, Sigstad E, Davidson E, Reith A, Berner Å. Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. J Clin Oncol 2005; 23: 1927-1933.

Aanvulling op referaat 'Mondholtecarcinoom, klinisch normaal slijmvlies en stoppen met roken'

Prof.dr. R.H. Brakenhoff
VUmc, Amsterdam

Volkomen terecht heeft collega Wobbes het artikel van Sudbø et al. (J Clin Oncol 32:1927,2005) geselecteerd als een bijzonder artikel om te bespreken in het tijdschrift van de NWHHT. In de samenvatting van collega Wobbes blijft niettemin een belangrijk en vernieuwend aspect van dit onderzoek enigszins onderbelicht, en dat wilde ik graag aanvullen. Uit onderzoek van onder meer onze eigen groep is gebleken dat tumoren in de mond- en keelholte worden voorafgaan door een precursor laesie in het slijmvliesepitheel (Braakhuis et al. 2003). Deze laesies kunnen 10 cm in doorsnede worden, en vertonen over het algemeen geen klinische symptomen. Het overgrote deel van deze laesies is door een ervaren patholoog te herkennen in een biopsie als dysplasie, hoewel vaak geclassificeerd als 'mild'. Een subgroep (rond de 20%) van deze laesies is klinisch zichtbaar als een witte (leukoplakie) of rode (erythroplakie) verkleuring in het slijmvlies van de mond- en keelholte. In eerder onderzoek heeft Jon Sudbø laten zien dat DNA indexmeting (aneuploidie/tetraploidie), een grote voorspellende waarde heeft om te bepalen of een zichtbare afwijking in de mondholte ontaardt in een invasief carcinoom (Sudbø et al., 2001). In dit artikel laten ze zien dat hun DNA indexmeting toepasbaar is om niet-invasief screeningsonderzoek uit te voeren van de mondholte. Theoretisch zouden precursor laesies in de mond- en keelholte opgespoord kunnen worden door screening met behulp van random biopsieën en histologisch of genetisch onderzoek. Dit is echter zeer belastend voor de patiënt en ongeschikt voor screening. Zoals Sudbø et al. in het besproken artikel laten zien, leent de DNA indextest zich ook voor niet-invasieve detectie. Uit hun onderzoek blijkt nu dat bij 8% van de zware rokers een precursorlaesie die niet zichtbaar is, aangetoond kan worden met de DNA indextest. Daarmee komt een grootschalige screening bij risico populaties

in bereik zoals we dat al lang kennen voor baarmoederhalskanker en borstkanker.

Moeten we nu morgen deze DNA indextest gaan aanbieden aan alle rokers en ex-rokers? Het antwoord is nee. De DNA indextest heeft zich wel bewezen (ofschoon nog steeds in slechts één studie) voor de risico-inschatting van leukoplakische en erythroplakische lesies, maar zeker niet voor de klinisch onzichtbare lesies. We moeten niet vergeten dat van de tumoren in het hoofd-halsgebied rond de 65% DNA indexafwijkingen vertoont en 35% niet (Hermesen et al., 2001). We mogen aannemen dat hetzelfde geldt voor de precursorlaesies die de tumoren voorafgaan, en daarmee zouden we met een DNA indextest toch nog veel laesies missen. Verder weten we ook niet of een afwijking in de DNA index een zogenaamde 'late' progressiemarker is, waardoor ook veel laesies pas in een laat stadium kunnen worden opgespoord, en dat laesies gemist worden die relatief snel ontaarden. Zijn er dan testen te bedenken die wel alle laesies zullen opsporen? Het antwoord is ja. Onderzoek van onze eigen groep heeft laten zien dat er andere niet-invasieve genetische testen te ontwikkelen zijn die DNA afwijkingen aantonen in 95% van de laesies die maligne ontaard zijn terwijl dat voor de DNA indextest slechts rond de 30% was (Bremmer et al., submitted). Grootschalig screeningsonderzoek met deze DNA testen in de populatie moet nu aantonen hoe vaak dergelijke laesies voorkomen, en in welke populaties. En evenzeer belangrijk: hoe vaak dergelijke testen een vals-positieve uitslag geven.

Mensen bij wie we een dergelijke laesie aantonen, bevestigd na biopsie, zullen daarna klinisch gevolgd moeten worden omdat ze een hoog risico hebben om een tumor in de mond- of keelholte te ontwikkelen. Door vroege diagnostiek en snelle chirurgische interventie van

een maligniteit in een dergelijke laesie kunnen mogelijk veel ingrijpendere behandelingen achterwege blijven. Daarmee zijn we er echter nog niet, want we zouden nog liever de precursor laesie zelf behandelen, bijvoorbeeld door chirurgische verwijdering, maar dat is onmogelijk wanneer het om een klinisch niet-zichtbare afwijking gaat. Zoals Jon Sudbø laat zien in het besproken artikel heeft stoppen met roken in ieder geval zin, en zijn de mensen ook makkelijker te motiveren om te stoppen wanneer ze een aantoonbare laesie hebben. Voor de behandeling van de laesies die niet spontaan verdwijnen zullen we echter geheel nieuwe therapeutische interventies moeten ontwikkelen, een spannende uitdaging voor de toekomst.

Literatuur:

- Sudbø J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Puntervold R, Sigstad E, Davidson E, Reith A, Berner Å. Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. J Clin Oncol 2005; 23: 1927-1933.
- Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res 2003;63:1727-30.
- Sudbø J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. New Eng J Med 2001;344:1270-8.
- Hermesen M, Guervos MA, Meijer GA, Baak J, van Diest P, Alvarez Marcos C, Sampedro A. New chromosomal regions with high-level amplifications in squamous cell carcinomas of the larynx and pharynx identified by comparative genomic hybridization. J Pathol 2001;194:177-182.

Geert J.P.A. Koene

Proefschrift Universiteit Utrecht,
3 maart 2005

Promotores: prof.dr. P.J. Slootweg
prof.dr. J.G. van den Tweel

Copromotor: dr. M.G.J. Tilanus
ISBN 90-393-3942-2

HLA expression in head and neck squamous cell carcinoma. A profile to escape?

