

Jaargang 17

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep

Hoofd-Hals Tumoren

In dit nummer:

Oratie ■

Proefschriften ■

colofon



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

Hoofredacteur

Dr. L.E. Smeele, kaakchirurg

Eindredacteur

Prof dr. A Vermey, chirurg

Redactieleden

Mw. M.G. van Driel, oncologie verpleegkundige

Mw. E. de Haan, logopedist

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

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

Prof dr. P.C. Levendag, radiotherapeut

Dr. C.R.N. Rasch, radiotherapeut

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

Prof dr. Th. Wobbles, chirurg

Secretariaat

M.S.C. van Heerden-van Putten

Postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein

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

E-mail: vanheerden@planet.nl

Internet: 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

Auteursrecht en aansprakelijkheid

Alle rechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, 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

Ik ben de laatste ter wereld die heeft ontdekt wat een *blog* is.

Misschien niet fraai, maar ik weet zeker dat er niemand bestaat die alle 20 miljoen *blogs* kent. *Weblogs*, afgekort als *blogs*, zijn websites waar mensen persoonlijke verhalen, boodschappen en belevenissen achterlaten. Die voor iedereen te lezen zijn. Hoe ik daar achter kwam? Mijn broer zei laatst te weten dat ik in de spreekkamer humeurig kan reageren. Had-'ie gelezen op de *blog* van een patiënt. Nou ja!

Op zoek dus naar *hoofd-halsweblogs*. Onder meer kom je bij www.rdoc.org.uk. Een informatieve website over hoofd-halskanker, geschreven voor en door patiënten. Al snel ben je onder de indruk van de ontroerende en indringende verhalen. Meestal in vaste volgorde: De Diagnose, de Strijd, de Overwinning. Of niet, soms eindigt een blog plotseling: overleden, geen motivatie meer? Confronterende foto's worden getoond, met details van beschadigde huid met littekens en verbrandingen. Van moeizame pogingen te stoppen met roken wordt verslag gedaan.

Natuurlijk vraag je je dan af of er ook dokters zijn met *blogs*, en die zijn er. Neem de collega die zich de *Cheerful Oncologist* noemt (thecheerfuloncologist.blogspot.com). Hier is iemand aan het woord die een originele en relativerende kijk op het vak heeft. Neem het vrolijke verhaal van de opgewekte oncoloog die incognito een bezoek aan zijn huisarts brengt en dan vervolgens de reacties die hierop worden ingezonden: een aanrader voor onder de kerstboom.

Ludi Smeele

hoofredacteur

inhoudsopgave

Oratie P.J. Slootweg

6

Congresverslag
'Salivary gland tumours'

13

EORTC

15

Najaarsvergadering
KNO-vereniging

18

Agenda

34

Redactioneel

3

Oratie P.J. Slootweg

6

Congresverslag 'Salivary gland tumours'

13

EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group

15

Najaarsvergadering KNO-vereniging

18

Proefschrift van X.D.R. Brouha

28

Proefschrift van B.M.R. Op de Coul

29

Proefschrift van J.M. Roessink

30

Proefschrift van M.van Rossum

32

Proefschrift van M.A. Stokman

33

Congresagenda

34

Het verborgene onthuld

Prof.dr. P.J. Slootweg

*Professor Slootweg verhuisde, academisch gezien, van Utrecht naar Nijmegen, waar hij werd benoemd tot hoogleraar Klinische Pathologie aan het UMC St Radboud. Op 11 november jl. aanvaardde hij dit ambt met het uitspreken van een rede getiteld Het verborgene onthuld. Hier volgt het wetenschappelijk deel van deze oratie; dankwoord en literatuurlijst zijn wegge-
laten. De rede is inmiddels in druk verschenen onder ISBN 90-9019734-6.*

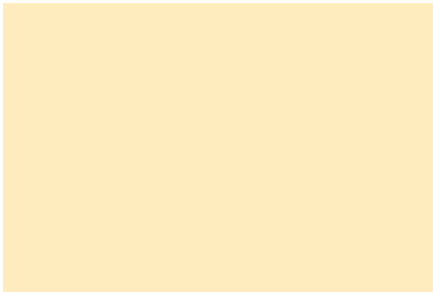
Mijnheer de rector magnificus
Zeer gewaardeerde toehoorders

“Want de koning van Babel zal aan de wegscheiding staan,
aan het hoofd van de twee wegen,
om waarzegging te gebruiken; hij zal zijn pijlen slijpen;
hij zal de terafim vragen, hij zal de lever bezien.”

Dit citaat uit het oud-testamentische bijbelboek Ezechiël (hoofdstuk 21, vers 26), opgetekend rond 580 voor Christus, illustreert de ouderdom van de gedachte dat de bestudering van weefsels en organen gegevens met voorspellende waarde oplevert. De patholoog staat in een oeroude traditie. Een belangrijk deel van zijn of haar werkzaamheden bestaat immers uit het bestuderen van cellen, weefsels en organen met geen andere doel dan dat van de koning van Babel: uitspraken doen die betrekking hebben op de toekomst. Alleen noemen we het nu anders. Verkrijgen van gegevens met prognostische betekenis klinkt beter dan schouwen om de toekomst te voorspellen. In de loop der tijden is dit schouwen van organen overigens niet onomstreden geweest. De woorden van de kerkvader Augustinus laten aan duidelijkheid niets te wensen over: “In de boeken van de leverschouwers vinden we niets anders dan bijgeloof”. Maar ook in recenter tijd werden bij de waarde van weefselonderzoek dikke vraagtekens geplaatst: “Het uitpluizen van honden en katten, het drogen, roosteren, bakken, gaar stoven of in de week zetten in azijn, kalkwater of sterk water van levers, longen, nieren, hersenen of enig ander ingewand om er daarna naar te loeren door een microscoop en de zo verkregen drogbeelden in druk aan de wereld op te dringen, dient geen ander doel dan in het volk het geloof te wekken dat zij die zo diep in de bodemloze poriën van de weefsels zijn gedoken, ook wel onbetwist-

bare bekwaamheden moeten hebben in het genezen van zijn ongemakken”, aldus verwoordde in 1683 Gideon Harvey, niet te verwarren met zijn 25 jaar eerder overleden naamgenoot William Harvey, de befaamde ontdekker van de bloedsomloop, zijn scepsis. Het was met name het microscopisch onderzoek dat in een kwade reuk stond. Xavier Bichat die vanwege zijn werk op het gebied van weefselonderzoek wordt gerekend tot één van de grondleggers van de pathologische anatomie, zag in het microscoop letterlijk en figuurlijk niets. Hij verbande het instrument uit zijn laboratorium met als argument: “iedereen ziet daarin wat hij wil zien”.

En kritische geluiden houden aan. Ruim een jaar geleden (om precies te zijn op 31 oktober 2004) schreef de filosoof Hans Achterhuis, hoogleraar techniekfilosofie aan de universiteit van Twente, in het NRC dat de analyse van het dode lichaam, en ik breid dit in dit kader uit tot alle weefselonderzoek, leidt tot een geneeskunde in glas. Aan door laboratoriumonderzoek verkregen gegevens wordt grotere betekenis toegekend dan aan de eigen gezondheidsbeleving en het belang van de eigen lichaamservaringen van mensen wordt ontkend. Je bent pas gezond als er ondanks de toepassing van complexe technologische hoogstandjes niets te vinden is. Het is dus te verwachten dat bij toenemende toepassing van technologisch vernuft in de gezondheidszorg de kans dat je gezond



wordt verklaard steeds kleiner zal worden. Werd in eerdere kritieken weefselonderzoek beschouwd als irrelevant voor de geneeskunde, in de opvattingen van Achterhuis is het zelfs verworpen tot ziekmakende factor.

Andere critici stellen weliswaar geen vragen bij het uitgangspunt dat laboratoriumonderzoek een belangrijke rol speelt in de geneeskunde maar trekken de methoden van de patholoog in twijfel. Microscopisch onderzoek wordt vergeleken met het op de grond gooien van een bundeltje botjes en het bestuderen van hun onderlinge ligging, een eigentijdse versie van het schouwen van dierlijke ingewanden door de Etruskische haruspex. Desniettenstaande ben en blijf ik van mening dat onderzoek van cellen, weefsels en organen een niet te onderschatten bijdrage levert aan de geneeskunde; zowel in de alledaagse zorg voor de patiënt alsook bij het wetenschappelijk onderzoek en het onderwijs. In mijn betoog zal ik proberen deze mening met feiten te staven.

De naam van mijn leeropdracht en de daaraan verbonden leerstoel luidt: de klinische pathologie. Deze leerstoel maakt deel uit van de discipline pathologie die de studie van ziekelijke veranderingen in cellen, weefsels en organen omvat. Binnen dit vakgebied richt de klinische pathologie zich op de bestudering van uit patiënten ten behoeve van diagnostiek en/of therapie verwijderd lichaamsmateriaal. Doel van dit onderzoek is het verkrijgen van informatie die medebepalend is voor de diagnose en behandeling van een individuele patiënt of, na overlijden, het verkrijgen van inzicht in het ziekteverloop en het ophelderen van eventuele diagnostische onduidelijkheden. De klinische pathologie kent door deze verwevenheid met de patiëntenzorg een zeer breed arbeidsveld, zowel in te bestuderen onderwerpen alsook in toegepaste methodieken.

Pathogenetisch onderzoek aan ziektemodellen in proefdieren of cellijnen hoort evenwel nadrukkelijk niet tot haar arbeidsveld. Dit laat onverlet dat vanuit de klinische pathologie vraagstellingen kunnen worden gegenereerd die hypothesevormend zijn voor meer basaal gericht pathogenetisch onderzoek en dat de door onderzoek van patiëntmateriaal verkregen gegevens ons inzicht in pathogenese kunnen verbreden en verdiepen. Vice versa kunnen de resultaten van basaal pathogenetisch onderzoek hun toepassing vinden binnen de klinische pathologie. De klinisch patholoog staat op het grensvlak van kliniek en laboratorium en heeft de plicht de hem of haar vanuit het laboratorium ter beschikking staande mogelijkheden optimaal te benutten voor opheldering van uit de zorg voor de individuele patiënt voortvloeiende vragen en problemen: onthullen van de in lichaamsmateriaal aanwezige potentiële informatie. Met deze patiëntenzorg als basis worden uiteraard ook activiteiten op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en onderwijs ontplooid. Graag vertel ik u hoe dit volgens mij in de dagelijkse praktijk zou moeten gebeuren.

PATIËNTENZORG

Patiëntenzorg vormt de kernactiviteit van de klinisch patholoog. Diagnostische dienstverlening aan de kliniek dient op een hoog peil te staan. Een diagnose moet helder en bondig zijn zodat de behandelend arts die het materiaal heeft ingezonden een duidelijk antwoord krijgt op een gestelde vraag. Is het materiaal niet toereikend om op deze vraag antwoord te geven dan dient ook dat duidelijk te worden aangegeven. Aan ellenlange verslagen met een wazige conclusie heeft niemand iets. Ook moet een uitslag niet eindeloos op zich laten wachten. De opvatting dat de patholoog een specialist is die alles kan en weet, maar pas achteraf, hoort door snelle verslaglegging ontzenuwd te worden. De patholoog

kan deze verantwoordelijkheid echter alleen aanvaarden als de behandelaar de aanvraag voorziet van duidelijke klinische informatie. Ik zou u vele voorbeelden kunnen geven waarin het ontbreken hiervan tot problemen leidde. Het lijken open deuren, maar de praktijk leert anders.

Ook is het de taak van de patholoog om de voor het onderzoek van patiëntmateriaal beschikbare financiële middelen zorgvuldig te besteden. Aanvullende technieken kunnen onmisbaar zijn om een diagnose te stellen maar indien lukraak toegepast, vormen zij verspilling van geld en materiaal. Bovendien leveren zij dan vaak gegevens op die het inzicht eerder vertroebelen dan verhelderen. En misschien kunnen we ook financiën besparen door niet van al het ingezonden materiaal microscopisch onderzoek te doen. De kans dat histologisch onderzoek van een ontstoken galblaas of blinde darm, of van een baarmoeder met vleesbomen iets oplevert met gevolgen voor de behandeling van de patiënt is dermate minimaal dat ik mij wel eens afvraag waar we dat nu voor doen. En er zijn meer voorbeelden van mijns inziens overbodig histologisch onderzoek te bedenken. Dit is niet de gelegenheid om op deze materie uitgebreid in te gaan, maar als het gaat om onderzoek naar doelmatigheid van medisch handelen, ligt hier een groot terrein braak.

De klinisch patholoog dient voorts op de hoogte te blijven van de mogelijkheden die nieuwe technologische ontwikkelingen bieden voor verbetering van de diagnostiek en waar mogelijk ook zorg te dragen voor de implementatie hiervan in de dagelijkse praktijk. Ernstige hinderpaal hierbij zijn de beperkte financiële middelen. De huidige tariefstructuur voor de verrichtingen van de patholoog voorziet niet adequaat in bekostiging van nieuwe vormen van diagnostisch onderzoek.

oratie

Dit vormt een belemmering voor de toepassing van methoden die hun waarde voor de algemene diagnostische praktijk hebben bewezen. Verkrijging van financiering van onderzoek om de waarde van in theorie toepasbare maar nog niet getoetste methoden te evalueren, is nog veel moeizamer. Hierdoor gaan de ontwikkelingen op dit gebied minder snel dan wenselijk is, en blijven potentieel waardevolle ontwikkelingen in een pril stadium steken.

Sprekend over patiëntenzorg moet ook aandacht besteed worden aan de ontwikkeling van standaarden voor alle schakels in het laboratoriumtraject. Hoe belangrijk dit is, moge blijken uit het feit dat de uitkomsten van sommige onderzoeken zowel binnen één en hetzelfde laboratorium als tussen laboratoria onderling soms sterk uiteen kunnen lopen. Dit is onacceptabel omdat aanvullende behandeling veelal gebaseerd is op de uitkomst van deze onderzoeken. Aanwezigheid van hormoonreceptoren in borstkankercellen is hiervan maar één voorbeeld. In het huidige 'proteomicstijdperk' mag verwacht worden dat de patholoog in staat is betrouwbaar en reproduceerbaar aan te geven of bepaalde voor het therapeutisch beleid belangrijke eiwitten al dan niet in de afwijking worden aangetroffen. Bij de identificatie van potentieel belangrijke eiwitten spelen de zogenaamde weefsel microarrays een belangrijke rol. De aanwezigheid van honderden weefselstukjes op één enkel glaasje staat snelle evaluatie onder constante omstandigheden toe. Hun vervaardiging is echter arbeidsintensief. De kost gaat voor de baat uit.

Ook op gebied van preparaatbewerking en verslaglegging valt nog veel te standaardiseren. Landelijk wordt hier aandacht aan geschonken door het formuleren van behandelingsrichtlijnen, waarin ook voorstellen worden gedaan

voor de werkwijze van de patholoog. Zelf had ik het voorrecht mee te mogen werken aan de behandelingsrichtlijnen voor het larynxcarcinoom, het mondholte- en orofarynxcarcinoom en het hypofarynxcarcinoom. Alhoewel deze richtlijnen ook door onze beroepsvereniging zijn geaccordeerd, blijkt de inhoud ervan maar moeilijk door te sijpelen naar de individuele beroepsbeoefenaren. Er is op dit gebied nog een lange weg te gaan.

