

Hoofd-Hals Journaal



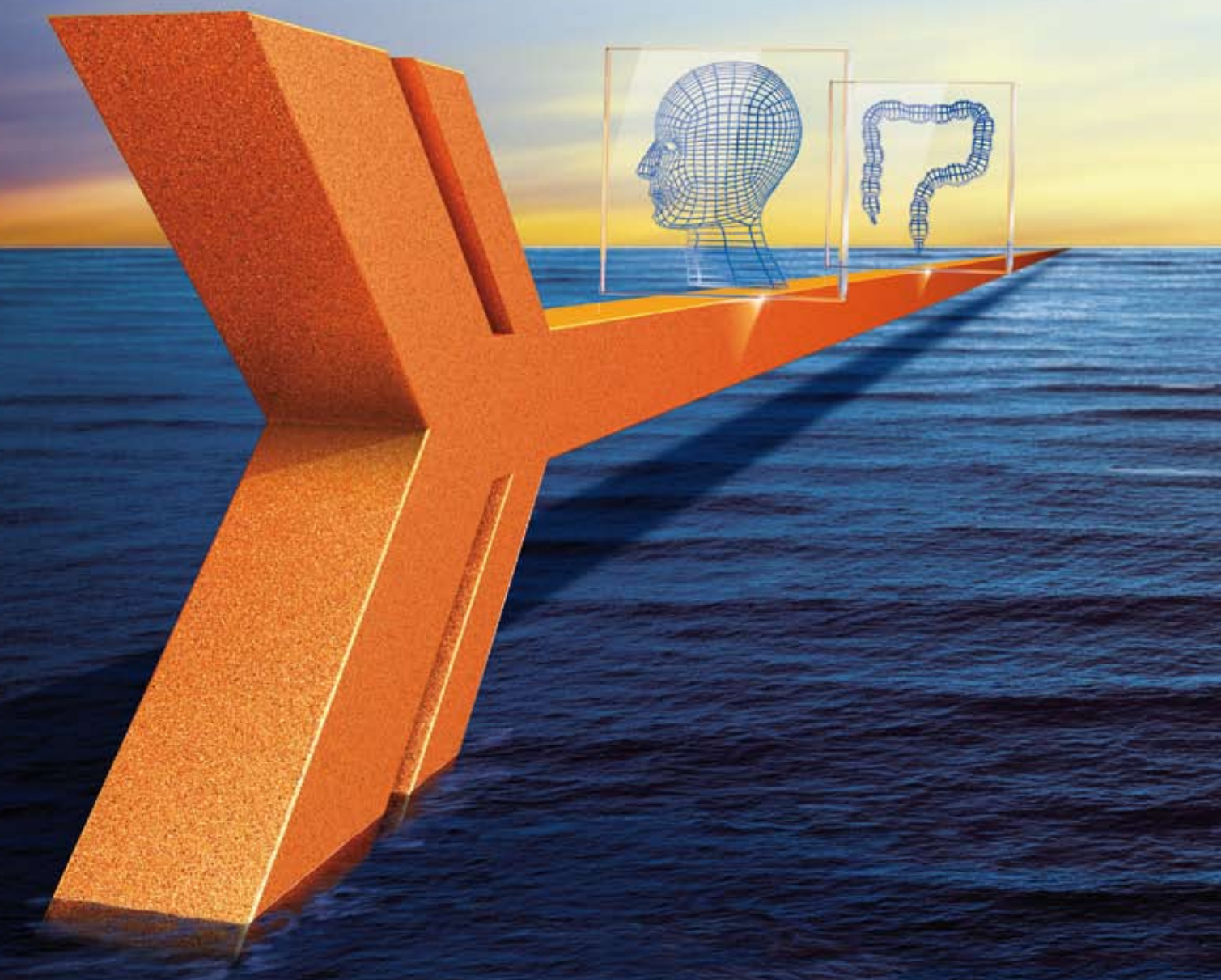
In dit nummer:

- Centralisatie hoofd-hals oncologische zorg ●
- 1e jonge onderzoekersdag ●

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Therapie op maat



Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

 **MERCK**
SERONO



Het is ongeveer twee jaar geleden dat de NWHHT benaderd werd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg met de vraag om mee te discussiëren over verdere centralisatie op het gebied van hoofd-halskanker. Op dat moment – zo zou later blijken – was het voor IGZ al duidelijk dat deze centralisatie er moest komen, vooral omdat reeds zo'n 85% van de patiënten met deze diagnose al binnen de bestaande NWHHT centra behandeld werd. En dat het vermoedelijk een koud kunstje zou zijn dit voor de overige 15% eveneens te regelen. Zo gemakkelijk zou het echter niet gaan, wat blijkt uit de periode van twee jaar die is verstreken tot er een definitief akkoord tussen NWHHT en IGZ op tafel ligt.

Met de uitkomsten van de gesprekken die werden gevoerd met de Inspectie, maar ook binnen het Algemeen Bestuur, met de vertegenwoordigers van de bestaande centra en hun satellietlocaties en niet te vergeten met vertegenwoordigers van de betrokken wetenschappelijke verenigingen kan naar mijn mening vrijwel iedereen tevreden zijn*. In breder perspectief gezien is er de laatste twee jaar een ontwikkeling gaande op maatschappelijk gebied. Om enkele voorbeelden te noemen: we hebben de macht gevoeld van een verzekeraar die niet meer elk ziekenhuis wil contracteren voor de behandeling van borstkanker, we hebben een belangenvereniging gehoord over het streven naar één nationaal kinderoncologisch centrum en we hebben gezien dat de traditionele Elsevier enquête voor het eerst niet is gebaseerd op geënquêteerde specialisten, maar op toetsbare indicatoren. Hoewel er mogelijk wat valt af te dingen op de gevolgde stijl is de ontwikkeling duidelijk: het medisch handelen vindt niet meer achter gesloten deuren plaats, maar ligt 'op straat' met als gevolg dat anderen mede bepalen wat er gebeurt en waar dat gebeurt.

Hoewel mogelijk niet iedereen gelukkig is geweest met de keuze van de NWHHT om mee te buigen met de IGZ, kan achteraf wel worden vastgesteld dat door de gevolgde procedure iedereen in de gelegenheid is geweest zich in de discussie te mengen, wat op een aantal punten ook daadwerkelijk tot aanpassingen heeft geleid. Een maat regel is het inderdaad geworden, maar alles is beter dan een opgelegde maatregel.

Ludi Smeele

* De complete tekst van het akkoord staat elders in dit nummer

**Centralisatie
hoofd-hals
oncologische zorg**

**1e jonge
onderzoekersdag**

**NWHHT jaarverslag
2009**

Proefschriften

**Nieuwe Website
NWHHT**

<i>Redactioneel</i>	3
<i>Centralisatie hoofd-hals oncologische zorg</i>	5
<i>1e jonge onderzoekersdag</i>	15
<i>Abstracts 1e jonge onderzoekersdag</i>	16
<i>NWHHT jaarverslag 2009</i>	28
<i>Nieuwe website NWHHT</i>	30
<i>Abstracts najaarsvergadering KNO-vereniging</i>	31
<i>Proefschrift E.G.C. Troost</i>	39
<i>Proefschrift H. Jager-Wittenaar</i>	40
<i>Proefschrift H. Mehana</i>	42
<i>Proefschrift C.A. Krabbe</i>	43
<i>Workshop- /Congresaankondigingen</i>	46

Centralisatie hoofd-hals oncologische zorg

Afspraken IGZ- NWHHT over de randvoorwaarden voor verantwoorde zorg voor patiënten met een hoofd-halstumor

Samenvatting

In het navolgende komen de IGZ en de NWHHT overeen dat per 1 juli 2010 de hoofd-halsoncologische zorg zich afspeelt binnen vastomlijnde en toetsbare kaders.

Uitgangspunt is dat elke patiënt met een hoofd-halstumor zoals gedefinieerd in het bijgaande document wordt gezien en besproken in het Multi-Disciplinair-Overleg (MDO) van een Hoofd-Hals Oncologisch Centrum (HHOC).

Multidisciplinaire patiëntenzorg moet voldoen aan de eisen die gesteld worden aan ketenzorg en dient te voldoen aan de geldende afspraken. Het (zorg)beleid moet gedocumenteerd worden en indien van het beleid wordt afgeweken dient de argumentatie daarvoor te worden vastgelegd.

Onder MDO wordt verstaan een multidisciplinaire bespreking waarbij alle voor de behandeling relevante disciplines vertegenwoordigd zijn en die gehouden wordt in een HHOC. De behandeling of een deel van de behandeling kan alleen plaatsvinden in een instelling buiten het HHOC indien het MDO hiermee instemt en de bij de behandeling betrokken specialismen uit de desbetreffende instelling hebben deelgenomen aan datzelfde MDO.