De behandeling van hoofd-halskankerpatiënten is de afgelopen decennia niet noemenswaardig verbeterd. Ondanks verbeteringen in diagnose- en behandelingsmethoden, zoals chirurgie, bestraling- en chemotherapie, is de kans op vijfjaarsoverleving de afgelopen 30 jaar lager dan 50% gebleven. Alleen bij een vroege ontdekking van de tumor kan de patiënt met gunstig resultaat behandeld worden. Echter, bij het merendeel van de patiënten wordt de tumor pas in een laat stadium gediagnosticeerd.

De ontwikkeling van immunotherapie heeft de laatste jaren steeds meer aandacht gekregen als mogelijkheid om de overleving van patiënten met (hoofd-hals)kanker te verbeteren. De toepassing van immunotherapie is nodig, omdat tumoren het functioneren van het immuunsysteem kunnen belemmeren. Daarnaast kunnen tumorcellen onzichtbaar worden voor de cellen van het immuunsysteem. Immuncellen, met name cytotoxische T-cellen (CTL's), herkennen tumorcellen via humane leukocyt antigenen (HLA) op het tumorceloppervlak. De HLA klasse I moleculen presenteren tumor geassocieerde antigenen (TAA) die niet voorkomen op normale cellen. Hierdoor kunnen CTL's specifiek tumorcellen opruimen. Wanneer tumorcellen HLA klasse I

moleculen op hun celoppervlak verliezen, kunnen ze niet herkend en opgeruimd worden door CTL's. 'Natural killer (NK) cellen' vernietigen daarentegen cellen die geen of te weinig HLA klasse I moleculen op het celoppervlak hebben. Tumorcellen die een balans vinden tussen HLA klasse I expressie en HLA klasse I verlies kunnen niet worden vernietigd door CTL en NK-cellen. Men zou kunnen spreken van een 'immune escape window'. Hierdoor ontsnappen tumoren niet alleen aan het immuunsysteem, maar zijn ze ook minder vatbaar voor immunotherapie. Voor het ontwikkelen van effectieve immunotherapieën is het van belang om de productie van TAA te bestuderen en de presentatie ervan door HLA klasse I moleculen op het tumorceloppervlak in kaart te brengen.

Tumor geassocieerde antigeen-productie

De eigenschappen van de TAA bepalen niet alleen door welke HLA moleculen ze op het celoppervlak gepresenteerd worden, maar ook of CTL's de tumorcellen wel of niet vernietigen. De eiwitten die aanwezig zijn in de tumorcel worden omgevormd tot TAA door een complexe machinerie die ook wel de 'antigen producing machinery' (APM) wordt genoemd. Wij bestudeerden de genexpressie op RNA-niveau van genen die coderen voor de APM-componenten en het immuunregulatorische cytokine interferon-g (IFN-g) in tumorweefsel van 23 hoofd-halskankerpatiënten en vergeleken dit met de expressie in het gezonde weefsel van de patiënten. Er werd een significante toename van 'proteasome subunit _' (PSMB)7, PSMB8, PSMB9, TAP1, tapasin en een significante afname van TPPII-expressie in tumorweefsel ten opzichte van gezond weefsel gevonden. In het algemeen was het genexpressiepatroon van de APM-genen en IFN-g vergelijkbaar of hoger in tumorweefsel vergeleken met gezond weefsel. Alhoewel genexpressie niets

zeft over de functionaliteit van de APM, onderschrijven deze gegevens de theorie dat expressieafname of expressieverlies van APM-genen meest waarschijnlijk wordt veroorzaakt door regulerende factoren in plaats van gendefecten.

HLA expressieverlies

De grote hoeveelheid aan HLA moleculen en de homologie ertussen bemoeilijkt het bestuderen van HLA expressie op het celoppervlak met antilichamen. Met name het gebrek aan HLA allelspecifieke antilichamen beperkt het detail waarmee HLA expressieverlies op tumorcellen in kaart kan worden gebracht. Genomisch verlies in het HLA gebied op chromosoom 6 komt frequent voor in tumoren. Daarom wordt de techniek 'loss of heterozygositeit' (LOH) vaak toegepast om HLA verlies in tumoren in kaart te brengen. In onze studies vonden we tegenstrijdige gegevens met betrekking tot de LOH data en de HLA expressie. Met behulp van fluorescerende in situ hybridisatie (FISH) hebben we aangetoond dat er niet alleen genomisch verlies van het HLA gebied in hoofd-halstumoren plaatsvindt, maar ook genomische amplificatie. Bovendien was de aneuploidie in de tumoren zeer heterogeen en complex. Deze resultaten bewezen niet alleen dat de LOH techniek niet toepasbaar is om HLA verlies te bestuderen, maar suggereerden ook dat HLA expressieverlies op het tumorceloppervlak zeer complex en heterogeen zou kunnen zijn. Dit onderstreepte de noodzaak om HLA expressieverlies op allelspecifiek niveau te bestuderen met behulp van allelspecifieke antilichamen.

In samenwerking met het Leids UMC hebben we een pilotstudie verricht waarin we met behulp van experimentele humane monoklonale HLA allelspecifieke antilichamen de HLA-A en HLA-B allelspecifieke expressie hebben bepaald in de primaire tumor en meta-