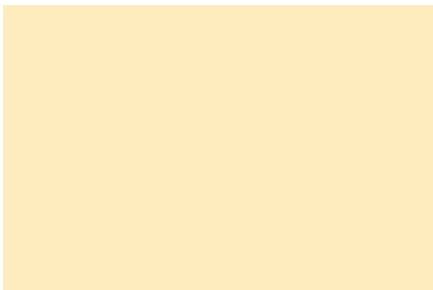
Na een volgens alle regelen der kunst uitgevoerde weefselbewerking kan het ook nog misgaan. Het beoordelen van de microscopische preparaten blijft mensenwerk. Fouten zijn dus onvermijdelijk. Ook de meest toegewijde en deskundige patholoog kan iets over het hoofd zien, soms met voor de patiënt desastreuze gevolgen. Een noodzakelijke behandeling blijft achterwege of er wordt een ingrijpende niet noodzakelijke behandeling uitgevoerd. Gelukkig komt dit zelden voor. Vanwege veelvuldig, al dan niet geformaliseerd overleg met klinische afdelingen worden de preparaten van veel patiënten opnieuw beoordeeld. Dergelijke besprekingen zijn niet alleen van wezenlijk belang voor een goed contact tussen behandelend arts en patholoog maar vormen ook een instrument ter toetsing van een eerder gestelde diagnose. We moeten ons overigens wel realiseren dat het er niet alleen om gaat kwaadaardige afwijkingen tijdig te onderkennen. Iets goedaardigs ten onrechte kwaadaardig noemen, heeft evenzeer ernstige consequenties. Ook al zijn patiënt en behandelaar zeer gelukkig met de uiterst succesvolle behandeling- de veronderstelde kanker zal immers niet terugkomen omdat het geen kanker was - de patiënt draagt voor de rest van zijn leven het stigma van de ex-kanker patiënt met alle maatschappelijke consequenties hiervan.

Maar ook spelen bij de interpretatie van de microscopische beelden menselijke

factoren een rol zonder dat er sprake is van fouten. Veel afwijkingen zijn zeldzaam zodat niet iedere patholoog het beeld onmiddellijk herkent. En ook kunnen beelden sterk op elkaar lijken, zodat het niet altijd duidelijk is hoe een bepaalde afwijking genoemd moet worden. Hierin kan worden voorzien door het consulteren van op dit specifieke gebied meer ervaren collega's. Dit is in ons land gebruikelijk. Niet alleen individuele pathologen met expertise op een bepaald gebied maar ook de al dan niet regionale panels voor specifieke afwijkingen spelen hierin een belangrijke rol. Inroepen van consultatie betekent echter wel dat degene die een dergelijk preparaat onder ogen krijgt, de specifieke problematiek moet onderkennen. Als deze over het hoofd wordt gezien, kunnen er ongelukken gebeuren.

Overigens zijn ook panels van deskundigen niet onfeilbaar. Dat moge blijken uit het volgende voorbeeld waar ik zelf bij betrokken was.

Lichen planus is een afwijking van huid en slijmvliezen waarvan wordt verondersteld dat zowel klinische aspecten als histopathologische beelden redelijk karakteristiek zijn. Om dit te toetsen werd een set coupes gedistribueerd onder vijf pathologen van wie verondersteld mocht worden dat ze redelijk thuis waren in de beoordeling van afwijkingen van het mond-slijmvlies met de vraag of het beeld paste bij lichen planus. Zo kon een idee worden gevormd over de reproduceerbaarheid van de diagnose tussen deskundigen. In tweede instantie kreeg iedere patholoog een selectie uit de eerste set aangeboden voor een tweede beoordeling. Daardoor kon de intra-observer variatie van elke betrokkene worden bepaald. De resultaten waren niet hoopgevend. De inter-observer variatie wisselde van slecht tot matig en de intra-observer variatie was nauwelijks beter. De vraag: 'wat is waarheid?' komt pregnant naar voren.



Heeft de meerderheid van de panelleden gelijk of juist die ene eigenwijze dwarsligger? En ook zijn er interpretatieverschillen denkbaar zonder een kwalificatie als goed of fout.

Tenslotte kunnen er tussen afwijkingen vloeiende overgangen zijn waarbij de keuze voor de ene of de andere mogelijkheid niet geheel vrij is van willekeur. Het klassieke voorbeeld hiervan is de classificatie van aan de slijmvliezen voorkomende afwijkingen die aan kanker kunnen voorafgaan, de zogenaamde dysplasieën. Hierin is er een geleidelijke overgang van licht afwijkend naar ernstig afwijkend weefsel en hun onderverdeling in geringe, matige, en ernstige dysplasie is dan ook een voortdurende bron van discussie. Hieraan is ook al veel papier verspild. Als consequentie van deze vaagheden komt het voor dat een patiënt die verwezen wordt voor bestraling van een ernstige dysplasie van de stemband niet in behandeling wordt genomen omdat de patholoog in het ziekenhuis waar de behandeling zou worden gegeven, het preparaat bij herbeoordeling interpreteert als niet, of hooguit gering dysplastisch. Het zal duidelijk zijn, dat dit voor de patiënt uiterst verwarrend is. Toch is het niet altijd te voorkomen. In ieder geval is de zogenaamde revisie van microscopische preparaten bij verwijzing naar een centrum geen nutteloos ritueel.

Om vaagheden en interpretatieverschillen in de diagnostische pathologie zoveel mogelijk te vermijden, wordt veel inspanning gestoken in het omschrijven en definiëren van afwijkingen en hieraan verbonden microscopische beelden. Het beoordelen van een microscopisch preparaat door meer pathologen gelijktijdig speelt hierbij een grote rol. De aan de Wereldgezondheidsorganisatie gelieerde International Agency for Research on Cancer levert op dit gebied ook een waardevolle bijdrage.

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Wetenschappelijk onderzoek binnen de klinische pathologie vindt zijn inspiratie in de diagnostische patiëntenzorg. Diverse aandachtsgebieden zijn te onderscheiden. De eerste is het leveren van een bijdrage aan klinisch-pathologisch onderzoek in samenwerkingsverband met de kliniek. Doorgaans zijn dit trials waarbij de door weefselonderzoek verkregen gegevens onderdeel vormen van de database. Initiatief voor dergelijk onderzoek ligt bij de kliniek. Er zijn meestal geen specifieke technologische investeringen voor vereist maar de kosten voor de ermee gemoeide menskracht en verbruiksmaterialen kunnen echter niet alleen bij de afdeling pathologie gelegd worden.

Een tweede aandachtsgebied is de ontwikkeling, validatie en implementatie van nieuwe diagnostische methodieken. Inspectie met het blote oog en microscopisch onderzoek van in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed materiaal vormen nog altijd de hoeksteen van het technologisch arsenaal. Zij volstaan voor de ruime meerderheid der vraagstellingen. Dit laat onverlet dat deze aanpak niet altijd toereikend is. Soms moeten andere middelen te baat genomen worden om vanuit de kliniek gestelde vragen te beantwoorden. Laat ik dit mogen illustreren met twee voorbeelden uit mijn eigen loopbaan.

Zoals velen in dit gehoor bekend zal zijn, heeft het plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied al vele jaren mijn bijzondere belangstelling. Per jaar worden in Nederland ongeveer 2000 nieuwe patiënten gezien met dit aan de slijmvliezen van mond- en keelholte of strottenhoofd gelokaliseerde gezwel. Roken en overmatig alcoholgebruik spelen bij het ontstaan ervan een belangrijke causale rol. Nu blijft het schadelijk effect van met name de tabaksrook niet beperkt tot de mond- en keelholte en het strottenhoofd; ook de longen delen hierin. Gevolg hiervan

is dat patiënten met hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom vaak ook longkanker krijgen. En dit leidt tot een diagnostisch en therapeutisch probleem. Bij de patiënt die in het verleden behandeld is voor een mond- of keeltumor wordt een afwijking in de long geconstateerd. De longarts ziet in zijn scoop de afwijking zitten en haalt er een klein stukje vanaf, het zogenaamde biopt, en stuurt dat naar de patholoog. Die ziet onder het microscoop het beeld van een plaveiselcelcarcinoom. De vraag is nu of dit een nieuwe tumor is of dat we te doen hebben met een uitzaaiing van de mond- keeltumor naar de long. Beantwoording van deze vraag is van groot belang. Als het een nieuwe tumor is, een zogenaamde tweede primaire, dan zou de patiënt in principe nog afdoende behandeld kunnen worden door operatieve verwijdering van dit nieuwe gezwel. Maar als het een uitzaaiing is, dan zijn de vooruitzichten veel ongunstiger. De gerezen vraag – is de longtumor een uitzaaiing of een nieuw gezwel kan door microscopisch onderzoek niet worden beantwoord. De beelden zijn in beide gevallen hetzelfde. Ander type onderzoek is dus noodzakelijk. Stoelend op de gedachte dat tumoren zich kenmerken door veranderingen in hun genetisch materiaal, het DNA, heb ik destijds in Utrecht in samenwerking met Roel de Weger en Marcel Tilanus onderzocht of microscopisch identieke tumoren misschien verschillen in genetische veranderingen. Als doelwit kozen wij veranderingen in het p53 tumorsuppressorgen. Dit gen speelt, zoals de naam al aangeeft, een belangrijke rol bij het voorkómen van tumoren doordat het in genetisch veranderde cellen een zelfmoordprogramma op gang brengt. Dit gen is in hoofd halstumoren vaak veranderd, gemuteerd, waardoor het niet meer werkt en gezwellen kunnen ontstaan. Onze hypothese was dat deze p53 veranderingen per tumor verschillend zouden zijn. Als in twee tumoren dezelfde p53 mutatie aanwezig was,

oratie

zou dat duiden op een gemeenschappelijke herkomst, in ons voorbeeld zou de longtumor dan een uitzaaiing zijn van de mondtumor. In geval van verschillende p53 veranderingen in de mondtumor en de longtumor zou er sprake zijn van twee onafhankelijke gezwellen, de longtumor als tweede primaire tumor en dus met betere behandelmogelijkheden. Deze hypothese kon worden bevestigd en p53 mutatieanalyse is heden ten dage een waardevolle en frequent toegepaste standaardtechniek.

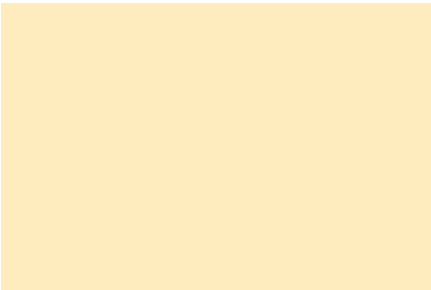
Mijn tweede voorbeeld ligt eveneens op het gebied van de hoofd-halsoncologie. Zoals zojuist uitéengezet zaait het hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom soms uit naar de long. Veel vaker echter worden uitzaaiingen gezien in de lymfknoepen in de hals. Derhalve is operatieve behandeling van de hals vaak een onderdeel van de therapie. Deze ingreep kan leiden tot een flinke vermindering van functionaliteit van de schouder. Dit speelt natuurlijk een ondergeschikte rol als er in de hals uitzaaiingen aanwezig zijn. Soms is het echter niet duidelijk of er bij een patiënt met hoofd halskanker uitzaaiingen in de hals aanwezig zijn. Daarom wordt bij patiënten bij wie weliswaar geen uitzaaiingen in de hals werden gevonden, zekerheidshalve toch in veel gevallen een deel van de lymfknoepen in de hals verwijderd. Eigenlijk is dit een ongewenste situatie. Voor patiënten zonder uitzaaiingen is deze ingreep overbodig en voor de patiënten met uitzaaiingen is deze ingreep te beperkt. Het is dus van groot belang om beter te kunnen voorspellen of een patiënt met hoofd-halscarcinoom tumoruitzaaiingen in de lymfknoepen in de hals heeft. Ook hier schiet microscopisch onderzoek tekort; uitgezaaide en niet uitgezaaide gezwellen zien er hetzelfde uit. Om in deze leemte te voorzien, heb ik de afgelopen jaren samen met Frank Holstege in Utrecht onderzocht of ook in dit verband analyse van genetische

veranderingen in de tumor zou kunnen leiden tot een verbeterde voorspelling van al dan niet aanwezig zijn van tumorpositieve lymfknoepen in de hals. De gedachte was dat in uitgezaaide tumoren andere genen actief zouden zijn dan in niet uitgezaaide; met een aan Pieter Loman ontleende metafoor: 'het pistool waarmee geschoten is, herken je aan de rookpluim die bij het niet gebruikte pistool ontbreekt'. We gingen dus op zoek naar de rookpluim. Hiervoor onderzochten we het zogenaamde RNA expressieprofiel. Genactiviteit laat zich herkennen door de aanmaak van RNA. Hoe meer RNA, hoe actiever het gen. Met de door Frank Holstege ontwikkelde chip waarmee de activiteit van vele duizenden genen gelijktijdig kan worden geanalyseerd, bleek in een serie van ruim 100 patiënten met een tumor in de mond- of keelholte dat er inderdaad een RNA expressieprofiel met voorspellende waarde voor het al dan niet aanwezig zijn van uitzaaiingen in de halslymfknoepen kon worden geïdentificeerd. Deze zeer recent verkregen resultaten behoeven nog bevestiging in een grotere patiëntengroep. Vrijwel alle Nederlandse centra waarin patiënten met hoofd-halscarcinoom worden behandeld, hebben zich bereid verklaard te participeren in een nieuwe studie met als doel de diagnostische waarde van deze test te toetsen. De Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren (NWHHT) speelt bij de opzet van deze 'multicenter' studies een waardevolle coördinerende rol. Mocht de test de toetsing in een grotere groep doorstaan, dan kan de beperkte halsklierdissectie worden afgeschaft. Patiënten zonder uitzaaiingen wordt een overbodige ingreep bespaard, patiënten met uitzaaiingen krijgen de voor hen noodzakelijke uitgebreidere behandeling van de hals.

Met deze beide voorbeelden heb ik u hopelijk een indruk gegeven van de waarde van moderne technologie bij

het oplossen van actuele problemen bij de behandeling van de individuele patiënt. Het belang van deze ontwikkelingen wordt ook onderkend in het recent verschenen rapport van het Nationaal Programma Kankerbestrijding. In het aan onderzoek gewijde gedeelte van dit rapport wordt gepleit voor verruiming van de financiële middelen voor fundamenteel en klinisch onderzoek op het gebied van de genetica, met name door bredere toepassing van de chiptechnologie en vertaling van de behaalde resultaten naar klinische toepassing. Ik wacht de implementatie van dit advies met spanning af. Zoals altijd en overal vormen financiën een struikelblok bij verwezenlijken van ambities. Vanwege deze financiële restricties zal bij de verdere uitbouw van het ontwikkelingswerk een keuze moeten worden gemaakt, waarbij de binnen het AOCN bepaalde klinische speerpunten van het UMC St Radboud mede een belangrijke rol spelen. Kwantitatieve pathologie is, zowel gezien het verleden van de afdeling als het toenemen van de diagnostische relevantie van kwantificering van DNA, RNA en eiwitexpressie, een gebied dat met name voor uitbouw in aanmerking komt. Ik prijs mij gelukkig met de investeringen die hierin in personele en materiële zin door de afdeling bij mijn komst zijn gedaan. Dit schept verplichtingen mijnerzijds.