De volgende elementen zijn aanwezig :

1. Elke patiënt is gezien en beoordeeld in een HHOC¹;
2. Elke patiënt is besproken in het MDO van een HHOC. Dit MDO resulteert in een behandelplan voor de betrokken patiënt (zie Bijlage 4);
3. Het behandelplan is het uitgangspunt voor de behandeling van de betrokken patiënt;
4. In het behandelplan is vermeld:
 - 4.1. In welk protocol (indien van

toepassing) de behandeling van deze patiënt is vastgelegd;

4.2. Welke instellingen verschillende onderdelen van de behandeling uitvoeren;

4.3. Welke zorgverlener verantwoordelijk is voor de coördinatie van de behandeling van deze patiënt;

4.4. Welke zorgverlener verantwoordelijk is voor het contact met deze patiënt;

4.5. Bijzondere overwegingen die vragen om en leiden tot afwijkingen van het protocol;

5. Het behandelplan is altijd aanwezig in de status of het EPD van de patiënt en is bij voorkeur elektronisch toegankelijk voor alle bij de patiënt betrokken zorgverleners, ook als de patiënt wordt overgedragen aan een andere instelling;

6. Het patiëntendossier is zo ingericht dat de zorgverleners onder 4.3 en 4.4 (die dezelfde persoon kunnen zijn) hun functie naar behoren kunnen uitvoeren;

7. Aanpassingen in het behandelplan worden zo gedocumenteerd dat van het document onder 3 altijd de meest recente versie beschikbaar en toegankelijk is;

8. Op de in dit stuk beschreven functies zijn de normale voorwaarden voor continuïteit van zorg van toepassing. Als functies langer dan één werkdag worden overgedragen worden deze op toegankelijke wijze en volgens protocol gedocumenteerd.

IGZ indicator voor goede zorg:

Het aanwezig zijn van een behandelplan afgegeven door het multidisciplinaire team van een HHOC in het patiëntendossier alsmede een evaluatie van de uitvoering hiervan.

¹Deze verplichting geldt voor bepaalde tijd, tot 1-1-2014 hetgeen overeenkomt met het einde van de geldigheid van de huidige goedkeuring na visiatie, niet voor de door de NWHHT erkende tweede behandellocaties, i.e. UMCG/MCL, LUMC/MCH en UMCN-St Radboud/Rijnstate

Toelichting centralisatie hoofd-hals oncologische zorg

Inleiding

De medische zorg rond patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied in Nederland wordt wereldwijd als voorbeeld gezien. Hierbij heeft de oprichting van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) een essentiële rol gespeeld. De NWHHT werd in 1984 opgericht als een samenwerkingsverband van de hoofd-hals oncologische werkgroepen van de academische ziekenhuizen en categorale ziekenhuizen. De belangrijkste doelstelling van de NWHHT is het bevorderen van de kwaliteit van hoofd-hals oncologische zorg in Nederland. Een van de belangrijkste middelen hiertoe is steeds geweest het concentreren van deze zorg binnen multidisciplinaire werkgroepen (hoofd-halscentra) met een goede landelijke spreiding (zie Bijlage 1). Van belang is dat de leden van deze werkgroepen de zorg voor patiënten met hoofd-halstumoren als hoofdtak hebben om voldoende expertise te kunnen opbouwen met als uiteindelijk doel een hoge kwaliteit van zorg. De kwaliteit van de zorg wordt in kaart gebracht via de visitaties van de centra door de NWHHT. De uitgangspunten zijn verwoord in de Beleidsnotitie "Hoofd-Hals Oncologische Zorg 2013" van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren die door alle bij de behandeling betrokken beroepsverenigingen, i.e. de Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus en Oorheeskunde en Heelkunde in het Hoofd-Halsgebied, de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie en de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie formeel is onderschreven en bekrachtigd (1). Ook internationaal is er in toenemende mate consensus dat behandeling van deze tumoren dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra (2).

De afgelopen twee decennia heeft de zorg van patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied in Nederland dan ook voornamelijk (circa 90%) plaatsgevonden binnen de NWHHT-centra. Gezien de relatieve zeldzaamheid en complexiteit van

diagnostiek en behandeling waarvoor een grote mate van expertise is vereist, is om te voldoen aan het criterium van verantwoorde zorg noodzakelijk dat ook van de laatste 10% van deze patiënten het beleid in een hoofd-halscentrum wordt vastgesteld. Om deze reden werden in de Zorggids 2008 door Zorgverzekeraars Nederland (ZN) een aantal criteria opgenomen waaraan een hoofd-hals oncologisch centrum minimaal moet voldoen. Dit heeft echter niet tot het gewenste resultaat geleid en illustreert de noodzaak tot maatregelen met een meer dwingend karakter. In deze nota zullen de inhoudelijke argumenten van de noodzaak tot concentratie van hoofd-hals oncologische zorg worden toegelicht en zullen de eisen waaraan centra moeten voldoen worden gedefinieerd. Met deze maatregelen verwachten wij dat Nederland ook in de toekomst zijn voorbeeldfunctie zal kunnen handhaven.

Hoofd-halstumoren

Definiëring

Volgens de beleidsregel CI-978 (2007) van de Nederlandse Zorgautoriteit vallen maligne tumoren uitgaande van de volgende lokalisaties onder de definitie hoofd-halsoncologie :

- Mondholte (ICD-9 code: 141, 143, 144, 145, of ICD-0 code: C01-C06)
- Orofarynx (ICD-9 code: 146, of ICD-0 code: C09, C10 en C14.)
- Nasofarynx (ICD-9 code: 147, of ICD-0 code: C11)
- Hypofarynx (ICD-9 code: 148, of ICD-0 code: C12-C13)
- Larynx (ICD-9 code: 161, of ICD-0 code: C32)
- Neusholte en neusbijholten (ICD-9 code: 160, of ICD-0 code: C30 en C31)
- Maligne speekselklieren (ICD-9 code: 142, of ICD-0 code: C06.9, C07 en C08)
- Lymfkliermetastasen plaveiselcelcarcinoom van onbekende origine ICD-9 code: 199, of; ICD-0 code: C80.
- Tweede en volgende primaire tumoren in de voornoemde ICD-0 codes

Incidentie

Patiënten met hoofd-halstumoren presenteren een relatief zeldzame groep patiënten met een jaarlijkse incidentie van circa 2.700 nieuwe patiënten (zie Bijlage 2)(3). Hieronder vallen tumoren uitgaande van bovengenoemde hoofdgroepen. Deze lokalisaties kunnen op hun beurt weer worden onderverdeeld in verschillende sublokalisaties. De term hoofd-halstumoren betreft dus feitelijk een verzamelaarsnaam en omvat een grote diversiteit aan tumoren met een relatief lage incidentie. Behalve diversiteit in (sub)lokalisatie is er ook een grote diversiteit met betrekking tot de lokale en regionale uitbreiding van de tumor. De behandeling is afhankelijk van sublokalisatie en de lokale en regionale uitbreiding van de tumor, evenals van comorbiditeit, algehele conditie en leeftijd van de patiënt. In dit kader is sprake van "laag volume - hoogcomplex" medische zorg.

Diagnostiek en Voorbereiding

Aangezien de keuze van behandeling vooral wordt bepaald door de primaire (sub)lokalisaties en door de lokale en regionale uitbreiding van de tumor is een adequate diagnostiek van essentieel belang. Deze diagnostiek bestaat in vrijwel alle gevallen uit fysisch diagnostisch onderzoek van het hoofd-halsgebied, onderzoek van het hoofd-halsgebied onder algehele narcose (panendoscopie) en beeldvorming (CT, MRI en/of PET, echogeleide lymfeklier puncties). Een goede beoordeling van de diagnostische informatie vereist een grote mate van specifieke expertise van alle betrokken specialismen.

Tumoren in het hoofd-halsgebied kenmerken zich door een relatief snelle groei. Het is daarom van groot belang dat de diagnostiek binnen korte tijd wordt afgerond (4-6). Dit vereist een adequate besluitvorming met betrekking tot het diagnostisch proces. Hierbij is beoordeling van de patiënt bij het eerste bezoek op een multidisciplinaire polikliniek waarin de bij de behandeling betrokken specialismen

participeren een belangrijke voorwaarde. Een behandeling in verband met een tumor in het hoofd-halsgebied heeft vaak ingrijpende gevolgen voor de patiënt, zowel tijdens de behandeling als daarna. Veel patiënten worden geconfronteerd met vaak irreversibele neveneffecten van de behandeling, zoals slikproblemen, problemen met spreken, droge mond en mutilatie, die een grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven (7). Een goede voorbereiding en uitvoering van de behandeling vereist daarom begeleiding en ondersteuning door paramedici met specifieke expertise op hoofd-hals oncologisch gebied, waaronder mondhygiënisten, maxillofaciale prothetisten, diëtisten, fysiotherapeuten, logopedisten en psychosociale hulpverleners. Om onnodige vertraging in de start van de behandeling te voorkomen worden deze hulpverleners al vroeg in de diagnostische fase betrokken bij het zorgtraject.