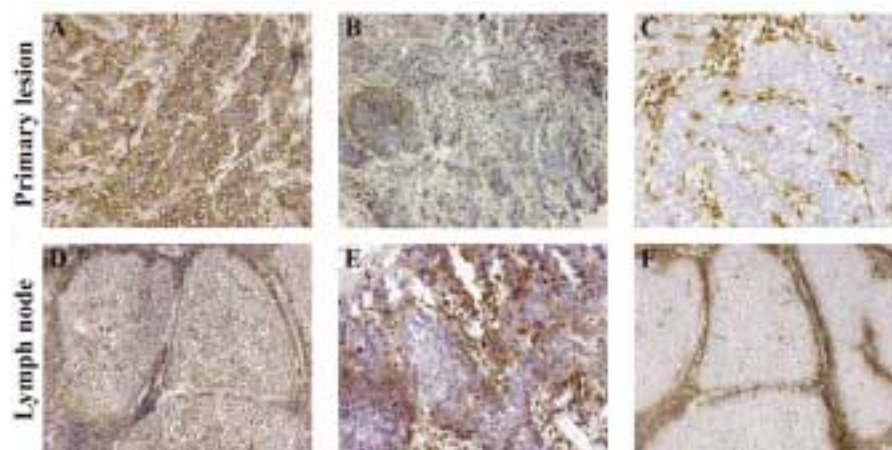
stasen van 15 hoofd-halskankerpatiënten (figuur).. HLA allelspecifiek expressieverlies werd aangetoond in 50% van de tumoren. Dit verlies zou onopgemerkt blijven wanneer, zoals gebruikelijk, alleen HLA locusspecifieke of monomorphe HLA antilichamen waren gebruikt. Daarnaast verschilde het HLA allelspecifieke expressieprofiel tussen de primaire tumor en de bijbehorende metastasen in meer dan 50% van de hoofd-halstumorpatiënten. Dit betekent dat het HLA expressieverlies sterk wordt onderschat en dat het HLA expressieverlies in de primaire tumor verschilt met dat in de metastasen. Deze bevindingen hebben grote consequenties voor de ontwikkeling van T-cel gebaseerde immunotherapie. De heterogeniteit in HLA expressie binnen een tumor of metastase, maar ook de verschillen tussen de primaire tumor en metastasen maken het moeilijk om een uniform target voor immunotherapie te selecteren.

Toekomstperspectief

Uit ons onderzoek blijkt dat immunotherapie via HLA gepresenteerde tumorantigenen nog mogelijk is. Echter, de wijze waarop de HLA-expressie is

aangetast in hoofd-halstumoren beïnvloedt wel de effectiviteit van de therapie. De verscheidenheid aan HLA-expressieverlies in elke hoofd-halskankerpatiënt vereist een op het individu gerichte behandeling. Hierbij is het van belang dat de HLA-expressie op het celoppervlak van tumoren en meta-

stasen exact wordt bepaald door middel van HLA allelspecifieke antilichamen. Het toepassen van 'niet-patiëntspecifieke' immunotherapie op heterogene hoofd-halstumoren kan leiden tot de progressie van tumorontsnappingsvarianten die resistent worden voor de immunotherapie. ■



Figuur

Immuunhistochemische kleuring van primaire hoofd-halstumoren en lymfkliermetastasen met de humane biotine gelabelde antilichamen a) positieve kleuring van mAb IND2D12 (HLA-B15); b) heterogene kleuring van mAb VTM1F11 (HLA-B7); c) negatieve kleuring van mAb HDG8D9 (HLA-B51); d) positieve kleuring van mAb SN607D8 (HLA-A2); e) heterogene kleuring van mAb GV5D1 (HLA-A1); f) negatieve kleuring van mAb HDG8D9 (HLA-B51). Kleuring van stromaal weefsel en lymfocyten werd gebruikt als positieve controle in negatieve tumoren en lymfkliermetastasen.

E.N.M. Simon

Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen,
12 mei 2005
Promotor: prof.dr. P.J.W. Stoelinga
Copromotor: dr. M.A.W. Merckx
ISBN 90-6805-020-6

Odontogenic tumours in Tanzania with emphasis on epidemiology, quality of life after treatment and mandibula reconstruction

In deze retrospectieve en prospectieve studie werden odontogene tumoren in Tanzania geëvalueerd en geïnventariseerd in het kader van een ontwikkelingsproject onder de paraplu van de WHO. Patiënten presenteren zich meestal met zeer grote tumoren met een zeer lange voorgeschiedenis.

Er zijn verschillende factoren die bijdragen tot het feit dat patiënten in Tanzania zich zeer laat melden voor behandeling. Het gaat om socio-economische factoren, maar ook factoren gerelateerd aan de structuur van de gezondheidszorg in Tanzania.

Teneinde een planning te kunnen maken met betrekking tot het aantal benodigde kaakchirurgen, maar ook met betrekking tot hun opleiding was het nodig om een indruk te krijgen van de grootte van de werklust.

In het retrospectieve deel van de studie (1982 tot 1997) naar het voorkomen van odontogene tumoren in Tanzania werden de gegevens betrokken van alle patiënten die zich hadden gemeld bij de vier grote verwijzingscentra in Tanzania en die tumoren of tumorachtige afwijkingen hadden in het mond- en kaakgebied. Het bleek dat het percentage odontogene tumoren

12.2 bedroeg van alle benigne en maligne tumoren in het hoofd-halsgebied. De grote meerderheid van deze odontogene tumoren werd gezien bij patiënten beneden een leeftijd van 30 jaar en de onderkaak was veel vaker aangedaan dan de bovenkaak. Het ameloblastoom bleek de meest voorkomende tumor te zijn (73.7%) gevolgd door het odontogene myxoom (10.3%). De locatie, leeftijd waarbij de symptomen optreden en de histologische verscheidenheid van het ameloblastoom bleken niet te verschillen van de gegevens van andere Afrikaanse auteurs. Meer dan 50% van de patiënten met ameloblastomen presenteerden zich met een gezwel dat tenminste drie jaar aanwezig was (fig.).



Figuur. Patiënte met een groot ameloblastoom van de mandibula, dat meer dan 21 jaar bestond.

In het prospectieve deel van de studie (1999-2003) was het de bedoeling om epidemiologische, klinische en pathologische gegevens te verkrijgen van verschillende odontogene tumoren in Tanzania. Hiertoe werden alle patiënten met odontogene tumoren betrokken, die via tandheelkundige klinieken en andere gezondheidscentra in het land naar de vier regionale centra werden verwezen. Hieruit bleek dat het ameloblastoom de hoogste relatieve frequentie

toonde (80.1%). De 'incidence rate' was echter 0.68 per miljoen. Dit is niet verschillend van de uitkomsten van onderzoek onder de Europese bevolking. Het odontogene myxoom heeft een relatieve frequentie van 7% met een 'incidence rate' van 0.07 per miljoen. Dit bevestigt het zeldzame karakter van deze tumor. Alle patiënten met ameloblastomen werden gevolgd met als resultaat dat er twee patiënten met recidieven werden gediagnosticeerd. Dit is enigszins een vertekend beeld omdat ameloblastomen en odontogene myxomen de neiging hebben om nog na zeer vele jaren te kunnen recidiveren.