Ten derde is het belangrijk om zorg te dragen voor een bank van normale en ziekelijk veranderde weefsels waaruit geput kan worden voor zowel basaal-wetenschappelijk onderzoek alsook voor identificatie, evaluatie en validering van potentiële prognostische markers. Gezien het reeds eerder gememoreerde belang van de analyse van genetische veranderingen en eiwitexpressie in ziekelijk veranderde weefsels hoort een dergelijke voorziening evenzeer tot de basisvoorzieningen van een biomedisch researchinstituut als een computer of een microscoop. De weefselbank bevat



lichaamsmateriaal dat overblijft nadat de voor de diagnose of behandeling van de patiënt vereiste bewerking is afgerond. Het is gecodeerd zodat de weefselbank voor gebruikers van het materiaal geen toegang tot persoonlijke gegevens biedt. Opslag van het lichaamsmateriaal in de bank gebeurt alleen indien de belanghebbende, de patiënt of zijn familie, hiertegen geen bezwaar maakt. Om er zeker van te zijn, dat de betrokkenen op de hoogte zijn van deze handelwijze en van de mogelijkheid om hiertegen bezwaar aan te tekenen is goede informatie van patiënten wezenlijk. In het UMC St Radboud wordt hierin voorzien door de brochure "Rechten en plichten patiënt". Ook het verantwoord omgaan met bij obductie verwijderd lichaamsmateriaal vereist in dit verband specifieke aandacht. Het is belangrijk dat de arts die de obductie aanvraagt de nabestaanden duidelijk informeert over de gang van zaken inclusief het eventuele belang van het bewaren van organen voor nadere diagnostiek of onderwijsdoeleinden. Helaas moet worden geconstateerd dat de kennis op dit gebied bij de aanvragend arts nogal eens te wensen overlaat. Een aan obducties gewijde onderwijsmodule in het niet-discipline gerelateerde deel van de opleiding tot medisch specialist zou in dit verband goede diensten kunnen bewijzen.

Voor opslag, kwaliteitscontrole, en uitgifte zullen goede procedures en afspraken moeten worden ontworpen, dit onder inachtneming van reeds van kracht zijnde en te verwachten regelgeving rond opslag en hergebruik van lichaamsmateriaal. Een dergelijke weefselbank overstijgt qua investering en beheerskosten de mogelijkheden van een individuele afdeling pathologie. Het is redelijk dat de kosten voor een faciliteit die ook voor andere afdelingen dan de onze onmisbaar is, dan ook mede door anderen worden gedragen. Voorfinanciering ter realisering van de

weefselbank uit centrale middelen is onontkomelijk, wil deze goed van de grond komen. In een latere fase zou door doorberekening van de kosten naar gebruikers de bank kostenneutraal kunnen worden. Het moet routine worden dat bij het schrijven van projecten ook de kosten die verbonden zijn aan het gebruik van de weefselbank worden begroot.

ONDERWIJS

De klinische pathologie is betrokken bij het onderwijs aan studenten geneeskunde, tandheelkunde, en biomedische wetenschappen en bij diverse HBO-opleidingen op het gebied van de gezondheidszorg. Centraal in dit onderwijs staat de laesie als morfologisch substraat van ziekte en als illustratie voor pathofysiologische processen. Doelstelling van dit onderwijs is het wekken van inzicht in de relatie tussen (verstoorde) morfologie en (verstoorde) functie. De vorm waarin dit onderwijs wordt gegeven, is van secundair belang. Wél dient te worden gewaarsborgd, dat de positie van de patholoog als medisch specialist in de gezondheidszorg zichtbaar blijft, niet vanwege persoonlijk prestige maar als instrument tot recrutering van basisartsen voor de opleiding tot patholoog. Daarnaast biedt kleinschalig onderwijs voor excellentie studenten zoals onlangs binnen onze afdeling gestart, uitgelezen mogelijkheden om de geneugten van de pathologie te etaleren.

Ook leidt de klinische pathologie basisartsen op tot patholoog. Hierin gaat het om het overdragen van kennis, attitude en vaardigheden, waarbij de meester-gezel verhouding domineert. Aflevering van een goed opgeleide specialist die doeltreffend en doelmatig werkt en in staat is tot reflectie op eigen handelen, is een belangrijke maatschappelijke verantwoordelijkheid. Binnen deze opleiding kan niet ontkomen worden aan een zekere differentiatie. Het vak is te breed om op elk terrein in de front-

linie te staan. In het verleden binnen de Nederlandse Vereniging voor Pathologie ontplooiden initiatieven om binnen de vijfjarige opleiding tot specialist een laatste jaar te besteden aan verdieping op een specifiek vakgebied zijn helaas een stille dood gestorven. Deelspecialisatie is thans een persoonlijk initiatief van jonge pathologen die zich op een bepaald onderdeel van de pathologie willen toeleggen. Hiervoor staan tal van mogelijkheden ter beschikking, ook binnen onze afdeling. In de vorm van een éénjarig fellowship wordt belangstellenden de gelegenheid geboden zich te verdiepen in een deelgebied van de pathologie; op dit moment voor de hematopathologie en de hoofd-halspathologie..

Tenslotte speelt de klinische pathologie een rol bij het onderwijs aan basisartsen in opleiding voor andere specialismen. Ook hier is steeds het uitgangspunt dat kennis van structurele veranderingen leidt tot verdieping van inzicht in het ziekteproces en de hierdoor veroorzaakte klachten.

Op dit punt aangekomen wil ik nog enige woorden wijden aan een activiteit die meer dan welke andere ook onderwijskundige waarde heeft bij het blootleggen van het verband tussen afwijkende vorm en gestoorde functie. Het zal u niet verrassen dat ik het heb over de obductie, in de ogen van de buitenwereld nog altijd gezichtsbepalend voor ons vak. Meestal reageert een patholoog enigszins geïrriteerd als dit ter sprake komt, en benadrukt hij of zij met klem dat obducties een weliswaar noodzakelijk maar toch zeker niet overheersend onderdeel van het takenpakket vormen. Ik acht deze reactie onterecht. Obducties hoeven niet weggemoffeld te worden in een geografisch dan wel emotioneel hoekje en de patholoog die obducties doet, is geen zichzelf overleefd hebbend prehistorisch monster. Het onthullen van de in weefsels en organen

oratie

“Want ook al kan ‘t geschoolde oog bepalen
of elke cel zijn taken goed vervult,
het microscoop toont ons alleen maar kwalen.
‘t Geschonden mens-zijn wordt ons niet onthuld.”

(vrij herdicht naar William P. Cheshire, die in poëzievorm de kloof verwoordde tussen de ondervindelijke kennis van de Parkinson-patient en de beschouwelijke kennis over hersenkernen en neurotransmitters van de neuroloog)

verscholen informatie begon in het verleden met het bestuderen van het inwendige van de mens. De patholoog-anatoom is dan weliswaar patholoog geworden, maar deze overigens door mij zeer betreunde naamsverandering wist de anatomische wortels van ons vak niet uit. En ook al zijn we sindsdien met de onthullingen gevorderd tot op het niveau van cel, celorganel, en zelfs molecuul, al deze aanvullende informatie wordt pas zinvol als we kunnen zien wat deze betekent voor de individuele patiënt. De p53 mutatie geeft inzicht in het ontstaan van het hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom maar wat deze kanker doet met de patiënt wordt pas in zijn volle omvang zichtbaar aan de obductietafel.

Over obducties als kwaliteitsinstrument ter toetsing van medisch diagnostisch en therapeutisch handelen is en wordt veel geschreven, nog niet zo lang geleden ook uit ons eigen laboratorium. Dat laat ik nu rusten. Het gaat me hier om het onderstrepen van hun didactische betekenis. Obducties leren de student niet alleen het verschil tussen normale en ziekelijk veranderde organen (hiervoor zou ook een pottenverzameling kunnen dienen) maar vooral ook de betekenis van deze ziekelijke veranderingen in termen van leven en dood. Bijwonen van obducties zou een belangrijke plaats moeten innemen in een medisch curriculum als het Nijmeegse waarin niet het

verwerven van een encyclopedische kennis van ziekten maar de zorg voor de individuele mens in het centrum van de aandacht staat. Thans zijn de mogelijkheden hiertoe te beperkt. Het komt te vaak voor dat op de voor dit onderwijs ingeroosterde tijd geen lichaam voor obductie beschikbaar is. Toename van het aantal obducties is dus niet alleen uit oogpunt van een verantwoord kwaliteitsbeleid vereist. Ook het onderwijs stelt hierin zijn eisen. Als artsen in hun opleiding niet vertrouwd raken met de obductie als middel van onderzoek zullen ze de waarde ervan voor hun beroepsuitoefening ook niet beseffen. Dat dit manco zijn sporen trekt in de latere praktijkvoering behoeft geen nadere argumentatie. Vandaar mijn klemmende oproep aan de klinische collegae om hierin hun verantwoordelijkheden te nemen. In het begin van de vorige eeuw was het in de Amerikaanse universiteitsziekenhuizen niet ongebruikelijk om de kwaliteit van een afdeling af te meten aan het aantal vanuit die afdeling aangevraagde obducties. Misschien niet zo slecht om ook in ons ziekenhuis een dergelijke ‘key performance indicator’ in te voeren? En laten we wat dit betreft ook de huisarts niet vergeten. Uit onderzoek is gebleken dat indien organisatorische en financiële belemmeringen worden weggenomen de Nederlandse huisartsen zeer zeker bereid zijn om obductie op hun overleden patiënten aan te vragen.

Ik kom tot een afronding. Ik heb geprobeerd u inzicht te geven in de taken van de klinisch patholoog met als leidraad het verband tussen afwijkende vorm en verstoorde functie. Daarmee is niet alles gezegd. ■

Prof.dr. C.R. Leemans
Prof.dr. I. van der Waal

International Symposium on 'Salivary gland tumours: present concepts of diagnosis and management'

**Free University Medical Center, Amsterdam,
The Netherlands; December 1 and 2, 2005**

Op 1 en 2 december 2005 werd vanuit het VUmc een internationaal symposium over huidige inzichten in de diagnostiek en behandeling van speekselkliertumoren georganiseerd. Er waren ruim honderd deelnemers. In totaal waren veertien verschillende nationaliteiten vertegenwoordigd.

Prof.dr. A.M.R. Eckardt (Hannover) sprak over recente inzichten in de epidemiologie en etiologie van speekselkliertumoren. In verschillende landen lijkt sprake van een toename van het aantal speekselkliertumoren. Wat betreft de oorzaak van het ontstaan van speekselkliertumoren tast men nog grotendeels in het duister; wel lijkt radiotherapie een risicofactor.

Door dr. N.J.M. Freling (AMC-UvA, Amsterdam) werd ingegaan op de verschillende beeldvormende technieken die ter beschikking staan voor de diagnostiek van tumoren van met name de grote speekselklieren. MRI is de techniek van keuze. De betekenis van de verschillende beeldvormende technieken is ten aanzien van het onderscheidend vermogen tussen benigne en maligne tumoren beperkt, aangezien ruim 40% van de maligne tumoren goed begrensd is. Verder werd gewezen op de waarde van MRI bij het preoperatieve onderzoek bij patiënten met een recidief pleiomorf adenoom in de Glandula parotideaglandula.

Prof.dr. J.W. Eveson (Bristol) gaf een overzicht van de nieuwe WHO classificatie van de speekselkliertumoren. Er is ten opzichte van de vorige classificatie weer een geringe uitbreiding van het aantal tumortypen ontstaan, met name in de groep maligne tumoren. Zo is thans toegevoegd het clear cell carcinoom, waarvan de prognose relatief goed is. Het in het verleden als benigne beschouwde sialoblastoom wordt thans tot de maligne tumoren gerekend. In de discussie was er van de kant van de klinici de begrijpelijke vraag in hoeverre het steeds verder uitgesplitst zijn van de verschillende tumortypen klinische relevantie heeft.

Door Prof.dr. I. van der Waal (VUmc, Amsterdam) werden enkele valkuilen besproken, die zich bij de histopathologische diagnostiek van speekselkliertumoren of tumorachtige afwijkingen kunnen voordoen. Opgemerkt werd, dat het soms lastig is een speekselkliertumor goed te kunnen classificeren. Verder werd stilgestaan bij de betrekkelijk geringe waarde van histopathologische gradering van individuele maligne tumortypen, bij voorbeeld het adenoïd cysteus carcinoom.

Door Prof.dr. E. Bloemena (VUmc, Amsterdam) werd ingegaan op de betekenis van de aspiratiecytologie en ook op de daarbij voorkomende valkuilen. Er werd een zeer acceptabele nauwkeurigheid door haar gerapporteerd, met de kanttekening dat deze waarschijnlijk alleen in de grotere centra door ervaren pathologen kan worden bereikt.

Prof.dr. P.J. Bradley (Nottingham) ging op de tweede congresdag, die gewijd was aan de behandeling van speekselkliertumoren, in op de verschillende aspecten van chirurgie bij de benadering van zowel benigne als maligne tumoren in de Glandula parotidea. Bij behandeling van de benige tumoren is er een trend om steeds beperkter resecties uit te voeren, maar tijdens het symposium werd benadrukt dat dat alleen maar verantwoord is in ervaren handen en dat ingrepen zoals enucleatie en extracapsulaire dissecties ontraden dienen te worden. In het algemeen werd gesteld, dat tenminste twee tot drie operaties per maand minimaal vereist zijn voor het opbouwen van enige ervaring met parotischirurgie.

Door professor M. McGurk (Londen) werd ingegaan op de diagnostiek en

congresverslag

chirurgische behandeling van zwellingen in de Glandula submandibularis. Aandacht werd gevraagd voor het grote belang van een zo zeker mogelijk preoperatieve diagnose met behulp van aspiratiecytologie of biopsie, omdat in de eerste plaats in de Glandula submandibularis, meer dan in de parotis, het aandeel van reactieve laesies groot is (60-70% van alle zwellingen) en ten tweede een groot deel van de zwellingen ter plaatse van de Glandula submandibularis niet primair van speekselklierorigine zijn en in de derde plaats omdat in geval van een neoplastische laesie de preoperatieve diagnose van invloed is op het beleid ten aanzien van de hals.

Door prof.dr. C.R. Leemans (VUmc, Amsterdam) werd aandacht besteed aan de behandeling van parafaryngeale speekselkliertumoren. Het merendeel daarvan is benigne.

Speekselkliertumoren in deze loge ontstaan vanuit de diepe kwab van de Glandula parotidea of vanuit de kleine speekselklieren. Het pleiomorf adenoom is het meest voorkomende benigne type en het mucoepidermoïd carcinoom het meest voorkomende maligne type. Chirurgische benadering vindt meestal plaats vanuit de hals met of zonder mandibulotomie. Transorale benadering is over het algemeen niet verantwoord.