Behandeling

De behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied kan bestaan uit chirurgie, radiotherapie of systemische behandeling (i.e. chemotherapie en/of andere middelen (bijv. cetuximab). In veel gevallen is sprake van een combinatie van deze behandelingsmodaliteiten (8-13). De NWHHT heeft richtlijnen opgesteld die de basis vormen bij de keuze van behandeling.

In de meeste vroege stadia is chirurgie de behandeling van eerste keuze. Afhankelijk van de bevindingen van het pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat is postoperatieve radiotherapie of postoperatieve chemoradiatie geïndiceerd. Een goede beoordeling en beschrijving van deze bevindingen door een hoofd-halspatholoog is een belangrijke voorwaarde om tot een juiste keuze van het postoperatieve beleid te komen (14). Het postoperatieve beleid wordt bepaald na intensief beraad tussen hoofd-halschirurg, patholoog, radiotherapeut en medisch oncoloog. Het interval tussen chirurgie en postoperatieve (chemo)radiatie is een belangrijke prognostische factor en daarom dient de postoperatieve behandeling in principe binnen 6 weken na de operatiedatum te starten (15).

Een nieuwe ontwikkeling betreft de be-

handeling met fotodynamische therapie voor oppervlakkige tumoren. Locoregionaal uitgebreide tumoren (stadium III-IV) worden in toenemende mate behandeld door middel van concomitante chemoradiatie (9). Dit is een intensieve behandeling die gepaard gaat met veel acute en late neveneffecten en vereist, naast goede selectie van patiënten, specifieke expertise op hoofd-hals oncologisch gebied. Uit de resultaten van een multicentrische gerandomiseerde studie waarin radiotherapie alleen werd vergeleken met concomitante alternerende chemoradiatie bleek onder andere dat de resultaten na radiotherapie in gespecialiseerde hoofd-halscentra met ruime ervaring en andere instituten gelijk was, maar dat de winst van chemoradiatie alleen werd waargenomen in het gespecialiseerde centrum en niet in de instituten die nog weinig ervaring hadden met de geteste regimes (16).

In het kader van het Nationaal Programma Kankerbestrijding wordt momenteel door een van de commissies het zorgvolume als kwaliteitsindicator beoordeeld. De organisatie van de hoofd-halsoncologie wordt in dit kader als best practice beschouwd.

Opleiding

Zowel door de Nederlandse Vereniging voor Keel, Neus- Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-halsgebied als de Nederlandse Vereniging voor Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie is een fellowship hoofd-halsoncologie van 2 jaar ingesteld na de reguliere specialisatie. Tijdens dit fellowship worden alleen specialisten met een aanstelling in een hoofd-halscentrum opgeleid, ook met de gedachte dat deze daar werkzaam blijven. Alleen die personen die in een centrum werken behouden hun registratie. Deze herregistratie wordt bewaakt door een daartoe ingestelde commissie van de betreffende wetenschappelijke vereniging.

Samenvatting argumenten concentratie van zorg

De behandeling van hoofd-hals oncologische patiënten dient plaats te vinden in gespecialiseerde HHOC om de volgende redenen:

1. Het betreft een relatief zeldzame

groep tumoren met een grote diversiteit aan lokalisatie en uitbreiding: laag volume – hoog complex;

2. Een juiste keuze van behandeling vereist adequate en snelle diagnostiek waarvoor specifieke multidisciplinaire expertise is vereist;
3. De behandeling is intensief en complex en leidt tot belangrijke neveneffecten die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden en die intensieve en gespecialiseerde supportieve care vereisen;
4. Deze complexe zorg stelt hoge eisen aan de multidisciplinaire infrastructuur, waaronder bijvoorbeeld dubbele bezetting van hiervoor opgeleide specialisten.

Patiëntenvereniging

De patiëntenverenigingen geven aan de uitgangspunten zoals verwoord in de NWHHT-beleidsnotitie "Hoofd-Hals Oncologische Zorg 2013" te onderschrijven. Er bestaat een voorkeur voor grotere gespecialiseerde HHOC met een volledig zorgpakket.

Kaders

1. Alle patiënten met eerdergenoemde ICD-codes dienen voor behandeling in een HHOC te worden beoordeeld door een multidisciplinair team en te worden besproken in het MDO van een HHOC. De voorgeschreven behandeling dient schriftelijk te worden vastgelegd in een *behandelplan* volgens vastgesteld format (zie Bijlage 4) dat aan het medisch dossier dient te worden toegevoegd.
2. De behandeling of een deel van de behandeling kan alleen plaatsvinden in een instelling buiten het HHOC indien het MDO hiermee instemt en de bij de behandeling betrokken specialismen uit de desbetreffende instelling hebben deelgenomen aan datzelfde MDO. Een HHOC mag samenwerken met één instelling buiten het HHOC (preferred partner). Criteria voor deze preferred partner zijn gelijk aan die van een HHOC, echter zonder het getalscriterium en met minimaal 2 ipv 3 fulltime erkende specialisten hoofd-hals chirurgische oncologie.

3. Indien patiënten (een deel van) hun behandeling buiten een HHOC ontvangen dienen de adviezen van het multidisciplinaire team van het centrum zoals vastgelegd in het behandelplan te worden opgevolgd. Veranderingen in het *behandelplan* dienen opnieuw te worden besproken in het MDO van het HHOC en te worden gedocumenteerd in het *behandelplan*.
4. Bij verwijzing voor een (vervolg)behandeling naar een instituut buiten het HHOC dienen de doorstroomtijden en benoemde intervallen welke door ZN zijn opgenomen (bv. tussen chirurgie en postoperatieve radiotherapie) in acht te worden genomen (zie Bijlage 5).
5. Concomitante chemoradiatie, primair of postoperatief, kan uitsluitend in een instelling buiten een HHOC plaatsvinden indien het HHOC zich heeft overtuigd van de aldaar aanwezige kwaliteit van medische zorg en, inclusief infrastructuur van de ondersteunende zorg.

Minimale voorwaarden voor een HHOC:

1. Volume per HHOC: Minimaal 200 nieuwe patiënten per jaar, die de diagnostiek en in ieder geval een deel van hun behandeling (chirurgie, radiotherapie, en/of chemotherapie) in het betreffende instituut ontvangen en waarbij een behandelplan aan het medisch dossier is toegevoegd. Hierbij worden alleen de op pagina 4 van deze notitie genoemde ICD-codes meegenomen;
2. In het behandelplan (zie Bijlage 4) is vastgelegd:
 - 2.1. In welk protocol (indien van toepassing) de behandeling van deze patiënt is vastgelegd;
 - 2.2. Welke instellingen verschillende onderdelen van de behandeling uitvoeren;
 - 2.3. Welke zorgverlener verantwoordelijk is voor de coördinatie van de behandeling van deze patiënt;
 - 2.4. Welke zorgverleners verantwoordelijk zijn voor (een deel van) de behandeling van deze patiënt;
 - 2.5. Bijzondere overwegingen die vragen om en leiden tot afwijkingen van het protocol;
3. Er is een goede verslaglegging

van de activiteiten van het HHOC. Hieronder wordt verstaan: 1) het aantal nieuwe patiënten met bovengenoemde ICD-codes; 2) verslaglegging van de MDO's, 3) complicatieregistratie en 4) resultaten van behandeling in termen van lokale controle en overleving;

4. De multidisciplinaire hoofd-halswerkgroep van een HHOC dient minimaal te bestaan uit de volgende kernspecialismen:

- 4.1. 3 FTE erkende specialisten hoofd-halschirurgische oncologie (bestaande uit de basisspecialismen KNO-heelkunde en mond-, kaak- en aangezichtschirurgie);
 - 4.2. Expertise op het gebied van reconstructieve chirurgie (door hoofd-halschirurg of plastisch chirurg);
 - 4.3. 2 FTE radiotherapeuten met het aandachtsgebied hoofd-halstumoren (samen minimaal 100 patiënten per jaar);
 - 4.4. 1 medisch oncoloog met het aandachtsgebied hoofd-halstumoren, met 1 medisch oncoloog die voldoende bekwaam is voor vervanging.
 5. In een HHOC dienen tenminste de volgende ondersteunende disciplines met hoofd-halsoncologie als aandachtsgebied aanwezig te zijn:
 - 5.1. Radiologie
 - 5.2. Nucleaire Geneeskunde
 - 5.3. Pathologie
 - 5.4. Diëtetiek
 - 5.5. Fysiotherapie
 - 5.6. Logopedie
 - 5.7. Mondhygiëne
 - 5.8. Bijzondere tandheelkunde/maxillofaciale prothetiek
 - 5.9. Psychosociale zorg
 6. Er moet een wekelijkse Multi-Disciplinair-Overleg (MDO) plaatsvinden, waarbij het medisch beleid schriftelijk wordt vastgelegd in een behandelplan;
 7. Patiënten worden gezien en bij voorkeur vervolgd op een multidisciplinaire polikliniek;
 8. Patiënten worden behandeld volgens eenduidige richtlijnen, vigerend binnen de NWHHT.
- Kaders voor samenwerking met een ander instituut:
Indien wordt samengewerkt met een groter instituut in de regio (bijv. een door de NWHHT erkende preferred partner), dan dienen zowel de hoofdbehandelaar

als de andere vertegenwoordigers van de specialismen hiervan die verantwoordelijk zullen zijn voor het betreffende deel van de behandeling, deel te nemen aan het MDO van het HHOC. Het HHOC draagt zo nodig zorg voor begeleiding van de behandeling elders en stelt de voorwaarden hiervoor vast. Onder andere door middel van verplichte terugkoppeling toetst het HHOC de kwaliteit van de zorg in dit instituut.