Odontogene myxomen zijn zeer zeldzame tumoren die uitsluitend in de kaak voorkomen maar die toch in de meeste ontwikkelingslanden als de op een na meest frequent voorkomende tumor wordt beschouwd. Het doel van deze studie was om de klinische en röntgenologische karakteristieken te beschrijven van een relatief grote groep odontogene myxomen in Tanzania. Er werden in totaal 33 gevallen gevonden, verdeeld over mannen en vrouwen, in een verhouding van 1:1,83. De meeste tumoren waren gelokaliseerd in de mandibula en presenteerden zich vooral als multiloculaire afwijkingen. Pijn, dysesthesie en mobiliteit van gebitselementen waren de kenmerken bij patiënten die zich presenteerden met symptomen, doch de meesten hadden nauwelijks klachten, behalve zwelling. Deze studie betreft de grootste serie gepresenteerd in de literatuur.

De functionele en esthetische resultaten van een groep patiënten die een partiële of een totale mandibulectomie hebben ondergaan in verband met een ameloblastoom en bij wie geen reconstructie plaatsvond werden aan de hand van een 'Quality of Life' enquête-formulier geregistreerd. Patiënten behandeld uit de periode 2000-2002 participeerden in de studie. Zoals

verwacht werden bij patiënten met een totale mandibulectomie de meeste problemen ondervonden met het eten van hard tot stevig voedsel, esthetiek en spraak. Bij de groep patiënten met een partiële mandibulectomie waren deze problemen iets minder op de voorgrond tredend.

Bij patiënten die een primaire mandibulareconstructie ondergingen, gebruikmakend van autologe botpartikels vermengd met PRP (Platelet Rich Plasma) en stabilisatie met behulp van voorgebogen platen, verbeterde de postoperatieve 'Quality of Life'. De gebruikte methode van fixatie bleek adequaat te zijn, mits de platen het hele defect overspanden.

De conclusies van dit proefschrift zijn dat geslacht, locatie en de histologische verdeling van ameloblastomen in de onderhavige studie niet verschillen van die van andere Afrikaanse studies. Ondanks de hoge frequentie van de ameloblastomen in dit onderzoek, blijkt de 'incidence rate' niet te verschillen van die gemeld in Europese studies. Dit is tegengesteld aan de opvatting, die door verschillende auteurs in de literatuur is gesuggereerd, dat ameloblastomen frequenter voorkomen bij zwarte mensen. Teneinde betere resultaten te boeken bij de behandeling van odontogene tumoren is het belangrijk om ze in een vroeg stadium te kunnen behandelen. Hiervoor is vroegtijdige diagnostiek en verwijzing noodzakelijk.

De patiënten met relatief kleine tumoren scoren beter in een 'Quality of Life' enquête. Om die reden is een goede voorlichtingscampagne waarschijnlijk de meest effectieve methode om het aantal patiënten, die na behandeling een slechte 'Quality of Life' hebben, te verminderen. Primaire reconstructie is mogelijk. In dit beperkte onderzoek bleek dat er aanzienlijke verbetering van de 'Quality of Life' kon worden bereikt. ■

Sander J.A. de Ru

Proefschrift Universiteit Utrecht,
1 februari 2005

Promotor: prof.dr. G.J. Hordijk
Copromotor: dr. P.P.G. van Benthem
ISBN 90-393-3914-7

Parotid gland tumours: diagnostics, surgical aspects, follow-up and suggestions

Gezwellen van de glandula parotidea vormen 3% van alle hoofd-halstumoren. Het betreft een heterogene groep van meer dan 30 verschillende types. De gezwellen zijn in 80% van de gevallen benigne. De glandula parotidea wordt door de nervus facialis in een grote oppervlakkige en een kleinere diepe kwab verdeeld. Daar gezwellen verhoudingsgewijs even vaak voorkomen in het weefsel van de diepe als de oppervlakkige kwab, zal ook zo'n 80 à 85% van de tumoren lateraal van de nervus facialis liggen.

Bij het plannen van een operatie voor een parotistumor is het van belang om te weten of de tumor inderdaad oppervlakkig ligt en benigne is. Met deze wetenschap kunnen patiënten preoperatief beter worden ingelicht over de te verwachten complicaties en kunnen artsen de te volgen strategie, de operatietijd en de (relatieve) spoed beter bepalen. Diepe-kwabtumoren hebben meer risico op peroperatief veroorzaakte schade aan de nervus facialis en ook is er na het verwijderen van een diepe-kwabtumor een grotere kans op het optreden van het syndroom van Frey. Indien een tumor maligne is, zal zo mogelijk een grotere marge gezond weefsel worden weggenomen en zal soms een halsklierdissectie verricht moeten worden.

Dit proefschrift evalueert de waarde van verschillende vormen van preoperatieve diagnostiek voor het onderscheiden van benigne en maligne tumoren, en het differentiëren van oppervlakkige en diepe-kwabtumoren. Er werd gekeken naar de chirurgische techniek van operaties aan de oorspeekselklier en er werd follow-up van patiënten verricht om de morbiditeit van deze operaties in kaart te brengen.

Uit de studie komt naar voren dat cytologisch onderzoek het beste differentiëert tussen de grote groep benigne tumoren en de kleinere groep maligniteiten. MRI-scans en echografie hebben meestal geen meerwaarde boven anamnese, lichamelijk onderzoek en cytologie. Voor de chirurgie blijkt dat naast de 'pointer' ook de fissura tympanomastoidea van groot belang kan zijn bij het identificeren van de hoofdstam van de nervus facialis. Na resectie van de tumor kan het belangrijk zijn om de musculo-aponeurotische laag en het resterende parotisweefsel terug te hechten in de richting van de M. sternocleidomastoideus.