Prof.dr. J.A. Langendijk (UMCG) ging in zijn voordracht in op de verschillende nieuwe ontwikkelingen in de radiotherapie, zoals de IMRT en de protonenbestraling. Hij stond nader stil bij de met bestraling in dit gebied gepaard gaande morbiditeit, met name gehoorverlies en het ontstaan van een droge mond. Het blijkt mogelijk met behulp van IMRT de dosis op het binnen- en middenoor zodanig te verlagen, dat kans op gehoorverlies aanzienlijk wordt vermindert. Door bij de bestraling de contralaterale Glandula parotidea en Glandula submandibularis te sparen, kan een

aanzienlijke reductie in morbiditeit van een droge mond worden bereikt. Ook nieuwere technieken, zoals protonen en zware ionen kwamen aan bod.

Uit de voordracht van dr. J. Buter (VUmc, Amsterdam) over de vraag of er een rol is voor de medische oncoloog bij de behandeling van maligne speekselkliertumoren bleek, dat de mogelijkheden daartoe beperkt zijn. Zo is onlangs opnieuw uit een EORTC studie gebleken, dat ook gemcitabine bij het adenoid cysteus carcinoom niet werkzaam is. Wel lijkt er bij sommige tumortypen, bij voorbeeld het 'salivary duct' carcinoom, een plaats te zijn voor adjuvante therapie maar dan alleen wanneer sprake is van progressieve tumorontwikkeling. Het zoeken is nog immer naar een werkzaam middel en mogelijk in de toekomst zal blijken dat de EGFR/tyrosine kinase-remmers van nut zijn.

Door dr. R. de Bree (VUmc, Amsterdam) werd ingegaan op de verschillende aspecten van behandeling van het syndroom van Frey. Uitvoerig werd stilgestaan bij resultaten van intracutane injecties met botulinetoxine A. Het effect is echter kortdurend (ruim een half jaar). De injecties worden relatief als weinig belastend ervaren en kunnen gemakkelijk worden herhaald. Bovendien heeft elke herbehandeling een aanvullend effect op de eerder behandelingen: symptomen en aangedane huidoppervlakte verminderen en interval tussen behandeling neemt toe.

Het symposium werd afgesloten door een brede discussie, waarin eigenlijk alle in de twee congresdagen besproken onderwerpen nog eens van verschillende kanten vanuit het gehoor en vanuit de sprekerstafel aan de orde werden gesteld.

Zonder uitzondering waren de deelnemer enthousiast over de organisatie en het geboden programma. ■

EORTC head and neck cancer group meeting

Brussels, March 15-16, 2005

Prof.dr. J.B. Vermorken, Antwerpen

List of participants

Belgium: Allgeier A (Brussels), Andry G (Brussels), Awada A (Brussels), Bogaerts J (Brussels), Castro G (Brussels), Clement P (Leuven), Gregoire V (Brussels), Hamoir M (Brussels), Lacombe D (Brussels), Lalami Y (Brussels), Lawson G (Yvoir), Luce SL (Brussels), Machiels JP (Brussels), Nguyen TH (Brussels), Nuyts S (Leuven), Rottey S (Gent), Spirlet C (Brussels), Van Gestel D (Antwerp), Vermorken JB (Edegem)

The Netherlands: Buter J (Amsterdam), Doornaert PAH (Amsterdam), Hoekstra OS (Amsterdam), Langendijk JA (Groningen), Leemans CR (Amsterdam), Planting ASTh (Rotterdam), Poorter RL (Tilburg), Tesselaar MET (Leiden), Van Herpen C (Nijmegen), Verhoef CG (Arnhem)

Italy: Licitra L (Milan), Nenna C (Cuneo), Ruggeri E (Rome), Scandolaro L (Como), Valli MC (Como)

France: Bolla MB (Grenoble), Ceruse P (Lyon), Digue L (Marseille), Dolivet G (Nancy), Horiot JC (Dijon), Lefebvre JL (Lille), Rolland F (Nantes)

Switzerland: Bernier J (Bellinzona), Bron L (Lausanne), Stoeckli S (Zürich), Riesterer OR (Zürich), Richeni AR (Bellinzona)

United Kingdom: Brammer C (Wolverhampton), Di Palma S (Guilford), Morgan DAL (Nottingham), Robertson AG (Glasgow), Scene CD (Ipswich), Sen MS (Leeds), Sloan P (Sloan), Velikova G (Leeds)

Serbia: Jelic S (Belgrade)

Hungary: Remenar E (Budapest)

Germany: Boehmer OB (Berlin), Budach W (Dusseldorf), Singer S (Leipzig), Von Broen (Ladenburg), Werner JAW (Marburg)

Israel: Kuten A (Haifa)

Austria: Gerber GE (Vienna)

United States: Chaplin D (Waltham), Driscoll (Waltham), Young S (Waltham)

Slovenia: Jancar B (Ljubljana)

Denmark: Specht L (Copenhagen)

Apologies

Armand JP, Bensadoun RJ, Bourhis J, Braakhuis BJM, Caponigro F, Chevalier, De Boer JP, Degardin M, De Mulder PHM, Loreggian L, Plantanida R, Ross G, Schornagel J, Weynans B,

Report of the meeting

1.0 Introduction

This was the second time the meeting was held in Brussels within the context of EGAM and proved to be very successful in terms of attendance and interaction with colleagues, who normally not always attend our meetings.

The steering committee (chaired by J Bernier) met on March 15 in the Institut Jules Bordet. The following points were discussed:

- Information delivered at the EORTC chairmen- executive committee meeting related to the 'cleaning process' which will be based on the results of recruitment of 2002-2004, i.e. institutions that have entered less than 15 patients across all EORTC groups during the last 3 years will not be invited to participate to new studies to be activated in 2005. The reason for this is the fact that the bulk of patients entered in EORTC trials are coming only from a limited number of institutions. Institutions that are in danger for further participation in 2006 will be informed on their position to offer them the opportunity to change the situation over 2005. The plan is to install an annual review and to inform the respective chairmen of the different groups about it.
- Future applications for membership to EORTC will be done centrally via a Membership Committee. After screening and collection of relevant information for assessing the membership, the new member will be proposed to the applicable group chair.
- The process of selecting trials to be run within EORTC has tightened and will be more competitive. Three categories of trials with different ratings were identified. All clinical trial groups are supposed to aim at having at least one trial in category 1 prior to considering trials in other

categories. With category 1 is meant randomized phase III trials aiming at answering a question which directly contribute to define new standards of care as well as randomized phase III trials with a translation research component. It was realized that some trials which are considered of major importance could not easily obtain research funding or no funding at all. The Board of the EORTC is trying to get funding outside EORTC for these types of trials. It was felt that was a need to create a funding mechanism for that purpose (Academic Research Fund)

- Cooperation with other groups (e.g. the Radiotherapy Group) is strongly recommended as well focusing on rare tumors with intergroup cooperation.
- Overall, the financial situation of the EORTC has improved after strong actions have been taken in the recent past.
- The activities of the different subcommittees were discussed. So far, there are no successors to the postoperative trial in high risk locally advanced disease patients (Bernier trial) and in the unresectable locally advanced disease population (Vermorken trial). Intensive discussions are ongoing with different organizations to reach this goal
- Protocol 24021 (Sentinel node biopsy in the management of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma) had only got a good rating from the PRC (not outstanding or excellent) and therefore the Board decided not to approve this protocol. In the same context the letter from Dr. McGurk was discussed. It was decided that the trial could run outside the EORTC by the European Collaborative Sentinel Node Group and that individual centers of the EORTC can be asked to participate.

2.0 Business meeting

The active members were informed

about the different topics mentioned above, as discussed during the Steering Committee. In addition the subcommittee chairmen gave a short statement on their views for the future. For the surgical subcommittee this meant a further focus on biological markers and projects on PET and PET/CT; the pathology subcommittee, much linked to the surgery subcommittee, will focus on molecular markers, immune response and larynx preservation trials; the chemotherapy subcommittee recognized the strong competition with pharmaceutical industry driven projects outside the EORTC, but at the same time will make use of the track record the group has in the different research areas and will try to convince the different companies to make use of that; the radiotherapy subcommittee recognized the importance to increase collaboration with the other disciplines and the radiotherapy group. All the subcommittees recognized that working during the meetings twice a year is not sufficient. More meetings of these subcommittees are necessary, either face to face or by telephone conferences.

3.0 Scientific presentations

- a) Dr. Ingo-Maria von Broen from the Heidelberg Pharma GmbH discussed the potential role of HDP 990006 (Fosfluridine tidoxil). The drug is not considered a 5-FU prodrug, but enters the system at the FURdMP site. 5FU and Furd are not seen. The drug is pharmacologically inert, has no or insignificant first pass effect, does not show cleavage in the serum, has little distribution in the bone marrow, has a long half-life, a good tolerability and a good oral bioavailability. 5-FURdMP is released by a one step enzymatic reaction intracellularly. It will start phase II study in colorectal cancer.
- b) Prof. Hans Langendijk gave a presentation about risk factor analysis in the postoperative setting

in HNC. He first showed the data of the VUmc retrospective study. In that analysis 3 different groups could be identified, with locoregional control rates of 92% (class I: free surgical margins and no ECS), 78% (class II: T1, T2 and T4 tumors with close or positive surgical margins, one positive lymph node with ECS) and 58% (class III: T3 tumors with close or positive margins, multiple lymph node metastases with ECS, N3 neck), respectively. This VUmc Recursive partitioning analysis (RPA) was validated on the EORTC 22931 database. The RPA classification scheme proved to be quite reliable in terms of overall survival and time to metastases, but was not significant for time to local progression. The latter observation did suggest the use a pathology review and suggested the possibility that the use of chemotherapy (as in EORTC 22931) might have an influence on the association between RPA and time to local progression.

- c) Prof. Patrick Flamant (chief of the Department of Nuclear Medicine at J Bordet, Brussels) gave a nice overview on the indications for PET scanning in head and neck oncology. He mentioned its strength in that it has a high sensitivity for macroscopic lymph node invasion, a high regional specificity, and its importance for the detection of distant metastases and second primaries. It has a low sensitivity for detection of lymph node involvement in the N0 neck, may be useful for use in patients with tumors of unknown origin (20-30% detection of primary), but one should be on the alert for granulomatous infections. PET scans should not be used earlier than 4-6 weeks after radiotherapy or chemoradiation.
- d) Fred Driscoll (President and Chief Executive Officer of Oxigene) gave a short introduction on the Oxigene company and its main products. David Chaplin (Chief Scientific

Officer and Head of Research and Development at Oxigene) gave a nice overview of the potential role of combretastatin (CA4P), their first vascular targeting agent in clinical use. Phase I trials have been completed and combination trials with chemotherapy and radiotherapy are ongoing. Interest on studies in head and neck cancer from both sites (Oxigene and the HN group) came forward in further discussions.

- e) Jean-Louis Lefebvre, Jan Vermorken and Jacques Bernier gave respectively the following updates:
 1. Organ preservation trials in the EORTC HNG
 2. Neoadjuvant chemotherapy in nonresectable HNC: a new paradigm
 3. Joint analysis of the RTOG Intergroup and EORTC 22931

4.0 General Assembly (Subcommittee reports):

Surgery:

- 1) The committee will take the margin analysis, which will lead to a proposal to the group.
- 2) A two-page outline will be made for the N2+ neck (Hamoir/Andry).
- 3) The sentinel node project as an EORTC activity has to be stopped for reasons explained earlier.

Radiotherapy:

- 1) Simple designs for high and very high risk patients in postoperative setting were presented, in which a EGFR blocking agent was added to standard chemoradiation.
- 2) Another proposal was made for patients with primary resectable disease who receive conventional fractionation or accelerated fractionation schedules with or without an EGFR blocking agent (for larynx and hypopharynx only conventional fractionation).

Chemotherapy:

- 1) For primary treatment TPF followed by chemoradiation ± cetuximab

congresverslag

(Advertentie)

(Erbix).

- 2) AMG 706 in recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma.
- 3) Paclitaxel/carboplatin ± combretastatin in recurrent/metastatic SCCN.

5.0 Next meeting

The next meeting will be held in Amsterdam at the VUmc (you received a first announcement already a month ago with details about the hotels) on September 16 and 17, 2005 ■

Referenties:

- 1 Saltz et al, *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208
- 2 Reynolds et al, *Drugs* 2004; 64(1): 109-118
- 3 Cunningham et al, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; abstract 1012 (NEJM 22nd July in press)
- 4 Lenz et al, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; abstract 3510
- 5 Tabernero et al, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; abstract 3512

Verkorte IB-tekst Erbitux 2 mg/ml

Samenstelling en farmaceutische vorm: 1 ml oplossing voor infusie bevat 2 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam.

Indicatie: behandeling, in combinatie met irinotecan, van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie, na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan.

Contra-indicaties: patiënten met bekende ernstige overgevoelighedsreacties op cetuximab.

Waarschuwingen: Overgevoelighedsreacties: Is de patiënt een milde of matige overgevoelighedsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoelighedsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoelighedsreactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedbehandeling noodzakelijk maken. Dyspneu kan voorkomen in direct tijdsverband met de infusie met cetuximab als onderdeel van een overgevoelighedsreactie, maar is ook gemeld na enige weken van behandeling, mogelijk gerelateerd aan de onderliggende aandoening. Patiënten op hoge leeftijd, verminderde mate van levensverrichting en onderliggende pulmonaire aandoeningen lopen mogelijk een verhoogd risico van dyspneu, welke ernstig en/of langdurig kan zijn. Er zijn individuele gevallen van interstitiële longaandoeningen met een onbekend causaal verband tot cetuximab gemeld. Huidreacties: Als een patiënt ernstige huidreacties ervaart, moet de behandeling met cetuximab onderbroken worden. Als de ernstige huidreactie zich voor het eerst voordoet, kan de behandeling zonder doseringsverandering worden hervat. Indien ernstige huidreacties voor de tweede en derde keer optreden, moet de behandeling met cetuximab opnieuw onderbroken worden. Als zich ernstige huidreacties voor de vierde keer voordoen of niet afnemen tot graad 2 tijdens de onderbreking van de behandeling, is permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab vereist. Speciale populaties:

Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht. Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met één of meer van de volgende laboratoriumparameters: hemoglobine < 9 g/dl, leukocyten < 3000/mm³, absoluut aantal neutrofielen < 1500/mm³, bloedplaatjes < 100000/mm³.

De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Interacties: Er is geen bewijs dat het veiligheidsprofiel van cetuximab beïnvloed wordt door irinotecan of vice versa.

Zwangerschap en borstvoeding: Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk.

Rijvaardigheid: Niet rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden.

Belangrijkste bijwerkingen: overgevoelighedsreacties (snel opkomende obstructie van de luchtwegen: bronchospasmen, stridor, heesheid, moeilijk spreken); urticaria en/of hypotensie, oogaandoeningen (conjunctivitis), dyspneu, huidreacties (met name acné-achtige uitslag). Mogelijk hypomagnesiëmie.