IGZ indicator voor goede zorg:

Het aanwezig zijn van een behandelplan afgegeven door het multidisciplinaire team van een HHOC in het patiëntendossier alsmede een evaluatie van de uitvoering hiervan.

Referenties

1. Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren. Beleidsnotitie Hoofd-Hals Oncologische Zorg 2013. 2004.
2. Weber RS. Improving the quality of head and neck cancer care. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007 Dec;133(12):1188-92.
3. IKC-net. 2009. Internet Communication: www.ikcnet.nl.
4. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. Phys Med Biol 2003 Jan 21;48(2):139-55.
5. Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS, Raaymakers CP, et al. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2003 Mar;66(3):271-6.
6. Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS. [Tumor growth during the waiting period for radiotherapy in patients with oropharyngeal carcinoma]. Ned Tijdschr Geneesk 2003 Jun 28;147(26):1277-82.
7. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. J Clin Oncol 2008 Aug 1;26(22):3770-6.
8. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. Radiother Oncol 2007 Oct;85(1):156-70.

9. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
10. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Jan 1;64(1):47-56.
11. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 Feb 9;354(6):567-78.
12. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Post-operative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004 May 6;350(19):1937-44.
13. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004 May 6;350(19):1945-52.
14. Woolgar JA, Triantafyllou A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. Oral Oncol 2009 Apr;45(4-5):361-85.
15. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. J Clin Oncol 2003 Feb 1;21(3):555-63.
16. Peters L, O'Sullivan B, Giralt J, Fitzgerald T, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and plan quality in treatment of advanced head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology 90[Suppl 2], S18. 2009. Ref Type: Abstract.

Bijlage 1 Overzicht NWHHT centra (situatie 1 januari 2009)



Nederland kent acht door de NWHHT erkende multidisciplinaire hoofd-halsoncologische werkgroepen (rood), waarvan er drie een tweede behandellocatie hebben (oranje):

- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam;
- Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht;
- Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam;
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen met tweede behandellocatie in Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden;
- Universitair Medisch Centrum Leiden, Leiden met tweede behandellocatie in Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag;
- Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen met tweede behandellocatie in Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

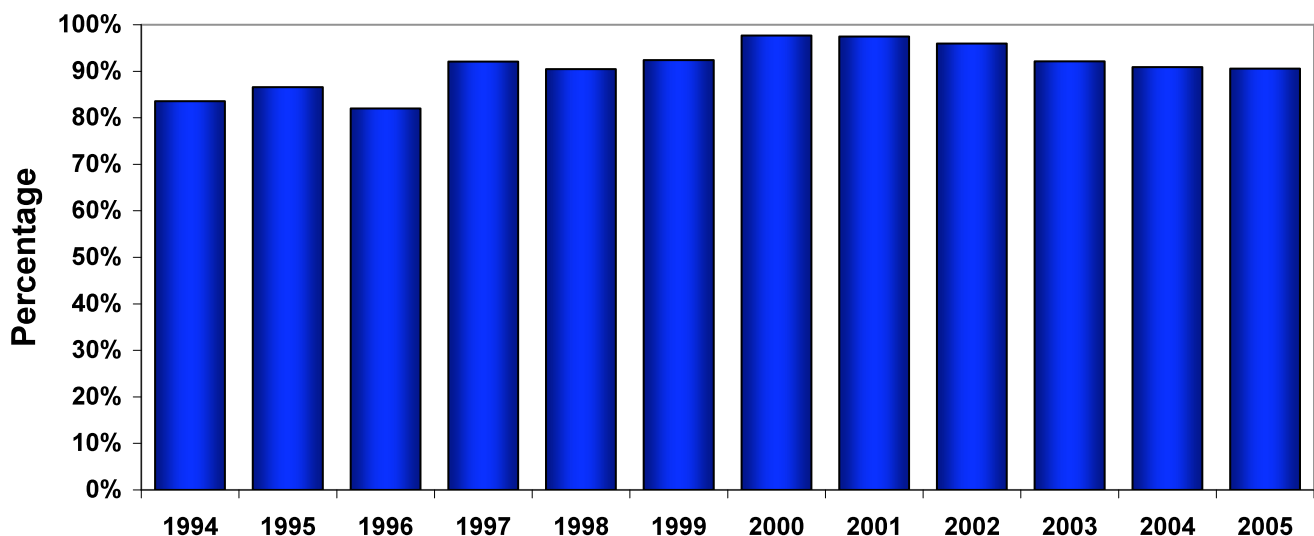
Bijlage 2 Overzicht incidentie hoofd-halstumoren in Nederland

Tumorlokalisatie	Incidentie											
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Lip	138	204	190	202	207	224	209	204	145	187	166	191
Mondholte	652	658	708	674	703	724	783	763	791	861	878	904
Farynx	408	406	456	494	458	492	502	505	529	523	567	535
Larynx	699	750	719	725	692	670	673	682	696	704	711	751
Totaal in Nederland ¹	1897	2018	2073	2095	2060	2110	2167	2154	2161	2275	2322	2381
Totaal in hoofdhalts-centra ²	1585	1747	1700	1929	1864	1950	2117	2099	2074	2096	2111	2157
Percentage in hoofdhalts-centra	84%	87%	82%	92%	90%	92%	98%	97%	96%	92%	91%	91%
Neusholte en neusbijholten	138	127	164	157	127	133	171	137	120	144	132	147
Speekselklieren	95	95	139	110	110	141	119	129	129	122	130	129
Totaal hoofdhalts-tumoren landelijk ³	2130	2240	2376	2362	2297	2384	2457	2420	2410	2541	2584	2657

¹ Bron: www.ikcnet.nl: Het betreft hier de maligne hoofdhalstumoren die ook gerapporteerd zijn in de jaarverslagen van de NWHHT

² Bron: Jaarverslagen MWHHT

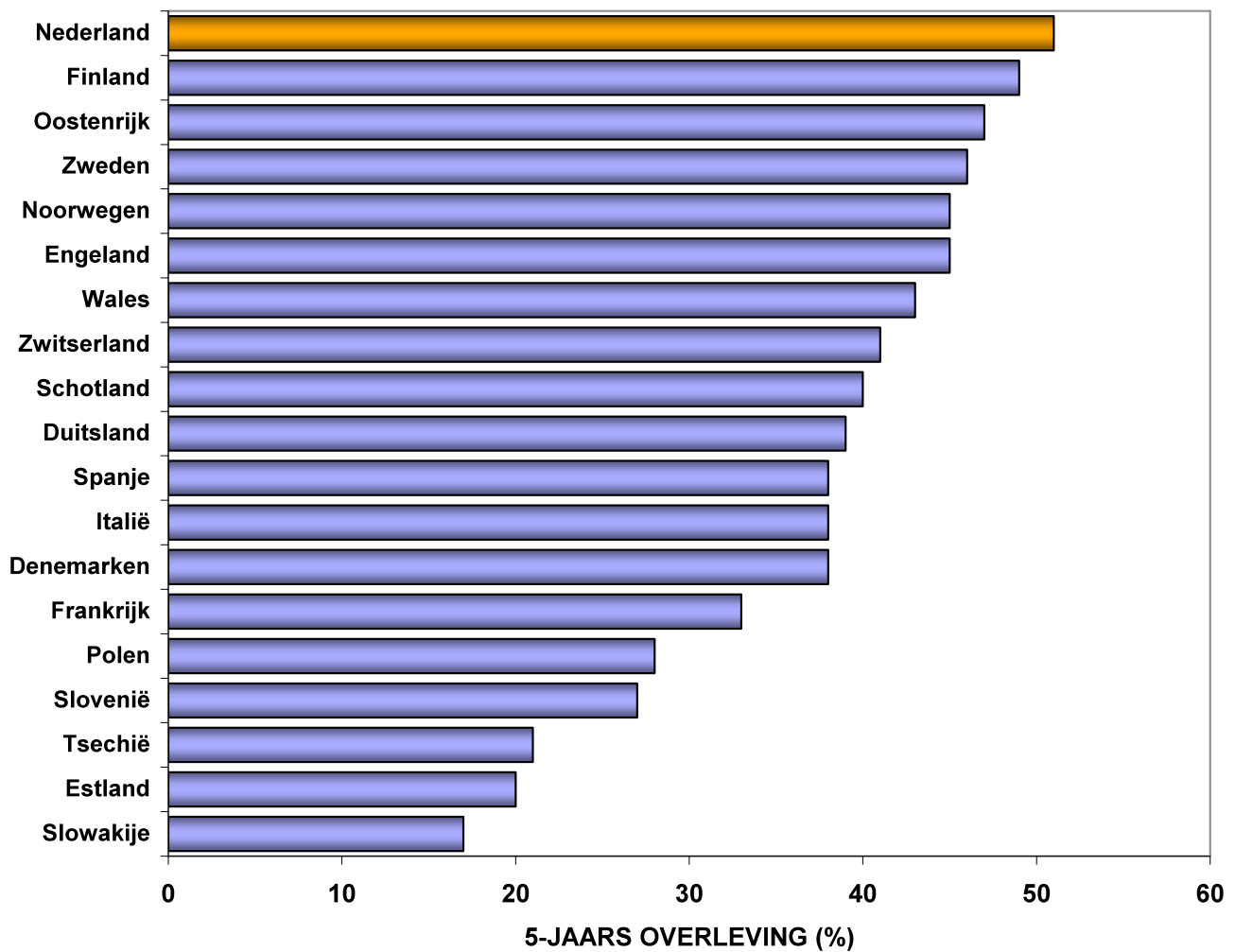
³ Bron: www.ikcnet.nl: Het betreft hier alle maligne hoofdhalstumoren zoals gedefinieerd in de IGZ-notitie.