Dit kan in veel gevallen het syndroom van Frey voorkomen. Ook speelt het sparen van takjes van de N. auriculotemporalis naar de N. facialis, wat gebeurt bij een partiële, oppervlakkige parotidectomie, waarschijnlijk een rol. Uit de follow-up blijkt dat bij primaire operaties van goedaardige gezwellen de kans op een recidief tumor en permanente facialisparese met de huidige technieken klein is.

Tijdens de follow-up viel op dat patiënten bij wie de N. auricularis magnus is doorgenomen meer gevoelsstoornissen hebben in het operatiegebied. Het sparen van deze zenuw kan in de toekomst mogelijk de morbiditeit van parotischirurgie verder verminderen. Verder werd duidelijk dat de House-Brackmann-gradering voor facialisfunctiestoornissen soms moeilijk toe te passen is bij patiënten bij wie slechts een beperkt aantal takjes van de aangezichtszenuw beschadigd is. Dit was reden om een nieuw graderingsstelsel voor facialisstoornissen te ontwerpen. Als laatste wordt in dit proefschrift de correlatie tussen rookgedrag en het optreden van Warthin-tumoren beschreven. ■

Debbie Tromp

Proefschrift Universiteit Utrecht, 1 juni 2005

Promotores: prof.dr. J.A.M. Winnubst

prof.dr. G.J. Hordijk

Copromotor: dr. J.R.J. de Leeuw

ISBN 90-3933965-1

Head and neck cancer: factors related to patient delay in seeking medical care

Vertraging in de diagnostiek van de tumor is een belemmerende factor voor vroege ontdekking van kanker.

Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat 'patient delay' een groot deel uitmaakt van de totale vertraging in de diagnostiek van hoofd-halstumoren. Echter, in de studies naar factoren die gerelateerd zijn aan 'patient delay' bij hoofd-halskanker is het perspectief van de patiënt met betrekking tot het hulpzoekproces zelden meegenomen. Dit proefschrift richt zich op twee centrale vragen, te weten:

- 1 Welke patiëntgerelateerde factoren hangen samen met een vertraging in de diagnostiek van hoofd-halskanker?
- 2 Wat zijn de risicofactoren voor een diagnose van een grote tumor in het hoofd-halsgebied?

306 patiënten die recent gediagnosticeerd waren met hoofd-halskanker in het Universitair Medisch Centrum Utrecht in de periode tussen december 2000 en december 2002 werden voorafgaand aan de behandeling geïnterviewd over hun hulpzoekproces. Om de gang van zaken met betrekking tot het hulpzoekproces te verifiëren werd ook een vragenlijst gestuurd naar de partner van de patiënt en de huisarts of tandarts die de patiënt in eerste instantie raadpleegde. Naast dit interview vulden patiënten ook een vragenlijst in waarmee verschillende persoonlijke factoren gemeten werden. 'Patient delay' werd opgedeeld in verschillende stadia aan de hand van een theoretisch model.

Multivariate logistische regressie liet zien dat patiënten met een tumor in de supraglottis, de mondholte, maar vooral

in de keelholte een verhoogd risico hadden om gediagnosticeerd te worden met een grote tumor vergeleken met patiënten met een tumor in de glottis. Tevens verhoogde 'patient delay' van meer dan drie maanden de kans op een grote tumor, terwijl een medische consultatie voor een andere hoofdreden dan het hoofd-halssymptoom de kans op een grote tumor verkleinde.

Meer dan een kwart van de patiënten (27%) wachtte drie maanden of meer met het raadplegen van een huisarts of tandarts. Het stadium van 'patient delay' waarin de betekenis en de ernst van de symptomen beoordeeld werden ('appraisal delay') was verantwoordelijk voor het grootste gedeelte van de totale 'patient delay'. Bijna alle patiënten (96%) interpreteerden hun symptomen als onschuldig. Slechts 21% van de patiënten was bekend met hoofd-halskanker voordat ze er zelf mee geconfronteerd werden. In dit onderzoek bleek tijdig hulp zoeken gerelateerd te zijn aan het hebben van een knobbel in de hals als symptoom, kennis van (hoofd-hals)kanker en openheid over de ervaren symptomen. Het hebben van stemverandering of algemene symptomen (zoals hoest of vermoeidheid), zwaar alcoholgebruik, en door een ander aangespoord zijn om hulp te zoeken bleek gerelateerd aan meer uitstel in het zoeken van medische hulp. Ook rapporteerden patiënten die het zoeken van medische hulp uitgesteld hadden lagere scores op optimisme; zij ervaren controle met betrekking tot gezondheid, probleemoplossende 'coping' en op steun zoeken als 'copingstijl'.

Uit de resultaten bleek dat de helft van de patiënten (53%) niet bij het eerste consult werden doorverwezen naar een medisch specialist of een vervolgspraak kregen. De helft van deze patiënten wachtte langer dan drie weken met teruggaan naar de huis- of tand-

arts. Dit uitstel kwam vaker voor bij mensen die last hadden van stemverandering (heesheid), die niet bekend waren met hoofd-halskanker, die niet het vermoeden hadden dat de symptomen op kanker zouden kunnen duiden en die over het algemeen niet geneigd waren om hulp te zoeken wanneer ze met een probleem geconfronteerd werden. Uit de resultaten is ook gebleken dat zelfs na de verwijzing naar de medisch specialist nog lange vertragingen optraden omdat patiënten geen initiatief namen om een afspraak te maken of omdat de wachttijden voor de kno-arts of de kaakchirurg lang waren. Deze laatstgenoemde vertragingen werden voorkomen wanneer de huis- of tandarts zelf de eerste afspraak met de specialist in het ziekenhuis maakte.