Dosering: Erbitux moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine ontvangen. Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De initiële dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. De volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m². Normaal gezien wordt dezelfde dosis irinotecan gebruikt als die bij de laatste cyclus van het voorgaande regime met irinotecan gebruikt werd.

Overige informatie: Injectieflacon met 50 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EU/1/04/281/001, laatste aanpassing 13-09-2005. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 8198, 1005 AD AMSTERDAM.

ERBITUXTM
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

IFHNOS 2006

Van 27 juni tot 1 juli 2006 zal in Praag het 3de Wereld Congres van de International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (IFHNOS) worden gehouden.

De IFHNOS is in 1986 opgericht om communicatiekanalen te vormen langs welke informatie kan worden uitgewisseld en om kennis te vergroten. Verder om nieuwe richtingen in te slaan in diagnose, behandeling en hestel van patiënten met hoofd-halskanker.

Er zijn nu 25 hoofd-halsorganisaties lid uit elk werelddeel. Vanuit Nederland is de Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren (NWHHT) lid. De eerste congressen waren in Bombay, India (1997) en Rio de Janeiro, Brazilië (2002).

Het Praagse congres belooft opnieuw een versterking van de internationale kameraadschap te gaan worden en Praag is, zoals bekend, een prachtige stad met veel cultuurhistorische waarde. Hier werkten eens Mozart, Smetana, Dvořák, Neruda, Kafka, Seifert en Kundera. Bij iedereen die actief is in de Nederlandse Hoofd-halswereld wordt dit congres van harte aanbevolen

www.ifhnos2006.cz

Najaarsvergaderingen 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, 207e vergadering, Nieuwegein, 17 en 18 november 2005

Voorspellende factoren in ototoxiciteit bij intensieve cisplatinum chemoradiatie(RADPLAT i.a.)

*C.L. Zuur, Y.J. Simis, A.A. Hart, C.R. Rasch, W.A. Dreschler, A.J.M. Balm
(Amsterdam - NKI/AvL, AMC)*

Doel. Een prospectieve analyse van gehoordrempelwaarden, zoals die werden gemeten voor, tijdens en na intra-arteriele cisplatinum-chemoradiatie (RADPLAT i.a.)

Patiënten en Methode. Van 1997 tot en met 2003 ontvingen 149 patiënten, (mediane leeftijd 54 jaar), intra-arterieel een hoge dosis cisplatinum (4 infusies, 150 mg/m², week 1-4) met systemische 'rescue' door natriumthiosulfaat en radiotherapie (dagelijks, week 1-7) voor een inoperabel plaveiselcelcarcinoom. Uitkomstmaten waren de veranderingen in been- (BC) en luchtgeleiding (AC) op afzonderlijke frequenties en op verschillende frequentiecombinaties (PTA's). Een multivariante analyse werd verricht.

Resultaten. De gemiddelde cumulatieve dosis cisplatinum leidt tot 21% en 34% gehoorverslechtering op PTA BC 1-2-4 kHz en PTA AC 8-10-12.5 kHz, terwijl de gemiddelde cumulatieve dosis radiotherapie leidt tot 13% gehoordrempel verslechtering op PTA BC 0.5-1-2 kHz ($p < 0.0001$). Leeftijd, geslacht, uitgangsaudiogram PTA 1-2-4 kHz en PTA 8-10-12.5 kHz, cumulatieve dosis cisplatinum, cumulatieve dosis radiotherapie, en subjectieve slechthorendheid of tinnitus vóór therapie werden als voorspellende factoren samengenomen in een formule om het

gehoorverlies door therapie te berekenen.

Conclusies. Het is mogelijk om per oor en op voorhand de gehoordrempel in het spraakgebied na intensieve cisplatinum-chemoradiatie te voorspellen. ■

congresverslag

De huisarts en palliatieve zorg van hoofd-halsoncologische patiënten

*Q.C.P. Ledeboer, L.A. van der Velden,
M.F. de Boer, L. Feenstra, J.F.A. Pruyn
(Rotterdam)*

Doel. Een recente review toont aan dat er weinig aandacht is voor de palliatieve zorg van hoofd-halskankerpatiënten. In het Erasmus MC is een *Kenniscentrum Palliatieve Zorg Hoofd-HalsOncologie* opgericht met aandacht voor patiëntenzorg, consultatie en onderzoek. De resultaten van een onderzoek verricht bij huisartsen zullen worden gepresenteerd.

Materiaal en Methode. De aangeschreven huisartsen hadden een patiënt met een hoofd-halstumor in hun praktijk, die was gediagnosticeerd en behandeld in het Erasmus MC. De patiënt was overleden tussen januari en

juli 2004. Totaal werden 55 huisartsen geïnccludeerd. Hen werd gevraagd een vragenlijst in te vullen over de zorg voor hun patiënt, communicatie tussen eerste en tweede lijn en activiteiten van zowel de huisarts als het ziekenhuis.

Resultaten. De respons was 75%. De gemiddelde duur van de palliatieve fase was 4 maanden. De huisartsen waren van mening dat symptoomcontrole onvoldoende was en dat psychosociale begeleiding en informatie vanuit het Erasmus MC verbetering behoeft. Tevens ervoeren zij hiaten in hun kennis op gebied van de specifieke hoofd-halsoncologische palliatieve zorg.

Conclusie. De resultaten van dit onderzoek sluiten aan bij de doelstellingen van het Kenniscentrum, namelijk het verbeteren van de symptoomcontrole op het somatische en psychosociale vlak en het geven van consultatie aan eerste en tweede lijn. ■

De Spraak-Handicap-Index: beter inzicht in de spraakklachten van de patiënt

*R.N.P.M. Rinkel, I.M. Verdonck-de Leeuw,
E.J.F. van Reij, C.R. Leemans
(Amsterdam - VUmc)*

Doel. Ontwikkeling en validatie van de Spraak-Handicap-Index (SHI) vragenlijst voor patiënten met een maligniteit in mond- of keelholte.

Methode. Een vragenlijst (30 items) is opgesteld ter zelfevaluatie van spraakklachten in het dagelijks leven (maximum SHI 120). Patiënten na behandeling voor een carcinoom van de tong, mondholte, oro- of hypofarynx (n=92) en willekeurige personen uit de normale populatie (n=110) vulden de SHI en EORTC H&N35 kwaliteit-van-leven-vragenlijst in.

Resultaten. SHI had een hoge betrouwbaarheid, met een hoge interne consistentie en test-reteststabiliteit. De

correlatie tussen SHI en de H&N35 spraakspecifieke subschaal was .67. De SHI differentieerde patiënten (gemiddeld 21) goed van gezonden (gemiddeld 2). Binnen de patiëntengroep beoordeelde 45% zijn spraak als goed (versus 98% in de controlegroep). Tumorstadium en lokalisatie bleken de SHI te beïnvloeden. Een normaalwaarde van 6 punten op de SHI werd berekend om patiënten met spraakproblemen te identificeren.

Conclusie. Spraakproblemen in het dagelijks leven zijn aanwezig bij ongeveer de helft van het aantal patiënten dat behandeld is voor een maligniteit in de mond- of keelholte. De SHI is een

betrouwbare en valide vragenlijst voor de inventarisatie van spraakklachten en lijkt beter inzicht in de aard van de klachten dan bestaande instrumenten te geven. ■

congresverslag

Frontloading systeem voor de Groningen-stemprothese

*L.Q.Schwandt, R. van Weissenbruch,
F.W.J. Albers, B.F.A.M. van der Laan
(Groningen)*

Doel. Het ontwikkelen van een nieuwe methode om de Groningen-stemprothese te verwisselen. Deze methode moet patiëntvriendelijk en gemakkelijk in gebruik zijn in vergelijking met de oude retrograde plaatsingstechniek.

Materiaal en methoden. Het Groningen-frontloadingsysteem is ontwikkeld voor de Groningen Low Resistance en Groningen Ultra Low Resistance-stemprothese. Met het frontloadingsysteem is anterograde plaatsing van de Groningen-stemprothese mogelijk naast de originele retrograde techniek met voerdraad. De nieuwe techniek moet voor zowel arts

als patiënt een vooruitgang betekenen. Belangrijk hierbij zijn de non-invasieve plaatsingstechniek en een minimale rek van de tracheoesofageale fistel, minimaal, door de beschermende applicator. Hierdoor is de kans op weefsel schade of kans op dislocatie van de prothese klein.

Conclusie. Het Groningen-frontloadingsysteem maakt een toename van het gebruik van de Groningen-stemprothese mogelijk. De voordelen van deze frontloadingstechniek zijn een non-invasieve plaatsingsmethode, minimale schade aan de tracheoesofageale fistel en meer gebruikersvriendelijkheid zowel

voor de arts als voor de patiënt. Daarnaast kan deze nieuwe techniek zorgen voor een aanzienlijke kostenreductie dankzij de lage kosten voor de Groningen-stemprothese vergeleken met andere stemprothesen. ■

Aberrant verloop van arteria radialis bij het winnen van een vrije onderarmlap

*W.J.M. Videler, P.J.F.M. Lohuis,
A.J.M. Balm, L.E. Smeele
(Amsterdam - NKI/AvL, AMC)*

Doel. Presentatie en illustratie van een zeldzaam aberrant verloop van de arteria radialis, ontdekt tijdens het vrijprepareren van een vrije onderarmlap (Free Radial Forearm Flap, FRFF).

Achtergrond. De FRFF is het werkpaard voor de reconstructie van kleine tot middelgrote defecten na ablatieve hoofd-halschirurgie. De arteria radialis, die de huid van de FRFF met kleine perforatoren van bloed voorziet, heeft in tegenstelling tot het veneuze systeem van de onderarm een vrijwel constant verloop.

Case report. Het betreft een 79-jarige man met een T3N0 tongcarcinoom, die een commandoprocedure en recon-

structie met een vrije onderarmlap onderging. Ondanks een normale preoperatieve Doppler en Allen-test werd bij deze patiënt, tijdens het vrijprepareren van de lap, een afwijkend verloop van de arteria radialis vastgesteld, die in de poster wordt beschreven.

Conclusie. Ondanks een normale Doppler en Allen-test moet de mogelijkheid van een aberrant verloop van de arteria radialis altijd onder ogen worden gezien. ■

congresverslag

*S.J. Smeets, B.J.M. Braakhuis,
P.J.F. Snijders, B. Ylstra,
C.R. Leemans, R.H. Brakenhoff
(Amsterdam - VUmc)*

DNA-kopienummerversveranderingen in het genoom van hoofd-halsplaveiselcelcarcinomen met en zonder biologisch actief humaan papillomavirus

Doel. Wij poneren de hypothese dat hoofd-halsplaveiselcelcarcinomen (HHPCC) op twee verschillende manieren ontstaan: één door humaan papillomavirus 16 (HPV16), en één door omgevingscarcinogenen (tabak en alcohol). Om de belangrijkste genetische gebeurtenissen van beide ontstaanswijzen te weten te komen, hebben we het genoom van HHPCC met en zonder HPV16 zeer gedetailleerd onderzocht en onderling vergeleken.

Materiaal en methode. Twaalf HHPCC's met en 12 zonder HPV werden onderzocht met hoge resolutie

'micro-array comparative genomic hybridization'. Hierbij wordt met een 1Megabase resolutie DNA-kopienummerversveranderingen in het genoom in kaart gebracht.

Resultaten. Vier gebieden vertoonden veranderingen in HPV-negatieve tumoren, maar niet in de andere groep: verlies van gedeelte van de chromosomen 3, 5 en 9, en toename van de regio 11q. HPV-negatieve tumoren vertoonden ook chromosoom verlies op 18q, terwijl dit gebied juist een chromosoomtoename liet zien in de HPV-positieve groep. Zeven gebieden vertoonden veelvuldig veranderingen in

beide groepen.

Conclusie. Onze resultaten laten zien dat het genetisch patroon van HHPCC's die door HPV16 ontstaan zijn verschilt van dat van HHPCC's die door omgevingscarcinogenen ontstaan zijn. Wij nemen aan dat dit veranderingen zijn die vroeg in de carcinogenese plaatsvinden. De gemeenschappelijke veranderingen zijn waarschijnlijk cruciaal in de latere fasen van de carcinogenese. ■

*I.M. Verdonck-de Leeuw, M. van der Linden,
S.E.J. Eerenstein, R. de Bree, C.R. Leemans
(Amsterdam - VUmc)*

Psychologische 'distress' bij patiënten met hoofd-halskanker en hun partners

Doel. Vaststellen van psychologische 'distress' van patiënten met hoofd-halskanker en hun partners.

Materiaal en methode. 45 patiënt-partner paren vulden de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in. Determinanten omvatten voor patiënten en partners: leeftijd, sekse, comorbiditeit, 'coping'; voor patiënten: tumorstadium en plaats, pijn, spraak/slikproblemen, sociale contacten (EORTC H&N35); voor partners: kwaliteit van leven (SF36) en de belasting van mantelzorg (CRA).

Resultaten. De gemiddelde HADS score van patiënten en partners was 9.7 en 9.3, beide significant hoger dan

de Nederlandse normpopulatie (gemiddeld 7.6). Een klinische score van 'distress' werd gevonden in 26% van de patiënten en 19% van de partners. 'Distress' bij patiënten bleek gerelateerd aan comorbiditeit, spraak- en slikproblemen, minder sociale contacten, een passieve 'coping' stijl en non-expressie van emoties. Bij partners was 'distress' gerelateerd aan een passieve 'coping' stijl, minder vitaliteit, sociaal- en rolfunctioneren en mentale gezondheid. Er werden geen significante effecten gevonden voor leeftijd, sekse, tumorstadium of plaats, of belasting van mantelzorg.

Conclusie. Psychologische 'distress' is

vaak aanwezig bij patiënten met hoofd-halskanker en hun partners.

Routinematig screenen van 'distress' wordt aanbevolen, gevolgd door doelmatige interventie indien nodig. ■

congresverslag

Resultaten van Foscan® gereguleerde fotodynamische therapie bij de behandeling van tweede primaire hoofd-halstumoren

M.P. Copper, I.B. Tan, M. Triesscheijn,
F.A. Stewart
(Amsterdam - NKI/AvL, AMC)

Doel. Het ontstaan van tweede primaire tumoren bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom is een bekend fenomeen. Curatieve behandeling van deze carcinomen met chirurgie of radiotherapie leidt vaak tot aanzienlijke mutilatie en is soms zelfs onmogelijk. Fotodynamische therapie is een bewezen effectieve behandelingsmodaliteit voor bepaalde maligne tumoren, waaronder de kleine plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied. In deze studie werden de resultaten geanalyseerd van Foscan® gereguleerde fotodynamische therapie bij meerdere primaire hoofd-halscarcinomen.

Patiënten en methode. Zevenentwintig patiënten met in totaal 42 meerdere primaire plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx of mondholte werden behandeld met Foscan® gereguleerde fotodynamische therapie.

Resultaten. Bij 28 van de 42 tumoren (67%) werd een complete remissie bereikt. De resultaten van stadium I tumoren waren beter dan die van stadium II/III tumoren (85% versus 37% complete remissie). In geen van de gecureerde patiënten was sprake van enig 'post-operatief' functioneel of cosmetisch gebrek. Vijftien patiënten (56%) ontwikkelden wederom een

nieuwe tumor na curatie van hun tweede primaire tumor.