Percentage patiënten behandeld in hoofdhaltscentrum**Opmerkingen:**

- Er is sprake van een geleidelijke toename van het aantal patiënten met een hoofd-halstumor met gemiddeld ongeveer 2% per jaar, met in 2005 een jaarlijkse incidentie van 2657 patiënten voor alle in de notitie genoemde tumoren.
- Het percentage patiënten dat in een hoofd-halscentrum is behandeld bedraagt sinds 1997 steeds meer dan 90%. Van de jaren 2006-2008 zijn nog geen landelijke incidentiecijfers bekend.

Bijlage 3 Sterfte hoofd-halstumoren in Europa

5-jaars overleving HOOFD-HALS KANKER



Bron: Sant, et al. *Annals of Oncology* 14
(Supplement 5): v61-v118, 2003

Bijlage 4 Behandelplan Hoofd-Halsoncologie**PATIËNTGEGEVENS**

Naam patiënt	m/v
Geboortedatum	
Registratienummer	
Naam Verwijzer (indien van extern)	
Afdeling Verwijzer (indien van extern)	
Ziekenhuis Verwijzer (indien van extern)	
Hoofdbehandelaar (HHOC)	

TUMORGEGEVENS

Lokalisatie primaire tumor	
ICD-09 code	
TNM stadium	
Bevindingen pathologie	

BEHANDELPLAN

Behandeling	Nadere omschrijving
Aanvullende diagnostiek	
Chirurgie	
Radiotherapie	
Systemische therapie	
Overige behandelingen	

BEHANDELAARS

	Naam arts	Ziekenhuis
Coördinerend arts		
(mede)behandelaars		
Chirurgie		
Radiotherapie		
Systemische therapie		
Overige behandeling		

Bijlage 5 Indicator doorstroomtijden

Relatie tot kwaliteit

Tumoren in het hoofd-halsgebied kenmerken zich door een relatief snelle groei. Dit betekent dat een (te) lang interval tussen datum verwijzing naar een hoofd-hals oncologisch centrum en de start van de primaire behandeling (chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie) kan leiden tot significante tumorgroei en opschuiven naar een hoger tumorstadium met vermindering van de genezingskansen, verandering van therapeutische opties of zelfs verandering van curatieve naar palliatieve behandeling.

Definitie

Doorstroomtijd conform NWHHT (Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren) = aantal dagen vanaf eerste consult tot startdatum primaire behandeling (chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie).

Norm: 80% van de patiënten start binnen 30 kalenderdagen na eerste consult in hoofd-hals oncologisch centrum met de primaire behandeling.

In/ exclusiecriteria

Wachttijd = doorstroomtijd – 30 dagen.

Inclusie: Alle patiënten met een kwaadaardige tumor, die voor de eerste keer worden gezien, uitgaande van:

- Mondholte (ICD-9 code: 141, 143, 144, 145, of ICD-0 code: C01-C06)
- Orofarynx (ICD-9 code: 146, of ICD-0 code: C09, C10 en C14.)
- Nasofarynx (ICD-9 code: 147, of ICD-0 code: C11)
- Hypofarynx (ICD-9 code: 148, of ICD-0 code: C12-C13)
- Larynx (ICD-9 code: 161, of ICD-0 code: C32)
- Neusholte en neusbijholten (ICD-9 code: 160, of ICD-0 code: C30 en C31)
- Maligne speekselklieren (ICD-9 code: 142, of ICD-0 code: C06.9, C07 en C08)
- Lymfkliermetastasen plaveiselcelcarcinoom van onbekende origine ICD-9 code: 199, of; ICD-0 code: C80
- Tweede en volgende primaire tumoren in de voornoemde ICD-0 codes

Exclusie: Benigne tumoren en patiënten die al bekend zijn met een hoofd-halstumor in het centrum en die een recidief en/of metastasen ontwikkelen.

Type indicator

Procesindicator

Kwaliteitsdomein**Operationalisatie**

Effectiviteit en tijdigheid, patiëntgerichtheid

De norm van 30 dagen is realiseerbaar indien zich tijdens het diagnostisch proces geen bijzonderheden voordoen. Bij veel patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied echter, worden tijdens het diagnostisch proces nieuwe afwijkingen gevonden, die nadere analyse behoeven, voordat definitieve besluitvorming kan plaatsvinden ten aanzien van de primaire behandeling. In deze gevallen is de norm van 30 dagen niet reëel. Om deze reden is gekozen voor rapportage van zowel een ongecorrigeerd percentage (waarbij geen rekening wordt gehouden met deze vertragende factor) als een gecorrigeerde norm, waarbij hiervoor wordt gecorrigeerd. Beide percentages (gecorrigeerd en ongecorrigeerd) dienen te worden gerapporteerd.

Teller (alle gevallen): Het aantal patiënten met bovengenoemde diagnoses dat binnen 30 kalenderdagen na eerste consult (dag 0) begint met de primaire behandeling.

Noemer (ongecorrigeerd): Alle patiënten met één van bovengenoemde diagnoses.

Noemer (gecorrigeerd): Alle patiënten met één van bovengenoemde diagnoses, waarbij tijdens het diagnostisch proces geen nieuwe afwijkingen worden gevonden die nadere analyse behoeven.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Patiënten met een maligniteit in het hoofd-halsgebied kunnen zich presenteren met een tumor die zich nog in een vroeg stadium bevindt tot lokaal uitgebreide processen al of niet in combinatie met regionale lymfkliermetastasen en/of metastasen op afstand. In de meerderheid van de gevallen is de behandeling in opzet curatief.

In de literatuur is steeds meer bekend over de invloed van wachttijden op kwaliteit van leven en tumorcontrole.

In een recent artikel over wachttijden voor oncologische chirurgie in Nederland is gekeken naar de invloed van wachttijd op de kwaliteit van leven als de diagnose kanker eenmaal vaststaat. De kwaliteit van leven tijdens wachten werd vooral bepaald door vermoeidheid en emoties en niet zozeer door klachten die gerelateerd waren aan de tumor zelf.

In een ander artikel werd bij hoofd-halstumoren een toename van het tumorvolume vastgesteld van 70% bij een gemiddelde wachttijd van 56 dagen hetgeen theoretisch, op basis van bekende TCP-modellen (Tumour Control Probability), zou resulteren in een 15% lagere lokale controle (5,6).

Mogelijkheden tot verbetering

In de periode 2003 werd een wachttijdenregistratie verricht binnen de centra van de NWHHT. Voor patiënten met een hoofd-hals oncologische aandoening bedroeg de gemiddelde doorstroomtijd 44 dagen. Dit was onveranderd ten opzichte van 2001. Slechts 22% van de patiënten werd behandeld binnen de termijn van 30 dagen. De overschrijding van de norm werd veroorzaakt door knelpunten in zowel het diagnostisch als therapeutisch traject. Hoewel de afgelopen jaren meer aandacht bestaat voor verkorting van de doorstroomtijden, waarbij ondermeer wordt gewerkt met zorgtrajecten, zijn de effecten hiervan op de doorstroomtijden niet overal duidelijk.

De nu geformuleerde doorstroomtijden en wachttijden zullen vanaf 1 januari 2009 worden gescoord bij alle patiënten met eerdergenoemde diagnoses. In de eerste helft van 2010 zal de eerste rapportage plaatsvinden. Indien de norm niet

zal worden gehaald zal een aanvullende analyse worden verricht naar de oorzaken hiervan. De uitkomsten van deze analyse zullen dan gebruikt worden om te komen tot een plan van aanpak voor 2011.

Betrouwbaarheid

De NWHHT definitie is het meest eenduidig omdat gerekend wordt vanaf de datum waarop de patiënt voor het eerst op een hoofd-hals oncologische polikliniek wordt gezien tot de datum waarop de eerste behandeling plaatsvindt. Deze data kunnen maar op een manier worden geïnterpreteerd. Op deze manier wordt de doorstroomtijd eenduidig vastgesteld.