Op basis van de resultaten van deze studie wordt, om vroege ontdekking van hoofd-halskanker te stimuleren, aanbevolen de algemene bevolking, en in het bijzonder de risicogroep van zware drinkers en rokers, voor te lichten over de aard en de duur van symptomen die kunnen duiden op hoofd-halskanker, over de risicofactoren voor het krijgen van deze vorm van kanker, over de te nemen stappen wanneer men deze symptomen gewaar wordt en over het nut van vroege ontdekking van deze vorm van kanker. Omdat vertraging in het maken van een tweede afspraak met de huisarts of tandarts deels afhankelijk was van de patiënt worden huisartsen en tandartsen geadviseerd om hun patiënten met klem te adviseren terug te komen als de symptomen aanhouden, of om zelf met de patiënten die verdachte symptomen hebben een vervolgspraak te maken. ■

Diana C.G. de Veld

Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen,
11 mei 2005

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

Copromotores: dr. M.J.H. Witjes

dr. H.J.C.M. Sterenborg

dr. W.M. Star

ISBN 90-8559-050-7

Autofluorescence spectroscopy for the classification of oral lesions

Voor de optimale behandeling van mondkanker is vroege diagnostiek zeer wenselijk.

Helaas is het zelfs voor ervaren specialisten niet gemakkelijk om te zien of een afwijking in het mondslijmvlies kwaadaardig, dysplastisch of goedaardig is. Een biopsie is daarom onontkoombaar, met alle ongemakken voor de patiënt en risico's op onderdiagnose van dien.

Autofluorescentiespectroscopie is een niet-invasieve methode die met behulp van zichtbaar licht meer informatie over het weefsel kan verkrijgen. Onder belichting gaan bepaalde moleculen in het mondslijmvlies, zoals collageen, keratine, NADH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) en elastine, zelf fluorescentie uitzenden. Deze fluorescentie kan na meting via een optische fiber door een spectrograaf worden vertaald naar een spectrum, dat de golflengteafhankelijke verdeling ervan laat zien. Veranderingen in concentraties van de fluorescerende moleculen zullen hun weerslag hebben op de vorm van het spectrum. Datzelfde geldt voor verandering in de morfologie van het weefsel, bijvoorbeeld verdikking van het epitheel of verandering in absorptie-eigenschappen doordat er meer of minder bloed aanwezig is. Aangezien de veranderingen in het weefsel die van invloed zijn op de spectra kunnen samenhangen met maligne transformatie, was de verwachting dat zo'n spectrum misschien uitsluitsel kan geven over het al dan niet (pre-)maligne zijn van een afwijking. Een 'pilot study' voedde deze hoop doordat er zeer

goede resultaten behaald werden voor het onderscheid tussen laesies en gezond mondslijmvlies.

Voor ons onderzoek hebben we autofluorescentiespectra gemeten bij 97 vrijwilligers zonder mondslijmvliesafwijkingen, op dertien verschillende anatomische locaties, en van 172 goedaardige, dysplastische en maligne laesies (in het centrum, op de rand, in de omgeving en aan de (gezonde) contralaterale zijde). Spectra werden gemeten met verschillende kleuren excitatie-licht en geanalyseerd met behulp van diverse statistische methoden.

Uit de analyses bleek dat autofluorescentiespectroscopie weliswaar erg geschikt was om afwijkingen te onderscheiden van gezond mondslijmvlies, maar dat het niet goed mogelijk was om dysplastische en kwaadaardige afwijkingen te onderscheiden van goedaardige afwijkingen. We denken dat dit verklaard kan worden doordat de gemeten spectra voornamelijk door fluorescentie afkomstig uit het bindweefsel (elastine en collageen) en de keratinelaag bepaald worden. Op die manier is de vorm van het spectrum voornamelijk afhankelijk van verdikking van het epitheel en hyperkeratose. Beide verschijnselen kunnen zowel bij goedaardige als bij (pre-)maligne afwijkingen optreden, en zijn dus niet specifiek genoeg. Een andere mogelijke oorzaak kan de gevoeligheid van de spectra voor andere factoren zijn, die niet relevant zijn voor de diagnostiek en deze mogelijk verstoren. Zo blijkt de anatomische locatie waarop gemeten wordt significant van invloed te zijn op de spectra. Ook individuele kenmerken als alcoholgebruik, rookgewoontes, protheses en zelfs het geslacht hebben een weliswaar kleine maar significante invloed op de spectra. Helaas is het onderscheid maken tussen gezond weefsel en laesies klinisch irrelevant: de fiber kan tenslotte alleen geplaatst

worden op een plaats waar al een afwijking zichtbaar was, de arts wist dus bij voorbaat al dat het weefsel niet normaal was.

Naast autofluorescentiespectra maten we ook reflectantiespectra, die alleen gevoelig zijn voor absorptie en verstrooiing. De gedachte was dat de twee soorten spectra elkaar wellicht konden aanvullen. Dat bleek helaas niet het geval te zijn: beide methoden waren in staat om laesies van gezond mondslijmvlies te onderscheiden, maar niet om het klinisch relevantere onderscheid tussen goedaardige en (pre-)maligne laesies te maken. Ook autofluorescentiespectra van gevriesdroogde coupes van de gemeten laesies bleken geen informatie over het al dan niet dysplastisch/maligne zijn te bevatten.

Concluderend kunnen we stellen dat autofluorescentiespectroscopie helaas de biopsie niet zal kunnen vervangen. Uit een literatuuronderzoek bleek dat veel onderzoekers te positieve claims maken doordat ze de klinische vraag niet juist formuleren of te eenzijdige patiëntenpopulaties gebruiken voor hun onderzoek. ■

Wynia Derks

Proefschrift Universiteit Utrecht
25 oktober 2004

Promotores: prof.dr. G.J. Hordijk en
prof.dr. J.A.M. Winnubst

Copromotor: dr. J.R.J. de Leeuw
ISBN 90-393-3815-9

Kwaliteit van leven bij oudere patiënten met hoofd-halskanker

Vanwege de vergrijzing worden hoofd-halschirurgen steeds meer geconfronteerd met de vraag wat de beste behandeling is voor oudere patiënten. Het blijkt dat ouderen minder vaak de standaardbehandeling voor een bepaalde tumor krijgen dan jongere patiënten. Veelal wordt verondersteld dat de kwaliteit van leven na een zware behandeling te veel zal verslechteren. Of dit ook werkelijk zo is, daar was weinig over bekend. Daarom is dit onderzoek verricht.