Conclusie. De resultaten zijn minder goed dan bij de behandeling van primaire hoofd-halscarcinomen maar zijn toch hoopgevend in deze moeilijke patiëntenpopulatie. Met name de goede genezingskansen van stadium I tumoren bevestigen de noodzaak van minutieuze poliklinische controles bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom. ■

Fotodynamische therapie voor lokaal persisterende en/of recidiverende nasofarynxcarcinomen; de ontwikkeling van een lichtapplicator

H.J. Nyst, R.L.P. van Veen, R. Peters,
H.J.C.M. Sterenborg, F. A. Stewart, I.B. Tan
(Amsterdam - NKI/AVL, AMC, Rotterdam)

Doel. Fotodynamische therapie (PDT) kan een effectieve behandelingsmethode zijn voor lokaal persisterende en/of recidiverende nasofarynxcarcinomen waarbij het noodzakelijk is dat er een homogene lichtverdeling wordt toegediend over het nasofarynxoppervlak.

Materiaal en methode. Een lichtapplicator (Figuur1) is ontwikkeld voor de afgifte van licht en die tevens het weefsel afschermt dat niet beschadigd mag raken. Experimentele metingen zijn verricht in een fantoom en in 5 gezonde vrijwilligers. De lichtdosis tijdens de belichting is gemeten met fibers die opgeschoven worden via de applicator of de mond.

Resultaten. Een reproduceerbare lichtdosis met een acceptabele mate van homogeniteit in de nasofarynx werd bereikt. De lichtdosis in de nasofarynx varieerde van 290 tot 610 mW/ cm² en de lichtdosis op de kritische gebieden, zoals het palatum molle en orofarynx, varieerde van 0.1 tot 3.75 mW/ cm² (Output power laser 100 mW per cm diffuserlengte).

Conclusies. PDT voor nasofarynxcarcinomen lijkt praktisch mogelijk met behulp van een nieuwe lichtapplicator. ■



*Figuur 1:
Lichtapplicator met lineaire diffuser waardoor een reproduceerbare lichtdosis met een acceptabele mate van homogeniteit in de nasofarynx wordt afgegeven. Het palatum molle wordt afgeschermd door de zwarte flap.*

congresverslag

*H.A.M. Marres, J. Honings, A. Verhagen,
J. van Dijk, E. van der Heijden
(Nijmegen)*

Incidentie en behandeling van tracheacarcinomen

Doel. Het verkrijgen van inzicht in incidentie, karakteristieken en overleving van patiënten met een tracheacarcinoom.

Methoden. De data van alle patiënten met een tracheacarcinoom uit de database van de Nederlandse Kanker Registratie in de periode 1989-2002 werden verzameld en geanalyseerd in een retrospectief onderzoek.

Resultaten. De jaarlijkse incidentie was 0,142 per 100.000 inwoners. De gemiddelde leeftijd op het moment van diagnose was 64,3 jaar. In 72% bleek het om mannen te gaan. In 52,9% was sprake van een plaveiselcelcarcinoom,

in 7,1% bleek het een adenoïd-cystisch carcinoom te betreffen. Vierendertig patiënten (11,6%) ondergingen een resectie, 156 patiënten (53,1%) werden primair bestraald. De gemiddelde overleving van alle 293 patiënten was 28 maanden (mediaan 10 maanden), resulterend in een 1-jaars overall survival van 43%, een 5-jaars overleving van 15% en een 10-jaars overleving van 6%. Indien patiënten een resectie hadden ondergaan was de 5-jaars en 10-jaars overleving respectievelijk 51% en 33%.

Conclusies. De prognose van patiënten met een maligniteit van de trachea is

doorgaans slecht. Een chirurgische behandeling kan leiden tot een betere overleving. Centralisatie van de behandeling, naast de ontwikkeling van een minder passieve houding ten aanzien van deze behandeling, kan een positief effect op de overleving hebben. ■

*L.Q. Schwandt, R. van Weissenbruch,
F.W.J. Albers, B.F.A.M. van der Laan
(Groningen)*

Een nieuwe methode voor het plaatsen van tracheoesofageale shuntprothesen: het Groningen-Frontloadingsysteem

Doel. Frequentie wisselingen van stemprothesen hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de gelaryngectomeerde patiënt. Het doel van deze studie is om de nieuwe frontloadingstechniek voor de Groningen-stemprothese te valideren.

Materiaal en Methoden. 22 patiënten kregen een Groningen Ultra Low Resistance stemprothese met behulp van het frontloadingsysteem. De levensduur van deze stemprothesen werden per patiënt vergeleken met de levensduur van de voorgaande Provox®2 prothesen. Aan de hand van gestructureerde vragenlijsten werd de mening van de arts en de patiënt over

het frontloadingsysteem geregistreerd.

Resultaten. Zowel de artsen als de patiënten waren tevreden over het gebruik van het Groningen-Frontloadingsysteem en gaven de voorkeur aan dit systeem boven het Provox®2 systeem. De levensduur van de Groningen Ultra Low Resistance stemprothese bleek significant langer te zijn dan de levensduur van de Provox®2 ($p < 0.01$).

Conclusie. Het Groningen-frontloadingsysteem is een adequaat systeem voor het vervangen van stemprothesen. Door de langere levensduur van de Groningen-stemprothese kan het aantal wisselingen per patiënt fors worden

teruggebracht. Dit zal de kwaliteit van leven van de gelaryngectomeerde patiënt positief beïnvloeden en de kosten van de spraakrehabilitatie kunnen terugdringen. ■

PTTG induces genomic instability in thyroid cancer

*D.S. Kim, J.A. Franklyn,
J.C. Watkinson, C.J. McCabe
(Birmingham, UK)*

Background & Aim. Cancer reflects the progressive accumulation of genetic alterations and subsequent genetic instability (GI) of cells. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) is a mitotic checkpoint protein and is highly expressed in cancers and over-expression of PTTG induces aneuploidy in vitro. Using fluorescent-ISSR (FISSR) & ABI377 sequencer we investigated the relationship between the degree of genetic instability and PTTG expression in thyroid cancer samples from 26 patients.

Results. The genomic instability index (GI-index) was 6.7-72.7% higher in

cancers than normal. Follicular thyroid tumours exhibited greater GI than papillary tumours. By measuring PTTG mRNA using quantitative-PCR we demonstrated a relationship between PTTG expression and the degree of GI in thyroid cancers ($R^2=0.80$, $p=0.007$). To further investigate PTTG's role in genetic instability we transfected FTC133 thyroid follicular cells and observed increased GI in cells over-expressing PTTG compared with vector-only controls.

Conclusion. We describe the first use of FISSR-PCR in human cancers, and demonstrate increased genetic insta-

bility in differentiated thyroid cancers and show GI to strongly correlate with PTTG-expression in these tissues. Furthermore, in vitro studies demonstrated up-regulation of PTTG in thyroid cells drives genetic instability. We conclude that PTTG may be an important gene in the mutator phenotype development in thyroid cancer. ■

Halsklierdissectie bij persisterende lymfadenopathie na chemoradiatie voor plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied

*L. van der Putten, C.R.N. Rasch,
F.J.M. Hilgers, A.J.M. Balm
(Amsterdam, NKI/AVL-AMC)*

Doel. Evaluatie van de resultaten van halsklierdissecties voor tumorresidu na primaire chemoradiatie.

Patiënten en methode. Van de 302 patiënten met stadium III/IV hoofd-halskanker behandeld met chemoradiatie (cisplatinum intra-arterieel en intra-veneus toegediend) hebben 45 (14,9%) een halsklierdissectie na behandeling ondergaan vanwege persisterende lymfadenopathie.

Resultaten. De halsklierdissectie vond 6-10 weken na het einde van chemoradiatie plaats. Twintig (44%) patiënten hadden pre-operatief cytologisch bewezen tumor, 25 (56%) ondergingen

een dissectie voor palpabele ziekte of afwijkingen op MRI. Bij 16 (35,6%) preparaten werd vitaal tumorweefsel aangetroffen, waarvan 7 (35%) ook preoperatief cytologisch bewezen. Er bleek geen relatie tussen vitaliteit en interval tussen chemoradiatie en halsklierdissectie of N-stadium. Klieren met vitaal tumorweefsel lagen bij 81,3% ($n=13$) van de patiënten in het hogedosis-gebied van bestraling. Twee patiënten ontwikkelden een regionaal recidief na halsklierdissectie (contralateraal) als eerste 'event'. De vijfjaarsoverleving voor patiënten met vitale tumorresten was significant slechter: geen vitaal

tumorweefsel 49% vs. vitaal tumorweefsel 24% ($p=0,0153$).

Conclusie. Halsklierdissectie na chemoradiatie lijkt gerechtvaardigd door de lage kans op een regionaal recidief. Vitale tumorresten in een lymfeklier na chemoradiatie leiden tot een slechtere overleving, maar blijken preoperatief moeilijk voorspelbaar te zijn. ■

congresverslag

*B. Kremer, J.M.A. de Jong,
P.L.A. v.d. Ende, J.J. Manni
(Maastricht)*

Voorspellende waarde van lymfkliermetastasen voor de prognose van het larynxcarcinoom

Doel. Uit onderzoek van tumoren in het hoofd-halsgebied blijkt dat prognostische gegevens over een primaire tumorlokalisatie niet of alleen in beperkte mate voor andere lokalisaties van toepassing zijn. Dit geldt ook voor de invloed van de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. In de literatuur zijn er weliswaar gegevens voorhanden over de prognose bij hoofd-halstumoren in samenhang met de lymfklierstatus, echter gegevens over het larynxcarcinoom ontbreken. Doel van deze studie was het verkrijgen van deze gegevens.

Materiaal en methode. Retrospectieve analyse van 879 patiënten die in ons

instituut behandeld werden voor een larynxcarcinoom. Voor deze groep werd een statistische analyse gebaseerd op het *klinische* N-stadium verricht. Geanalyseerd werden algemene -, recidievrije -, loco-regionaal recidievrije - en metastase op afstand vrije overleving. 101 patiënten werden gecombineerd chirurgisch en radiotherapeutisch behandeld. Voor deze groep werd de analyse gebaseerd op het *pathologische* N-stadium.

Resultaten. Voor beide groepen werd een statistisch significante correlatie tussen N-stadium en overleving gevonden. In de geopereerde groep bleken bovendien het aantal positieve

klieren en de aanwezigheid van kapsel-doorbraak significante factoren te zijn. **Conclusies.** Bij het larynxcarcinoom hebben het klinische en het pathologische N-stadium een voorspellende waarde voor de algemene-, de recidievrije -, de locoregionaal recidievrije - en de metastasen op afstand vrije overleving. ■

*A. Senft, M. Groot, R. de Bree,
C.A. Uyl-de Groot en C.R. Leemans
(Amsterdam – Vumc, Rotterdam, iMTA)*

Kosteneffectiviteit van screening op afstandsmetastasen met FDG-PET en CT-thorax bij hoofd-halskankerpatiënten met risicofactoren

Doel. Onderzoek naar kosteneffectiviteit van screening op afstandsmetastasen bij hoofd-halskankerpatiënten met risicofactoren met FDG-PET, CT-thorax of de combinatie van beide.

Materiaal en methode. Tussen 1998 en 2003 werden in een 'multicenter studie' 133 hoofd-halskankerpatiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen gescreend. Doelmatigheid van screening kon in 92 patiënten worden bepaald voor de drie verschillende diagnostische strategieën: CT-thorax, FDG-PET en een combinatie van beiden. Analyse naar kosteneffectiviteit werd in het VUmc verricht bij 80

patiënten. Aan de hand van de mogelijk verschillende testuitslagen werden behandelscenario's vastgesteld. De kosten van verschillende fases (diagnostiek, behandeling en follow-up) in de eerste 12 maanden werden berekend. Afhankelijk van de testuitslag (aan- of afwezigheid van afstandsmetastasen of tweede primaire tumoren) konden per scenario terecht of onterecht gemaakte kosten worden bepaald. De uitkomstmaat werd uitgedrukt in kosten per patiënt.

Resultaten. Een beleid waarbij met CT gescreend werd op afstandsmetastasen kostte in deze groep 31.927

euro per patiënt per jaar. Voor PET waren deze kosten 31.900 euro en voor de combinatie CT en PET 31.096 euro.

Conclusie. Bij screening op afstandsmetastasen is een combinatie van CT en PET kosten-effectiever dan CT of PET afzonderlijk. ■

congresverslag

*B.F.A.M. van der Laan, J. Pruim,
W. Post, R. de Bree,
F. van der Hoogen, J.L.N. Roodenburg,
(Groningen, Amsterdam – VUmc, Nijmegen)*

FDG-PET whole bodyscanning voor de detectie van onbekende primaire tumoren bij halskliermetastasen

Doel. De vraagstelling is of met de introductie van een FDG-PET de doelmatigheid van de analyse bij een 'unknown primary tumor' (UPT) in de hals kan worden verhoogd.

Materiaal en Methode. In een prospectieve, 'multicenter studie' werden patiënten met een bewezen UPT volgens de standaard richtlijn onderzocht en ondergingen naast een panendoscopie tevens een 'whole body FDG-PET'. De gegevens werden door twee panels beoordeeld. Naast de klinische en beeldvormende diagnostiek beschikte panel I over de resultaten van de panendoscopie en panel II over het PET onderzoek. Het behandelende

team, dat over alle informatie beschikte, fungeerde als gouden standaard.

Resultaten. Er werden 44 evalueerbare patiënten geïnccludeerd. Het aantal gevonden UPTs (panendoscopy 32%, FDG-PET 34%) en de gemaakte kosten

(respectievelijk € 6475 en € 6978) waren in beide groepen ongeveer gelijk. Het behandelend team vond 44% van de UPTs. Panel II achtte in 60% van de gevallen panendoscopie onnodig, terwijl op grond van het FDG-PET bij 3 patiënten het beleid volledig werd veranderd.

Conclusies. In de work-up van een

UPT wordt geadviseerd een FDG-PET te verrichten indien na initiële klinische en beeldvormende diagnostiek geen primaire tumor is gevonden. Daarna wordt besloten of panendoscopie noodzakelijk is.

(Deze studie werd gefinancierd door ZonMW) ■

*T. Hooft van Huysduynen, T.W. Geurts,
M.L.F. van Velthuysen, P.M. Nederlof,
M.W.M. van den Brekel, R.H. Brakenhoff
(Amsterdam - NKI-AVL, AMC, VUmc)*

Genetische differentiatie tussen longmetastasen en tweede primaire longtumoren bij patiënten met hoofd-halskanker

Doel. Hoofd-halskankerpatiënten ontwikkelen frequent een longtumor die als metastase of tweede primaire tumor gediagnosticeerd kan worden. De klinische en histopathologische criteria die worden gebruikt om te differentiëren zijn niet betrouwbaar terwijl differentiatie met behulp van 'loss of heterozygosity' (LOH) patronen meer geschikt lijkt. In deze studie is TP53 mutatie analyse vergeleken met LOH analyse. **Patiënten en methode.** Het TP53 gen van de hoofd-halstumor en de longtumor van 18 patiënten werden 'gesequenced' en geanalyseerd. Bij overeenkomende mutaties werd de longtumor

als metastase gediagnosticeerd. Wanneer de mutaties verschillend waren of één van de twee tumoren geen mutatie had, werd de longtumor als tweede primaire gezien.