Registreerbaarheid/ haalbaarheid registratie

De datum van het eerste consult wordt geregistreerd en/of is eenvoudig te

achterhalen uit ziekenhuisregistratiesystemen. Datum operatie en start radiotherapie worden waarschijnlijk overal geregistreerd. Datum van de eerste chemotherapie, in die gevallen waarin wordt gestart met inductie chemotherapie, is waarschijnlijk wat lastiger te achterhalen; deze datum wordt wel geregistreerd t.b.v. de kankerregistratie van de IK's.

Overall oordeel

Indien als wachttijd wordt genomen het aantal kalenderdagen tussen eerste consult en datum start behandeling minus 30 dagen (norm doorstroomtijd) dan is dit een goed uit te voeren prestatie-indicator. De indicator zegt iets over wachttijdenproblematiek.

ERBITUX[®] CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Verkorte IB-tekst Erbitux 5 mg/ml

Samenstelling en farmaceutische vorm: 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam.

Indicatie: De behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen.

- in combinatie met chemotherapie,
- als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatinen en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen.

Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

- in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte,
- in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte.

Contra-indicaties: patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoelheidsreacties op cetuximab. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie.

Waarschuwingen: Infusie gerelateerde reacties: Als de patiënt een lichte of matige overgevoelheidsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoelheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoelheidsreactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedbehandeling noodzakelijk maken. **Ademhalingsstelselaandoeningen:** Er zijn individuele gevallen van interstitiële longaandoeningen met een onbekend causaal verband tot cetuximab gemeld. Indien interstitiële longziekte wordt gediagnosticeerd, moet het gebruik van cetuximab worden gestaakt en de patiënt op passende wijze worden behandeld. **Huidreacties:** Als een patiënt ernstige huidreacties (2 graad 3; NCI-CTC) 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. De behandeling mag dan alleen worden hervat met een lagere dosis, als de reactie is afgenomen tot graad 2. 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. **Elektrolytenstoornissen:** Progressief afnemende serummagnesiumspiegels treden vaak op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden. Hypomagnesiëmie is reversibel na het stoppen met cetuximab. Daarnaast kan hypokaliëmie ontstaan als gevolg van diarree. Hypocalciëmie kan ook optreden; met name in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige hypocalciëmie verhoogd zijn. Het wordt aanbevolen om de elektrolytenspiegels in het serum te bepalen vóór aanvang van en regelmatig tijdens de behandeling met cetuximab. Indien nodig wordt aanvulling van elektrolyten aanbevolen. **Neutropenie en gerelateerde complicaties door infecties:** Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met last van huidlaesies, mucositis of diarree die het op treden van infecties kunnen bespoedigen. **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 jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is beperkte ervaring met het gebruik van cetuximab in combinatie met bestralingstherapie bij colorectale kanker.

Interacties: In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febrile neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie.

In combinatie met via infuus toegediend fluoropyrimidines traden zowel cardiale ischemie, waaronder myocardinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantaire erytrodysesthesie) vaker op dan bij infusies met alleen fluoropyrimidines.

Zwangerschap en borstvoeding: Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk.

Rijvaardigheid: Het wordt aangeraden om niet te rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden.

Belangrijkste bijwerkingen: overgevoelheidsreacties (bronchospasmen, urticaria, en/of hypotensie, dyspneu), milde tot matige stijging van leverenzymwaarden, 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 antineoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine en een corticosteroïd ontvangen. Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De allereerste dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m².

Bewaring/houdbaarheid: Bewaren bij 2°C-8°C (in de koelkast). Na opening is Erbitux bedoeld voor onmiddellijk gebruik.

Overige informatie: Injicieflaas met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EU/1/04/281/002 en 005, laatste aanpassing juli 2010. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.



Het organisatiecomité

*Géke Flach
Derrek Heuveling
Anne-Marie Krebber
Paula Kraak – Elswijk
Remco de Bree*

De eerste Jonge Onderzoekersdag van de NWHHT

Op 22 september 2010 werd in het VU medisch centrum de eerste Jonge Onderzoekersdag van de NWHHT Studiegroep georganiseerd. Vanuit alle NWHHT centra waren jonge onderzoekers (arts-onderzoekers, promovendi en artsen in opleiding tot specialist (AIOS)) die zich bezig houden met wetenschappelijk onderzoek over hoofd-halskanker aanwezig. Het was echt een dag voor en door jonge onderzoekers waarbij senior onderzoekers (met name leden van de stuurgroep van de NWHHT-SG) voor begeleiding zorgden. Deze dag was dan ook bedacht en verzorgd door jonge onderzoekers.

Zoals op de dag zelf weer bleek, wordt door jonge onderzoekers veel wetenschappelijk onderzoek verricht. Net als bij de behandeling van hoofd-halstumoren was ook het gepresenteerde onderzoek multidisciplinair, uiteenlopend van basaal en translationeel tot klinisch onderzoek, van onderzoek op gebied van diagnostiek tot op het gebied van therapie en op het gebied van chirurgie, radiotherapie en medische oncologie. Hoewel de gepresenteerde onderzoeken divers van aard waren, bleken er tussen de verschillende

onderzoeken toch diverse parallellen aanwezig te zijn. Door elkaar te informeren over ieders onderzoek werd gehoopt op een kruisbestuiving. Gezien de levendige en uitgebreide discussies die werden gevoerd, leek dit goed gelukt te zijn.

In totaal waren 54 deelnemers op deze dag afgekomen. Zeventien voordrachten en 15 posters werden gepresenteerd. Er waren ook prijzen te verdienen voor de beste voordracht en beste poster. Hoewel alle presentaties van hoge kwaliteit waren, werd deze strijd uiteindelijk gewonnen door Frank Leusink (UMCU Utrecht) en Wouter Lodder (NKI/AvL Amsterdam).

Dankzij sponsoring was deelname kosteloos, kon catering worden verzorgd en was voor elke deelnemer een fraai abstractboek beschikbaar gesteld.

Mede gezien het enthousiasme waarmee deze bijeenkomst werd ontvangen, ligt het in de bedoeling de Jonge Onderzoekersdag jaarlijks te organiseren. Voor de organisatie van volgend jaar hebben zich al kandidaten gemeld bij de Studiegroep.



Abstracts mondelinge presentaties 1e jonge onderzoekersdag

22 september 2010 te Amsterdam

PET-CT lymfoscintigrafie bij hoofd-halskanker: preklinische resultaten

D.A. Heuveling, G.W.M. Visser, G.A.M.S. Van Dongen, C.R. Leemans, R. de Bree
Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie, VU medisch centrum, Amsterdam

Inleiding

De schildklier (SWK-) procedure blijkt een betrouwbare diagnostische procedure te zijn bij vroeg stadium mondholtcarcinomen (T1-2N0). Dit geldt echter niet voor carcinomen in de voorste mondbodem. Het blijkt soms moeilijk om de SWK te detecteren en de sensitiviteit is dan ook lager vergeleken met andere lokalisaties (80% vs. 97%). Reden is de korte afstand tussen tumor en lymfeklieren. De resolutie van de beeldvorming, gebaseerd op gamma detectie, is vaak onvoldoende om tumor van SWK te onderscheiden. Daarnaast wordt intraoperatieve detectie van de SWK met behulp van een gammaprobe bemoeilijkt door de hoge achtergrondstraling vanuit de nabijgelegen tumor. Beeldvorming met positron emissie tomografie (PET) heeft een betere resolutie dan beeldvorming gebaseerd op gamma detectie, en zou zo tot betere detectie moeten leiden. Daarnaast geeft PET-CT ook anatomische informatie en kan PET-CT in tegenstelling tot SPECT-CT ook dynamisch

scannen. Tot op heden is er geen PET-tracer specifiek voor lymfoscintigrafie beschikbaar. Dit onderzoek beschrijft de ontwikkeling en evaluatie van de eerste PET-tracer geschikt voor de SWK-procedure.

Methoden

De positron emitter ⁸⁹Zirconium (⁸⁹Zr, $t_{1/2}$ =78 uur) werd gelabeld aan Nanocoll na modificatie met desferal. Radiochemische zuiverheid werd bepaald door middel van 'instant-thin layer chromatography'. Integriteit werd bepaald door eiwitscheiding op basis van gel-electroferese en vergeleken met ^{99m}Tc-Nanocoll. Deeltjesgrootte voor en na labeling werd gemeten met behulp van 'atomic force microscopy'. Voor in vivo evaluatie van ⁸⁹Zr-Nanocoll werd gebruik gemaakt van een lymfogene metastaseringsmodel in het konijn. PET(-CT) (n=6) scans werden verricht ter identificatie van de SWK direct na peritumoraal toedienen van 5 MBq ⁸⁹Zr-Nanocoll. Door middel van een peritumorale co-injectie (⁸⁹Zr-/^{99m}Tc-Nanocoll) konden biodistributie gegevens worden vergeleken, uitgedrukt in percentage van de geïnjecteerde dosis per gram

weefsel. Obducties vonden plaats 30 minuten (n=2), 1 uur (n=2) en 3 uur (n=2) na injectie.