Aan de studie deden 105 patiënten tussen de 45 en 60 jaar (jongere patiënten) en 78 patiënten van 70 jaar of ouder (oudere patiënten) met een maligniteit in de mondholte, oro- of hypofarynx (stadium $\geq$ II) of larynx (stadium $\geq$ III) zonder metastasen op afstand mee. Alle patiënten vulden vóór de start van de behandeling en 3, 6 en 12 maanden later een vragenlijst in en werden geïnterviewd.

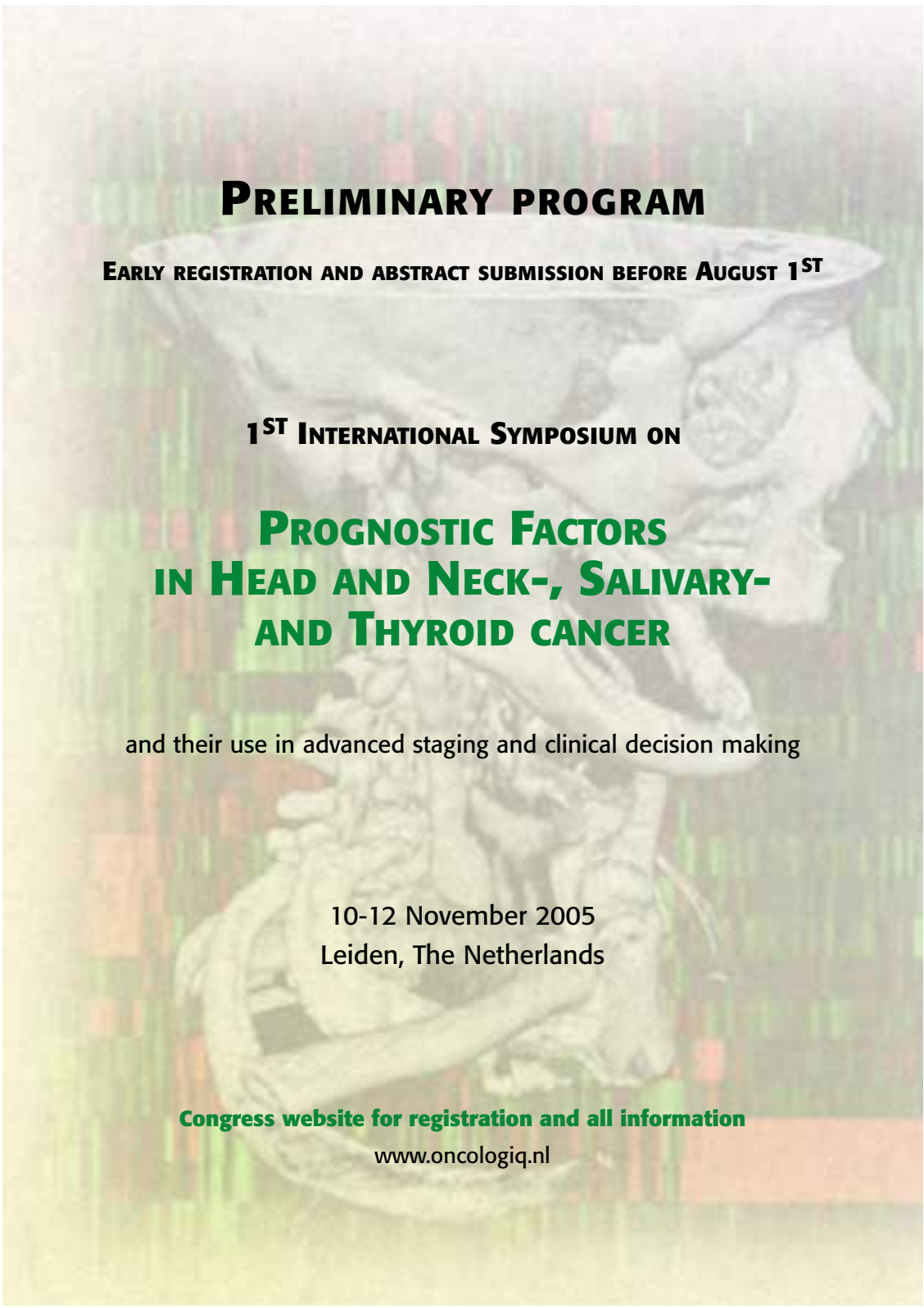
In deze studie kreeg 89% van de jongere en slechts 62% van de oudere patiënten de standaardbehandeling voor de desbetreffende tumor. Met behulp van een meervoudige regressie-analyse kon worden aangetoond dat leeftijd op zich de behandelkeuze heeft beïnvloed, onafhankelijk van comorbiditeit en andere factoren zoals tumorstadium of locatie, depressiviteit, sociale factoren etc.

Afgezien van het slechter lichamelijk functioneren van de oudere patiënten, dat niet veranderde gedurende het jaar en waarschijnlijk gerelateerd is aan de normale veroudering, en de hogere pijnscore voor jongere patiënten na 6 maanden, waren er gedurende de 12 maanden anders geen significante verschillen tussen de oudere en jongere patiënten wat betreft kwaliteit van leven (gemeten met de EORTC QLQ-C30 en H&N35). Ook het aantal depressieve symptomen (CES-D), de ervaren sociale steun en de impact van de behandeling verschilden niet tussen de leeftijdsgroepen. In beide groepen zou ongeveer 90% weer voor dezelfde behandeling kiezen als ze opnieuw voor de keuze zouden staan. Alle analyses werden ook apart verricht voor de subgroep van patiënten die behandeld werd met chirurgie gevolgd door radiotherapie, de resultaten waren vergelijkbaar. Ook het totale aantal complicaties na chirurgie verschilden niet significant tussen beide groepen, al hadden de oudere patiënten meer

systemische en de jongere patiënten meer wondgerelateerde complicaties.

Jongere patiënten maken vaker gebruik van actieve manieren om om te gaan met hun ziekte en ze ervaren meer controle over de oorzaak (roken, alcohol). Oudere patiënten zoeken vaker steun in hun geloof en ervaren ook meer controle van religieuze aard. In beide groepen is vermijdingsgedrag geassocieerd met meer depressieve symptomen en een slechtere kwaliteit van leven. Ondanks de bovengenoemde verschillen in de wijze van omgaan met ziekte, leidt dit niet tot verschillen in de kwaliteit van het leven tussen jongere en oudere patiënten.

Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat hoofd-halskanker en de behandeling daarvan, ongeacht de leeftijd, een grote impact op iemands leven heeft. Deze impact verschilt echter tot 12 maanden na de start van de behandeling niet tussen oudere en jongere patiënten. Vooroordelen zoals 'oudere patiënten zijn minder goed in staat om een zware behandeling te doorstaan', mogen dan ook geen rol spelen in de behandelkeuze. De standaardbehandeling moet altijd worden overwogen als een patiënt geen ernstige bijkomende aandoeningen heeft. ■



PRELIMINARY PROGRAM

EARLY REGISTRATION AND ABSTRACT SUBMISSION BEFORE AUGUST 1ST

1ST INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON

PROGNOSTIC FACTORS IN HEAD AND NECK-, SALIVARY- AND THYROID CANCER

and their use in advanced staging and clinical decision making

10-12 November 2005
Leiden, The Netherlands

Congress website for registration and all information

www.oncologiq.nl

Workshop-/Congres aankondigingen

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

2005

16 september en 25 november 2005
***Clinical training course on vocal,
pulmonary and olfactory rehabilita-
tion after total laryngectomy***

Locatie: zaal A -1117 NKI/AVL

Informatie: F.J.M. Hilgers, tel 020-
5122550

e-mail kno@nki.nl

www.hoofdhalskanker.info

21 september 2005

***Refereeravond "The Benign
Tragedy"***

Prof. dr V.L.M. Vander Poorten, UZ
Leuven, Aanvang: 19.30 u

Locatie: conferentieruimte NKI/AVL

Informatie: www.hoofdhalskanker.info

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.icimagingociety.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

e-mail: m.c.hornstra_moedt@lumc.nl

Informatie: www.oncologiq.nl

1-2 december

***Internationaal symposium: Salivary
gland tumors: diagnosis and mana-
gement***

VUmc, Amsterdam

Informatie: d.chevalking@vumc.nl

16 december

NWHHT research meeting

Locatie: NKI-AvL

Informatie: ja.langendijk@rt.umcg.nl

vanheerden@planet.nl

2006

23 en 24 maart

***7th International symposium on
diagnosis and treatment: head and
neck skin cancer***

Locatie: Collegezaal 5 AMC

Informatie: Mw M. van Zuilen tel 020-
5122550

www.hoofdhalskanker.info

31 maart

***2e symposium Paramedische
Werkgroep Hoofd-HalsTumoren
(PWHHT): 'Rondom radiotherapie'***

Locatie: UMC-Utrecht.

Informatie: pwhht@yahoo.com

1-5 april

***96th Annual Meeting of the
American Association for Cancer
Research***

Washington, USA

28 juni -2 juli

***3rd World Congress of the
International Federation of Head and
Neck Oncologic Societies***

Prague, Tsjechië

Informatie: www.ifhnos2006.cz



DYSFAGIE



KWALITEIT VAN LEVEN

VITALSTIM™

Elektrische stimulatie voor slikstoornissen

Wanneer slikken een probleem wordt

Het probleem van mensen die moeilijk kunnen slikken wordt dysfagie genoemd. Dysfagie kan o.a. voorkomen na een hersenbloeding, bij patiënten met neurologische aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson, of bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied.

Als dysfagie niet goed wordt onderkend en op de juiste manier wordt behandeld, vormt deze aandoening een ernstige bedreiging voor de gezondheid. Omdat eten een integraal onderdeel van het dagelijkse leven is, kunnen slikmoeilijkheden ook een ongunstig effect op de kwaliteit van leven hebben.

Door middel van de VitalStim therapie, die een bewezen klinisch effect heeft en veilig is, kan elektrische stimulatie toegepast worden om de slikfunctie van dysfagie patiënten te verbeteren.



TheraBite®
JAW MOTION REHABILITATION SYSTEM™

Een beperkte bewegingsmogelijkheid van de kaak (een zogenaamde trismus) is een onderschatte aandoening, die patiënten belemmert in het uitvoeren van eenvoudige taken als kauwen, spreken, of het schoonhouden van de mond. Een ander nadelig effect van trismus is dat de kaakgewrichten en de kauwspieren kunnen degenereren. Er kan pijn ontstaan en de aandoening kan verergeren als niet zo spoedig mogelijk onderzoek en behandeling volgt.



Therabite is een hulpmiddel dat de patiënt zelf toepast en waarbij repeterende, passieve bewegingen en het oprekken van de kauwspieren wordt gebruikt om een goede kaakopening te herstellen. Therabite heeft een bewezen klinisch effect en is veel effectiever dan oefeningen en het toepassen van tongspatels.

*Let's
talk about
life®*

Vestiging in Nederland:
Atos Medical BV
Blauw-Roodlaan 286, 2718 SK Zoetermeer
Tel: 079-593 50 00 • Fax: 079-593 50 09
info.nl@atosmedical.com • www.atosmedical.com

ATOS
MEDICAL



PROVOX *ActiValve*®

Stemprothese voor rehabilitatie na totale laryngectomie

Een klinische studie* onder een geselecteerde groep patiënten toont aan dat de levensduur van Provox ActiValve significant langer is** in vergelijking met Provox2.

* Hilgers FJM, Ackerstaff AH, Balm AJM, Van Den Brekel MWM, Tan IB, Persson J-O: A New Problem-solving Indwelling Voice Prosthesis, Eliminating the Need for Frequent Candida- and "Underpressure"-related Replacements: Provox ActiValve. Acta Otolaryngol (Stockh.), 2003 Oct; 123:972-979.

** Gemiddeld 14 maal langer (variërend van 3 tot 29 maal).

Provox®, Let's talk about life® en Provox® ActiValve® zijn gedeponeerde handelsmerken van Atos Medical AB, Zweden. Provox ActiValve is een gepatenteerd product (5.314.470, 5.976.151 en andere octrooien). Daarnaast zijn er octrooien in aanvraag.