Resultaten. Bij acht van de 18 patiënten was differentiatie mogelijk waarvan in vijf gevallen het een tweede primaire longtumor betrof en in drie een longmetastase. Bij zes van de acht patiënten werd dezelfde conclusie getrokken als in de voorgaande studie en bij twee patiënten niet.

Conclusie. De TP53 mutatie analyse bevestigt dat de klinische criteria nauwelijks relevant zijn voor differenti-

atie van longtumoren bij behandelde hoofd-halskankerpatiënten. Verder toont deze studie aan dat het genetische markerpanel nog verbeterd kan worden gezien discrepanties tussen LOH en TP53 analyse. ■

congresverslag

Tweede primaire tumoren bij patiënten met een klein larynxcarcinoom

*E.V. Sjögren, S. Snijder,
J. van Beekum, R.J. Baatenburg de Jong
(Leiden)*

Inleiding. Jaarlijks krijgt 3% tot 7% van hoofd-halsoncologische patiënten een tweede primaire tumor, met name in de bovenste lucht- en voedselweg. Gezien de hoge curatiekansen van het kleine larynxcarcinoom zal een tweede primaire tumor bij deze patiëntengroep een grote 'impact' hebben op de overleving. Incidentie en lokalisatie van tweede primaire tumoren bij deze patiënten werden in deze studie onderzocht.

Methode. Alle patiënten met een klein larynxcarcinoom (Tis-T1) in de IKW-regio tussen 1982 en 1993 werden geïncubeerd. Gegevens werden uit

statusonderzoek en de kankerregistratie verkregen.

Resultaat. Er werden 359 opeenvolgende patiënten geïncubeerd waarvan 25% een totaal van 99 tweede primaire tumoren ontwikkelden. De 'observed-to-expected' ratio was significant verhoogd voor long- (3,6), blaas- (2,7), colorectum- (1,9) en pancreastumoren (3,8). De 'observed-to-expected' ratio voor tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied (2,4) was verhoogd maar niet significant.

Conclusie. Patiënten met een klein larynxcarcinoom hebben een verhoogde kans op een tweede

primaire tumor in de long, blaas, pancreas en het colorectum. In het hoofd-halsgebied is de kans niet significant verhoogd. Oplettendheid bij klachten buiten het 'traditionele' gebied van de tweede primaire tumor is voor vroege opsporing geboden. ■

(Advertentie)

ACADEMISCH ZIEKENHUIS VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

Het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit Brussel werd geopend in 1977 en ontwikkelde zich sindsdien tot één van de modernste van België. Met 700 bedden bekleedt het A.Z.-V.U.B. dan ook een belangrijke positie in de verzorgingssector in Vlaanderen en Brussel. Bij het Academisch Ziekenhuis is de functie vacant van een (m/v):

GENEESHEER ADJUNCT-KLINIEKHOOFD DIENST KEEL- NEUS- OORHEELKUNDE

VEREISTEN:

- diploma van doctor in de Genees-, Heel- en Verloskunde en bevoegd om de geneeskunde uit te oefenen in België
- erkenning als specialist in de Keel-Neus-Oorheelkunde, met bijzondere bekwaamheid in de hoofd-halsheelkunde
- bijzondere belangstelling voor klinisch toegepaste research
- over goede didactische en pedagogische kwaliteiten beschikken

PROFIEL:

Klinische verzorging van patiënten is de hoofdplicht van het adjunct-kliniekhoofd. Deze klinische opdracht omvat zowel een ambulante raadplegingsactiviteit, een heelkundige activiteit, als de observatie en behandeling van gehospitaliseerde patiënten. Bijzondere aandacht wordt hierbij besteed aan de kwaliteit van de geboden patiëntenzorg, volgens de principes van op evidentie gebaseerde zorg.

Het adjunct-kliniekhoofd kan belast worden met onderwijs- en navorsingstaken. In het bijzonder zal zij mee instaan voor de begeleiding van pre- en postgraduaatstudenten.

Voor al onze medewerkers zijn er tal van voordelen op het vlak van hospitalisatieverzekering, maaltijden, pensioen, vervoer, kinderkribbe en kinderopvang tijdens de vakantieperiodes.

Uw schriftelijke sollicitatie samen met een uitgebreid curriculum vitae ontvangen wij graag tot 1 maand na publicatie van deze aankondiging:

A.Z. V.U.B. - Dr. J. SCHOTS - Waarnemend gedelegeerd bestuurder - Laarbeeklaan 101, 1090 BRUSSEL

Voor bijkomende informatie over deze betrekking kan u zich wenden tot Dr. L. Steenssens, medisch directeur (tel. +32 (0)2 477 55 01). De kandidaten worden verzocht gebruik te maken van het daartoe bestemde sollicitatieformulier dat u telefonisch kan opvragen op de dienst personeel (de heer A. WIJNDAELE, tel. +32 (0)2 477 55 67).

Xavier D.R. Brouha

Proefschrift Universiteit Utrecht

14 november 2005

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

Prof.dr. G.J. Hordijk

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

ISBN 90-393-4108-7

Hoofd-halskanker in een vergevorderd stadium: Factoren gerelateerd aan uitstel in het zoeken van een diagnose

Het aantal patiënten gediagnosticeerd met een kwaadaardige tumor in het hoofd-halsgebied is de laatste decennia groter geworden. In het bijzonder is de incidentie van tumoren in een vergevorderd stadium toegenomen. Deze toename van grote tumoren vormt een steeds groter probleem, omdat de behandeling van grote tumoren veel uitgebreider en kostbaarder is. Vroegtijdige opsporing is belangrijk om de prognose en de kwaliteit van leven te kunnen verbeteren. Een factor die vroeger detectie verhindert is vertraging in de diagnostiek. Vertraging in de diagnostiek van de tumor kan optreden in verschillende stadia van het diagnostisch traject. De patiënt, maar ook de arts kan verantwoordelijk zijn voor vertraging in diagnostiek en behandeling. In ons onderzoek hebben 117 patiënten met een larynxcarcinoom, 55 patiënten met een oro- of hypofarynxcarcinoom en 134 patiënten met een mondholtecarcinoom geparticipeerd. In totaal waren er 207 patiënten met een kleine (T1-T2) tumor en 99 patiënten met een grote (T3-T4) tumor. Alle patiënten werden vóór de behandeling geïnterviewd.

Uit onze studie blijkt dat mensen met een hoofd-halstumor laat medische hulp zoeken. Meer dan een kwart van de patiënten wacht langer dan drie maanden. Deze groep heeft vaker een grote tumor. Er blijkt ook een duidelijk verband te bestaan tussen vertraging veroorzaakt door de patiënt en het stadium van de tumor bij patiënten met een mondholte- of farynxcarcinoom. Bij patiënten met een larynxcarcinoom werd dit verband niet gevonden. Patiënten interpreteerden hun symptomen vaak als iets onschuldigs zoals een verkoudheid of infectie dan wel problemen met hun gebit en meenden dat hun symptomen niet werden veroorzaakt door kanker. Ook wisten de meeste patiënten niet dat roken en alcoholconsumptie risicofactoren zijn voor het krijgen van een tumor in het hoofd-halsgebied. Het onschuldige karakter of het feit dat het symptoom hen niet irriteerde waren vaak redenen om een medisch consult uit te stellen. Andere patiënten uit deze groep zeiden dat ze nooit gauw naar een dokter gingen of ze vertelden dat ze hun klacht hadden genegeerd. Het persistente karakter van de symptomen of het verergeren van een symptoom was aanleiding om uiteindelijk een arts te bezoeken. Ook het krijgen van een nieuwe klacht, zoals een zwelling in de hals of oorpijn, was een reden om de huisarts te bezoeken.

Ook door een onjuiste interpretatie van symptomen door de huisarts ontstond vertraging in de diagnostiek. Wanneer er bij het eerste consult geen verdenking op een tumor bestond, werden patiënten die zich presenteerden met heesheid of slikklachten na gemiddeld twee maanden en patiënten met een zere keel pas na drie maanden verwezen naar een specialist. Deze groep patiënten werd in eerste instantie behandeld met medicijnen of kreeg een expectatief beleid.

Patiënten met grote tumoren vertonen significant minder professionele vertraging dan patiënten met kleine tumoren. Dit komt omdat het diagnosticeren van een grote tumor over het algemeen eenvoudiger is. Patiënten die excessief drinken en roken vertoonden significant minder vertraging. Klachten van deze risicogroep worden waarschijnlijk eerder in verband gebracht met een hoofd-halstumor.

Geconcludeerd kan worden dat patiëntvertraging en vertraging in het verwijzen van een patiënt met hoofd-halskanker regelmatig voorkomt. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door onbekendheid met de risicofactoren en specifieke tumorsymptomen van hoofd-halskanker. Het verdient daarom aanbeveling om de bevolking en in het bijzonder de risicogroep van zware drinkers en rokers, voor te lichten over de symptomen veroorzaakt door hoofd-halskanker en het verloop en de duur ervan, de risicofactoren en de voordelen van vroeger detectie. ■

Bas M.R. op de Coul

*Proefschrift Universiteit van Amsterdam.
21 oktober 2005
Promotores: prof.dr. F.J.M. Hilgers
prof.dr. K. Graamans
ISBN 90-9019644-7*

Postlaryngectomy prosthetic voice rehabilitation themes: long-term results, neoglottic imaging, quality of life and hands-free speech

Ondanks het toenemend succes van orgaansparende protocollen bij de behandeling van larynxmaligniteiten blijft een totale laryngectomie vaak onvermijdelijk om patiënten te genezen van vergevorderde of gerecidiveerde carcinomen. Aandacht voor de revalidatie van fysieke en psychosociale neveneffecten van deze mutilerende chirurgie blijft van groot belang om de kwaliteit van leven (KvL) te optimaliseren.

Dit proefschrift richt zich op de tracheo-oesofageale spraakrevalidatie bij gelaryngectomeerde patiënten en een drietal aspecten zijn daarbij specifiek onder de loep genomen.

Allereerst werd gekeken naar de tienjaarsresultaten van prothetische spraakrevalidatie bij 318 patiënten. 95% van de patiënten behield de stemprothese, ook op de lange termijn, in hun tracheo-oesofageale fistel. De gemiddelde stemkwaliteitscore was hoog (88% 'redelijke' tot 'excellente' stem) en de gemiddelde actuariële levensduur van de stemprothese was 163 dagen (mediaan 89). Het gebruik van deze (verblijfs)protheses geeft echter ook aanleiding tot bijwerkingen. Door multidisciplinair deze problemen aan te pakken bleken de meeste bijwerkingen, reden voor ongeveer een tiende van alle wisselingen en sporadisch optredend bij een derde van alle patiënten, adequaat te kunnen worden opgelost. Klinische factoren die significant de levensduur van protheses beïnvloedden waren radiotherapie en leeftijd. De stemkwaliteit bleek beïnvloed te worden door leeftijd en uitgebreidheid van de chirurgie.

Vervolgens werd gefocust op de beeldvorming van de neoglottis. Videofluoroscopie (VF) is hiervoor een belangrijke evaluatiemethode. Als aanvulling op een nieuwe beschrijvende manier van evalueren wordt voor de analyse van anatomische en morfologi-

sche kenmerken van de neoglottis in dit proefschrift een nieuw objectief en reproduceerbaar meetinstrument beschreven en gecorreleerd aan stemkwaliteitsmetingen. Deze 'kwantitatieve' videofluoroscopie werd gebruikt in de analyse van het effect van een primaire korte myotomie van de bovenste slokdarmsfincter op de neoglottis in relatie tot stemkwaliteit. Hieruit kwam naar voren dat deze myotomie een onmisbaar onderdeel lijkt van een totale laryngectomie.

Voorts kon worden aangetoond dat naast VF ook endoscopische beeldvorming met een digitale hogesnelheidscamera (HS) goed toepasbaar is bij onderzoek naar anatomie en fysiologie van de gelaryngectomeerde stem. Deze visualisatiemethode, waarmee 204000 beelden per seconde kunnen worden gemaakt, is in tegenstelling tot stroboscopie onafhankelijk van de grondfrequentie van de stem, waardoor een reëel beeld van de bewegingen in de neoglottis kan worden verkregen. HS endoscopie blijkt aanvullend inzicht te verschaffen in enkele kenmerken van de neoglottis, die niet naar voren komen uit studies met VF.

Tot slot beschrijft dit proefschrift een KvL-studie en de resultaten van het gebruik van een nieuwe automatische spreekklep (AS) bij een gelaryngectomeerde patiëntengroep in een multi-institutionele prospectieve klinische trial. Gebaseerd op EORTC KvL-vragenlijsten kon een goede algemene KvL worden vastgesteld. Echter een aanvullende studiespecifieke vragenlijst bleek meer specifieke informatie over spraak- en luchtwegproblematiek op te leveren. Aanvullende studiespecifieke vragenlijsten als toevoeging op bestaande van de EORTC zijn dan ook onmisbaar om adequaat onderzoek te kunnen doen naar specifieke symptomen bij gelaryngectomeerden..

Ook werden de resultaten op langere

termijn wat betreft spraak en gebruik van een nieuwe AS beschreven en vergeleken met een tot dan toe meestal gebruikte AS en een warmte- en vochtwisselende filter, die met een vinger moet worden gesloten om te kunnen spreken. Met deze nieuwe AS bleek een patiëntengroep te revalideren, bij wie eerdere pogingen om vingervrij te spreken niet succesvol waren en verbeterden enkele objectieve spraak- en ademhalingsparameters significant. Echter, een verdere verbetering van de peristomale bevestiging van de AS blijft noodzakelijk om het succespercentage van vingervrije spraak nog verder te verhogen. ■

*Judith M. Roesink, radiotherapeut-oncoloog
UMC Utrecht*

Promotiedatum: 8 juni 2005

Universiteit Utrecht

Promotor: Prof. Dr. J.J. Battermann

Copromotor: Dr. C.H.J. Terhaard

ISBN: 90-393-3283-5

Oorspeekselklierfunctie na radiotherapie

Wanneer patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied bestraald worden liggen de grote speekselklieren, waaronder de oorspeekselklier (Glandula parotidea), vaak ten dele of geheel in het bestralingsveld. Deze speekselklieren zijn stralingsgevoelig. Daardoor kunnen de patiënten na afloop van de bestraling last hebben van een permanent droge mond. Speeksel heeft tal van functies die voor ons dagelijks functioneren van groot belang zijn. Spreken, kauwen en slikken verlopen moeizamer wanneer de speekseluitscheiding sterk afneemt. Verder bevat speeksel een groot aantal componenten die betrokken zijn bij de bescherming van tanden, kiezen en zachte weefsels in de mond.

De verminderde speekselproductie na bestraling is afhankelijk van de bestralingsdosis en de hoeveelheid van het bestraalde speekselklierweefsel, oftewel het volume van de speekselklier gelegen binnen het bestralingsveld. In een groep van 108 patiënten met een grote variëteit aan hoofd-halstumoren is prospectief de parotischfunctie na radiotherapie bepaald.