Resultaten

Labeling van ⁸⁹Zr aan Nanocoll bleek reproduceerbaar met een radiochemische zuiverheid van >95%. Gel-electroferese toonde vergelijkbare resultaten. Na labeling bleek de deeltjesgrootte onveranderd (gemiddeld 8 nm). PET(-CT) toonde duidelijke opname van ⁸⁹Zr-Nanocoll in zowel de SWK als 'second echelon' lymfeklieren. Biodistributie gegevens van de SWK toonden geen verschillen tussen ⁸⁹Zr-Nanocoll en ^{99m}Tc-Nanocoll.

Conclusie

⁸⁹Zr-Nanocoll is een potentiële tracer voor SWK detectie met behulp van PET. Labelingsresultaten, deeltjesgrootte en in vivo evaluatie toonden geen verschillen met de huidige tracer ^{99m}Tc-Nanocoll.

MCC respons in een panel van 30 plaveiselcelcarinomen in het hoofd-halsgebied suggereert FA-deficiëntie

C.V.M. Verhagen, F. Hageman, A. Balm, M. Verheij, R.A. Grénman, A.C. Begg, M.W.M. van den Brekel, V.B. Wreesmann, C. Vens
Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding

Chemoradiatie is de standaardbehandeling voor patiënten met een vergevorderd stadium van plaveiselcelcarinomen in het hoofd-halsgebied (HHPCC). De gecombi-

neerde behandeling bestaat uit cisplatinum en radiotherapie (RADPLAT). Beide behandelingen geven DNA schade, waardoor hun combinatie effectiever is en de responskans vergroot. Toch treedt bij een groot deel van de patiënten een

lokaal recidief op. Patiënten die de zeldzame aandoening Fanconi Anemie (FA) hebben zijn hypersensitief voor cytostatica die DNA kruisverbindingen maken zoals cisplatinum en mitomycine C (MMC), en

voor bestraling. FA-patiënten hebben een mutatie in een van de genen van het FA pad, welke betrokken is bij DNA herstel. Opvallend is dat FA-patiënten 700 keer zoveel kans hebben op HHPCC, hetgeen een rol suggereert voor het FA-pad in de ontwikkeling van HHPCC bij niet FA-patiënten. De mogelijkheid bestaat dat een deel van de sporadische tumoren deficiënt is in dit specifieke pad. Het doel van deze studie is de FA-pad status te bepalen in sporadische HHPCC.

Methoden

FA-deficiënte cellen worden gekarakteriseerd door hypersensitiviteit voor MMC en een vergrote proportie cellen die in de G2-fase van de celdyclus verkeren na behandeling met MMC. We hebben een panel van 30 humane hoofd-halskanker

cellijnen getest op sensitiviteit voor MMC en MMC geïnduceerd G2-blok. Cellen werden behandeld met verschillende concentraties MMC gedurende minstens 5 verdubbelingstijden. Hierna werd de fractie cellen die overleefden bepaald. Om het MMC geïnduceerde G2-blok te bepalen werden cellen gedurende 2 uur met verschillende concentraties MMC behandeld. Cellen werden geanalyseerd met een flow cytometer.

Resultaten

De hoofd-halskanker cellijnen toonden een aanzienlijke variatie en spreiding in de reactie op MMC bij overlevingsanalyse. Vier van de 30 HHPCC cellijnen toonden een overleving die vergelijkbaar is met de FA-deficiënte controle fibroblast cellijnen met een aangetoonde mutatie in het FANCA of FANCG gen. We identificeerden verder 5 cellijnen met een

intermediair fenotype, vergeleken met de FA-deficiënte en de controle wild type fibroblast cellijn, wat partiële inactivatie van het FA-pad suggereert. De overige cellijnen toonden een vergelijkbare respons als gevonden in wild type cellen. Deze bevindingen werden bevestigd door G2-blok analyse. De verstoring van het FA-pad zal verder worden bestudeerd door expressie en sequentie analyse.

Conclusie

Onze data suggereren dat een aanzienlijk deel van de hoofd-halscarcinomen FA-achtige karakteristieken hebben. Wij denken dat deze groep beter zal reageren op behandeling met RADPLAT. Ons huidige werk omvat het precies achterhalen van de genetische FA-deficiënties in hoofd-halscarcinomen.

Multicenter validatie van een genexpressieprofiel ter voorspelling van lymfogene metastasering van mondholte plaveiselcelcarcinomen

F.K.J. Leusink¹, S.R. van Hooff², J.A. Kummer³, P.J. van Diest³, R. Koole¹, P. Roepman⁴, M.W.M. van den Brekel⁵, M.A. Merks⁶, J.C. Jansen⁷, E. Schuurin⁸, E.J.M. Speel⁹, R.H. Brakenhoff¹⁰, R.J. Baatenburg de Jong¹¹, P.J. Slootweg¹², F.C.P. Holstege², R.P. Takes¹³ Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie¹, Afdeling Fysische Chemie², Afdeling Pathologie³, Universitair Medisch Centrum Utrecht Agendia⁴, Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde⁵, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie⁶, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde⁷, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden Afdeling Pathologie⁸, Universitair Medisch Centrum Groningen Afdeling Moleculaire Celbiologie⁹, Maastricht Universitair Medisch Centrum Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde¹⁰, VU medisch centrum, Amsterdam Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde¹¹, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam Afdeling Pathologie¹² / Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde¹³, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.

Inleiding

De lage negatief voorspellende waarde (NVW; ca 70%) van de huidige diagnostiek om kleine lymfkliermetastasen in patiënten met een mondholte plaveiselcelcarcinoom te detecteren, is debet aan een te hoge hoeveelheid occulte metastasen om een SOHND achterwege te kunnen laten, resulterend in overbehandeling van de hals.

Het doel van deze studie is het nationaal valideren van een genexpressie profiel^{1,2} ter voorspelling van

lymfogene metastasering van mondholte plaveiselcelcarcinomen.

Methoden

Tumorsamples uit de mondholte en de orofarynx werden verzameld in 8 verschillende oncologische centra in Nederland. Genexpressie werd geanalyseerd m.b.v. een DNA microarray met daarop de 696 eerder gepubliceerde voorspellende genen. De NVW werd berekend van het gehele cohort (n=222), van een subset met daarin alleen de klinisch halsklier negatieve (cN0) tumoren (n=143) en

van een subset met daarin de meest relevante set waarin alleen T1-T2, cN0 mondholte tumoren (n=101). Histopathologische beoordeling werd als gouden standaard gebruikt ter bepaling van de halsklier status.

Resultaten

De NVW van het genexpressieprofiel was 72%. In de cN0 subset presteerde het profiel beter (NVW 85%). En in de klinisch meest relevante subset - waarin alleen cN0, T1-T2, mondholte plaveiselcelcarcinomen - het best met

een NVW van 89%.

Conclusie

Het combineren van klinisch en radiologisch onderzoek met het genexpressieprofiel verlaagt het percentage occulte metastasen naar 11% in de

klinisch meest relevante groep. Dit rechtvaardigt een "watchful waiting" beleid voor deze patiënten.

Referentie

1Roepman P et al, Nat Genet. 2005 Feb; 37(2):182-6

2Roepman P et al, Cancer Res. 2006 Feb 15; 66(4): 2361-6.

Subsidie

KWF project KUN 2006-3675 namens Piet J. Slootweg / NWHHT studie 2006-02

Prognostische waarde van hypoxiemarkers Hypoxia inducible factor-1a, Carbonic anhydrase en Osteopontin in T1-T2 larynxcarcinomen primair behandeld met radiotherapie

J.E. Wachters^{1,2}, M.L. Schrijvers^{1,2}, L. Menkema^{1,2}, M. Mastik¹, G.H. de Bock³, J.A. Langendijk⁴, P.M. Kluin¹, E. Schuurin¹, J.E. van der Wal¹, B.F.A.M. van der Laan²

¹Afdeling Pathologie en Medische Biologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

²Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

³Afdeling Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴Afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Inleiding

De primaire behandeling van het kleine T1 en T2 larynxcarcinoom is radiotherapie. De lokale controle na RT varieert van 63%-91% en 41%-100% voor resp. T1-T2 glottische en supraglottische tumoren. Op dit moment wordt de keuze van behandeling gebaseerd op de TNM-classificatie. Er is behoefte aan nieuwe prognostische parameters om de reactie op radiotherapie beter te kunnen voorspellen. Een bekende prognostische factor voor de reactie op radiotherapie is tumorhypoxie. Er zijn verschillende methoden beschikbaar voor de bepaling van de mate van hypoxie, waaronder het gebruik van endogene hypoxiemarkers, zoals Hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a), Carbonic anhydrase IX (CA IX) en Osteopontin (OPN).

Methoden

Tumorweefsel van 145 patiënten met T1-T2 larynxcarcinomen die primair zijn behandeld met radiotherapie (85 glottisch,

60 supraglottisch), werden immunohistochemisch geanalyseerd op expressie van HIF-1a, CA IX en OPN. De relatie van eiwitexpressie en klassieke klinische parameters met de klinische uitkomst werd onderzocht, gebruik makende van Kaplan Meier en Cox regressie analyses.