De resultaten van de parotischfunctie zijn gerelateerd aan de dosis- en volumeberekeningen van de bestraalde parotiden. De bij aanvang van dit onderzoek uit de literatuur beschikbare data betreffende de speekselklierfunctie waren moeilijk te vergelijken omdat de hoeveelheid in het bestralingsveld gelegen parotischweefsel niet exact was beschreven. Reconstructie van bestralingsvelden vond merendeels plaats met behulp van simulatiefilms. In onze studie werden, gebruikmakend van dosis-volume histogrammen gemaakt aan de hand van CT-intekening, op een nauwkeurige manier de effecten van gegeven bestralingsdosis en bestraald parotischvolume vastgelegd. De parotischfunctie werd bepaald door middel van speekselvloed metingen met Lashley cups. De metingen werden verricht

voorafgaand aan en 6 weken, 6 maanden en 1 jaar na de radiotherapie. Data analyse vond plaats gebruikmakend van het NTCP model volgens Lyman.

De speekselsecretie voorafgaand aan de radiotherapie bedroeg 0.34 ml/min en daalde naar 0.12 ml/min 6 weken na de bestraling. Herstel van functie trad op in de loop van de tijd met waarden van 0.17 en 0.20 ml/min 6 maanden respectievelijk 1 jaar na radiotherapie. De afname in secretie was afhankelijk van de gemiddelde dosis in de parotis. De NTCP model parameter TD50 (de dosis op de gehele parotis welke leidt tot een complicatie kans van 50%) bedroeg 31, 35 en 39 Gy voor 6 weken, 6 maanden en 1 jaar na bestraling, wanneer een complicatie werd gedefinieerd als speekselvloed <25% van de uitgangswaarde. Een grote volumeafhankelijkheid werd gevonden zonder drempelwaarden voor de bestralingsdosis.

Met speekselklierscintigrafie kan ook het functieverlies van de Glandula parotidea na bestraling worden beoordeeld. De patiënt krijgt intraveneus ^{99m}Tc-pertechnetaat toegediend. Dit wordt selectief opgenomen en uitgescheiden door de speekselklieren. De activiteit die gedurende het onderzoek zichtbaar wordt in het gebied van de mondholte, wordt veroorzaakt door radioactief speeksel, uitgescheiden door de speekselklieren. Om de maximale functionele capaciteit van de klieren te kunnen beoordelen wordt 15 minuten na de pertechnetaatinjectie citroenzuur in de mond aangebracht. De scintigrammen en curves worden beoordeeld op de mate van opname en gestimuleerde uitscheiding van pertechnetaat. De relatie tussen dosis/volume parameters en de parotischfunctie bepaald met scintigrammen werd bekeken.

Voorafgaand aan en 6 weken en 1 jaar na de bestraling werd gemeten. De

gemiddelde opname was 3329 ct/s vóór radiotherapie en daalde naar 3084 en 3005 ct/s 6 weken en 1 jaar na radiotherapie. Een significante correlatie tussen de opname 1 jaar na radiotherapie en de gemiddelde dosis in de parotis werd gevonden. De uitscheiding vastgelegd met de SEF (speekselexcretiefractie) was 44.7% vóór bestraling. Deze daalde tot 18.7% 6 weken na radiotherapie, maar herstelde tot 32.4% 1 jaar na de behandeling. Ook hier werd gebruik gemaakt van de TD50 waarden. Wanneer een complicatie was gedefinieerd als een SEF ratio (t.o.v. vóór de bestraling) <45%, was de TD50 29 en 43 Gy 6 weken respectievelijk 1 jaar na radiotherapie. De afname in excretie en het herstel van functie in de loop van de tijd was, net als bij de metingen met de cups, afhankelijk van de gemiddelde dosis in de parotis.

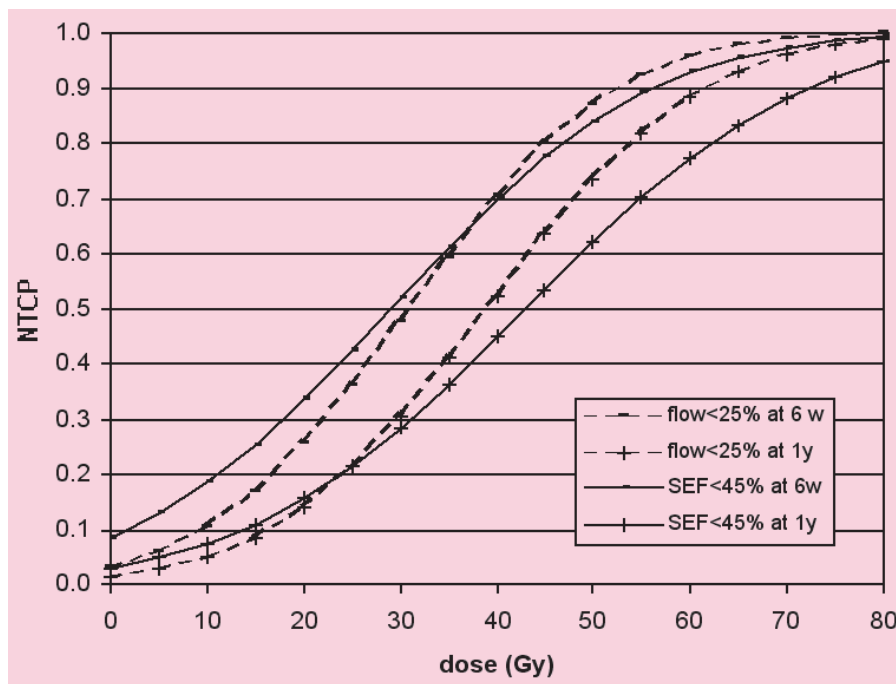
De gevolgen van verminderde parotischfunctie zijn nog steeds erg moeilijk te behandelen. Uit eerdere studies was gebleken dat behandeling met secretie-inducerende farmaca voorafgaand aan de bestraling, de speekselklier kon beschermen tegen de nadelige gevolgen van bestraling. Voor pilocarpine werd gevonden dat dit beschermend effect vooral werd veroorzaakt door zogenaamde compensatoire effecten. Bij ratten bleken deze effecten sterk afhankelijk van stralingsdosis en het volume bestraald weefsel. Wistar ratten ondergingen een éénzijdige klierbestraling. Speekselproductie van de parotiden werd gemeten met behulp van mini Lashley cups. Pilocarpine gegeven voorafgaand aan de bestraling verminderde het verlies van functie in bestraalde klieren. Dit effect was dosis afhankelijk. Echter, pilocarpine zorgde ook voor een toename in speekselvloed van de niet bestraalde klier. Er was geen effect van het middel op klieren van niet bestraalde ratten.

We zijn op zoek gegaan naar de beste

proefschrift

parameter om de parotisfunctie te voorspellen. De metingen met de Lashley cups, de speekselklierscintigrammen en de subjectieve beleving zoals gemeten met de EORTC QLQ-H&N35 vragenlijst werden gecorreleerd met de gemiddelde dosis in de parotis. De meetmethode met de cups bleek de beste parameter om parotisfunctie te evalueren. Echter, wanneer de meting met de cups niet mogelijk is, is de scintigrafie een goed alternatief.

Nu we de exacte dosis/volume parameters weten die van invloed zijn op de parotisfunctie na bestraling zal verder gewerkt moeten worden aan het voorkomen van dit functieverlies. De preventie van stralingsgeïnduceerde schade zal gezocht moeten worden in nieuwe bestralingstechnieken, zoals de inmiddels klinisch toegepaste IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) en in de beschermende effecten van farmaca. Een goede samenwerking tussen radiotherapeuten, klinisch fysici en radiobiologen is hierbij onontbeerlijk. ■



De kans op complicaties weergegeven als functie van de bestralingsdosis in de parotis voor de verschillende meetmethoden.

Flow geeft de methode m.b.v. de Lashley cups weer.

SEF is de speekselexcretiefractie zoals gemeten met scintigrafie.

Maya van Rossum

*Proefschrift Universiteit Utrecht
15 juni 2005*

Promotor: prof.dr. S.G. Nooteboom

Copromotor: dr. H. Quené

ISBN 90-76864-74-8

Prosody in alaryngeal speech

Relatief veel onderzoek richt zich op de stemkwaliteit en spraakverstaanbaarheid in gelaryngectomeerde patiënten. Prosodie is echter net zo belangrijk voor een effectieve communicatie.

Prosodie (melodie en ritme van spraak) geeft structuur aan spraak, waardoor een luisteraar de spraak correct en snel kan analyseren.

In normale spraak zijn toonhoogte, luidheid en duur de 'dragers' van prosodie. Toonhoogtebewegingen markeren bijvoorbeeld belangrijke woorden in een zin (zinsaccent), maar ook de soort zin (bijvoorbeeld een vraag). Ook worden woorden verlengd of pauzes ingelast om het eind van een frase of zin aan te geven.

Een normale spreker kan de trillingsfrequentie (F0) van de stemplooiën nauwkeurig aansturen om de gewenste toonhoogte te bereiken en ook de luidheid en de duur van een woord aanpassen zodat deze harder of langer is dan aangrenzende woorden. Sommige tracheoesofageale (TE) en oesofageale (Es) sprekers kunnen de toonhoogte niet, of niet consequent aansturen. Verder hebben Es sprekers minder lucht tot hun beschikking, waardoor het produceren van een frase op één 'spreekadem' niet meer vanzelfsprekend is. Het produceren van de gewenste prosodische structuur zou dus problematisch kunnen zijn voor TE en Es sprekers. Een gebrekkige prosodische structuur ondermijnt de herkenning en het verwerken van spraak en belemmert effectieve communicatie. Doel van dit onderzoek was om vast te stellen hoe TE en Es sprekers prosodische structuur communiceren.

In ongeveer de helft van de TE en Es sprekers was F0 afwezig, of niet consequent aanwezig. Luisteraars konden verschillende typen toonhoogtebewegingen niet goed onderscheiden in deze 'niet-F0' sprekergroep, hoewel de aanwezigheid van een zinsaccent wél werd waargenomen. Door het spraaksignaal verder te analyseren kon worden vastgesteld dat er soms sprake was van een 'pseudoperiodiciteit' die door luisteraars werd geïnterpreteerd als F0. Verder bleek een verandering in

de spectrale samenstelling van het signaal (met name de intensiteit in de hoge frequenties) een rol te spelen. Dit soort verandering in de hoge frequenties is sterk gerelateerd aan spreekspanning en het vermoeden is dat sprekers, wanneer ze helemaal geen F0 tot hun beschikking hebben, de spreekspanning verhogen om aan te geven welk woord accent draagt.

Luisteraars konden de bedoelde frase-ring minder goed waarnemen in de Es sprekergroep dan in de normale en TE spreker groepen. Eén van de Es sprekers behaalde echter wel goede resultaten. Deze Es spreker pauzeerde – in tegenstelling tot de andere Es sprekers – niet binnen een frase om lucht in de slokdarm te injecteren, maar liet de injectiepauzes samenvallen met grammaticale pauzes.

Uit dit proefschrift blijkt dat TE en Es sprekers wel proberen om de gewenste prosodische structuur te communiceren, maar niet persé dezelfde akoestische kenmerken als normale sprekers gebruiken. Hierdoor wordt de intentie van de TE en Es sprekers niet altijd correct waargenomen door luisteraars. Specifieke training van de kenmerken die nog wel aanwezig zijn kan de effectiviteit van het communicatieve vermogen verbeteren. ■

Monique A. Stokman

*Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen
14 december 2005*

*Promotoren: Prof.dr. J.L.N. Roodenburg
Prof.dr. E.G.E. de Vries*

*Copromotor: Dr. F.K.L. Spijkervet
ISBN 90-75092-99-7*

New options for evaluation and intervention of cancer therapy induced oral mucositis

Patiënten met een kwaadaardige aandoening die behandeld worden met chemotherapie en/of radiotherapie in het hoofd-halsgebied ondervinden hiervan vrijwel altijd bijwerkingen. Mucositis, een van deze bijwerkingen, is een ontstekingsachtige verandering van het slijmvlies van mond en keel. De afwijking is zeer pijnlijk en belemmert in ernstige mate spreken, drinken, kauwen, slikken en voedselopname. Mucositis wordt bovendien beschouwd als bron van systemische infecties bij kankerpatiënten. Deze complicaties leiden tot verlenging van de ziekenhuisopname en werken kosten verhogend. Er is daarom een grote behoefte aan de mogelijkheid tot preventie van mucositis.

In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven naar nieuwe mogelijkheden voor de beoordeling en de preventie van mucositis van het mondslijmvlies. Het beschrijft, naar aanleiding van een literatuuroverzicht, de huidige inzichten betreffende mogelijkheden voor preventie of vermindering van mucositis.

Bij het uitvoeren van medicijnonderzoek wordt vaak gebruikgemaakt van 'multi-center' onderzoek. Een probleem daarbij is de uniformiteit van de beoordeling van mucositis door de verschillende beoordelaars. In dit proefschrift wordt een methode van training beschreven en wordt aangetoond dat het opleiden van beoordelaars in het scoren van mucositis leidde tot een significante verbetering van de uitkomsten van de mucositis evaluatie.

Er zijn verschillende scoringsmethoden voor het vastleggen van de ernst van mucositis. Een probleem hierbij is dat deze scoringsmethoden vaak een combinatie zijn van objectieve en subjectieve parameters. In dit proefschrift wordt een laboratoriummethode beschreven waarmee de beginnende ontwikkeling van bestralingsmucositis

op een objectieve wijze kan worden gevolgd. In de literatuur worden verschillende factoren gemeld die een rol zouden kunnen spelen bij de ontwikkeling van mucositis. Hiertoe worden gerekend: het optreden van een ontstekingsproces in het epitheel, de invloed van bacteriën op het mucosaoppervlak en het vrijkomen van stoffen die het slijmvlies verder beschadigen. Drie verschillende medicamenten worden geëvalueerd die ieder op zich op een verschillend onderdeel in het mucositis-ontwikkelingsproces ingrijpen. Tot heden is nog geen effectieve methode beschreven maar wel zijn met dit onderzoek nieuwe mogelijke aanknopingspunten gevonden om mucositis in de toekomst te kunnen voorkomen. ■

agenda

Workshop-/Congres aankondigingen

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

2006

3 februari

NWHHT research meeting

Locatie: NKI-AvL

Informatie: ja.langendijk@rt.umcg.nl
vanheerden@planet.nl

17 maart

**Communicatie en Kanker
NVPO congres**

Informatie: m.vanderlinden@vumc.nl
www.nvpo.nl

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

27 t/m 31 maart

23e Basiscursus Oncologie

Informatie: vanheerden@planet.nl

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

11 april

**Richtlijnbijeenkomst
Schildklier carcinoom**

Informatie: vanheerden@planet.nl

28 juni -2 juli

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

Prague, Tsjechië

Informatie: www.ifhnos2006.cz

NWHHT Research bijeenkomst

De 4e research bijeenkomst is gepland op

Vrijdag 3 februari 2006

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: ja.langendijk@rt.umcg.nl