Resultaten

Bij de glottische tumoren werd een significant verband gevonden tussen een hoge expressie van HIF-1a een slechtere lokale controle (HR 3.07; $p=0.032$) en overleving (HR 3.48; $p=0.015$). Er werd geen significant verband gevonden tussen CA IX overexpressie en lokale controle (HR 2.23; $p=0.092$). Patiënten met een non-hypoxisch profiel (gedefinieerd als lage HIF-1a en lage CA IX expressie) hadden een significant betere lokale controle (HR 5.09; $p=0.030$). Echter, in de groep supraglottische tumoren werd geen verband gevonden tussen HIF-1a en CA IX met lokale controle (resp. HR 1.07; $p=0.92$; HR 0.34; $p=0.29$) en overleving (resp. HR 1.23; $p=0.71$; HR 0.83; $p=0.70$). In zowel de glottische als de supraglottische

larynxtumoren bleek OPN niet van prognostische waarde voor lokale controle (resp. HR 0.69; $p=0.56$; HR 1.37; $p=0.59$) en overleving (resp. HR 1.28; $p=0.63$; HR 0.99; $p=0.98$). OPN was in beide groepen tevens niet van toegevoegde waarde in het hypoxisch profiel.

Conclusie

De gevonden prognostische waarde van hypoxiemarkers HIF-1a en CA IX in glottische larynxcarcinomen kon niet worden bevestigd in supraglottische larynxcarcinomen. Dit zou verklaard kunnen worden door het relatief kleine aantal supraglottische larynxcarcinomen. Of tumorlokalisatie binnen de larynx een grote rol speelt zal nader onderzocht moeten worden. Immunohistochemische detectie van OPN expressie lijkt in T1-T2 larynxcarcinomen voor lokale controle en overleving niet van substantiële prognostische waarde te zijn.

Diagnostische en prognostische waarde van de detectie van humaan papillomavirus in halskliermetastasen van hoofd-halstumoren van onbekende primaire origine

J.M.J.A.A. Straetmans¹, Z. Mujagic¹, M. Henfling¹, A.H.N. Hopman¹, J. Vent², J.P. Klussmann³, B. Kremer¹, E.J.M. Speel¹

¹Maastricht Universitair Medisch Centrum

²Universiteit Keulen, Duitsland

³Universiteit Giessen, Duitsland

Inleiding

Halskliermetastasen van hoofd-halstumoren van onbekende origine (UPT's) hebben een huidige vijfjaarsoverleving van ongeveer 40% ondanks een uitgebreide diagnostische work-up ter stadiëring en detectie van de primaire tumorlocatie. Humaan papillomavirus (HPV) speelt een belangrijke rol in de etiologie van hoofd-halstumoren, in het bijzonder orofarynx tumoren. HPV-positieve tumoren hebben een significant betere prognose en komen in aanmerking voor een andere behandelingsstrategie. De aanwezigheid van HPV in UPT's kan van grote waarde zijn voor detectie van de primaire tumorlocatie, het voorspellen van prognose en het selecteren van tumor-specifieke behandelingsstrategieën. Dit wordt in deze studie nader onderzocht.

Methoden

In deze retrospectieve studie werd een serie van formaldehyde-gefixeerde, paraffine-ingebedde biopten van 47 UPT-patiënten onderzocht met behulp van p16INK4A immunohistochemie, HPV-specifiek PCR (Polymerase chain reaction) en FISH (Fluorescente in situ hybridisatie). Resultaten werden gecorreleerd met verzamelde klinische follow-up data.

Resultaten

Oncogeen HPV werd gevonden in 25% van de UPT's. De vijf-jaarsoverleving leek gunstiger in de HPV-positieve groep (64% vs. 39%; $p=0.093$). Een significante relatie werd gevonden tussen niet-rokers en de aanwezigheid van HPV in de tumor ($p=0.019$). De behandeling van UPT's verschilde niet op basis van HPV-status. Een significante correlatie werd gevonden tussen HPV-positieve UPT's en de kans op het

vinden van de primaire tumor in de orofarynx: 50% van de HPV-positieve UPT's ontwikkelde een orofarynx-tumor vergeleken met 14% van de HPV-negatieve UPT's ($p=0.038$).

Conclusie

HPV is aanwezig in 25% van de UPT's. De aanwezigheid van HPV lijkt geassocieerd met een gunstigere prognose. HPV-detectie in UPT's pleit voor een primaire tumor in de orofarynx. HPV-positiviteit in UPT's zou kunnen leiden tot aanpassing van het behandelingsplan.

Validation of imaging with pathology in laryngeal cancer

J.C. Magalhaes, N. Kasperts, N. Kooij, P.J. van Diest, C.A.T. van den Berg, C.H.J. Terhaard, C.P.J. Raaijmakers, M.E.P. Philippens

Afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Introduction

Delineation of the gross tumor volume (GTV) is one of the most important steps in radiation oncology. Therefore, validation of imaging techniques with pathology (as gold standard) is necessary. We investigated the feasibility and accuracy of an automated method to validate GTV delineations with pathology, in laryngeal and hypopharyngeal cancer.

Methods

High resolution computed tomography

(CT), dynamic contrast-enhanced CT, magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) scans were obtained from 10 patients before total laryngectomy (TLE). The laryngectomy specimen was fixed with formaldehyde, embedded in a block of agarose, sliced transversely in 3 mm thick slices, photographed, and histological sections were obtained. Using the thick-slice photos, an automatic 3D reconstruction of the specimen based on the agarose outer contours was performed. The CT was rigidly and automatically (with a manual initialization) registered to the 3D-

specimen. The MRI and the PET were also rigidly registered to the 3D-specimen using the CT as intermediate. Both the accuracy of the pathology-imaging registration and the specimen deformations were assessed. The GTV was delineated in the 3D-specimen by the pathologist, and in the CT, MRI and PET images separately, by an experienced radiation oncologist.

Results

Good agreement was observed between anatomical landmarks in the 3D-specimen

and in the in-vivo images. Hardly any deformations and shrinkage ($3\pm 1\%$) were found inside the cartilage skeleton. However, deformations were observed outside the skeleton, particularly in the epiglottis, which showed a mean displacement of (9.9 ± 4.6 mm). The overall registration error in the cartilage skeleton was on average 1.2, 2.5 and 2.7 mm between the 3D-

specimen and the CT, MRI and PET. The mean delineated GTV volume was 6.71, 15.2, 12.8 and 9.80 ml in the 3D-specimen, CT, MRI and PET respectively. The tumor coverage by CT, MRI and PET was on average 81, 73 and 66%, respectively.

Conclusion

Validation of GTV delineations with pathology

is feasible with an average overall error below 3 mm inside the laryngeal skeleton. Tumor coverage analysis must take into account the accuracy of the pathology-imaging registration. This method enables accurate microscopic and macroscopic validation of anatomical and functional imaging techniques for GTV delineation in laryngeal cancer patients.

Optische beeldgeleide chirurgie van hoofd-halstumoren

S. Keereweer¹, J.D.F. Kerrebijn¹, I.M. MoP², R.J. Baatenburg de Jong¹, C.W.G.M. Löwik² *1Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*
2Afdeling Moleculaire Endocrinologie & Moleculaire Beeldvorming, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding

Ondanks de uitgebreide mogelijkheden voor preoperatieve diagnostiek bij hoofd-halstumoren is de chirurg tijdens de operatie aangewezen op het uiterlijke aspect en voelbare veranderingen van weefsel om begrenzingen van de tumor te bepalen. Aangezien het volledig verwijderen van de tumor tijdens de operatie essentieel is voor een goede prognose voor de patiënt, is er behoefte aan intraoperatieve beeldvormende technieken waarbij tumormarges en regionale lymfklier uitzaaiingen adequaat kunnen worden bepaald. Een veelbelovende nieuwe ontwikkeling is het gebruik van optische beeldvorming met nabij infrarood fluorescentie (NIRF), waarbij NIRF moleculen worden gekoppeld aan tumorspecifieke eiwitten. Deze stoffen kunnen preoperatief worden geïnjecteerd waardoor visualisatie van tumorweefsel tijdens de operatie mogelijk wordt. In dit onderzoek worden de mogelijkheden onderzocht voor het gebruik van optische beeldvormende technieken en NIRF stoffen bij

detectie van hoofd-halstumoren in twee diervormen.

Methoden

Voor de diereperimenten werden twee verschillende modellen gebruikt waarbij humane tumoren werden geïnjecteerd bij immuundeficiënte muizen. Bij het eerste model werd een subcutaan hypofarynxcarcinoom gevormd door het inspuiten van cellen op de rug. Fluorescentie signaal van de tumor werd vergeleken met omliggend gezond weefsel. In het tweede model ontstond tongcarcinoom na injectie van cellen in de tong. Hier werd fluorescentie vergeleken met een controlegroep van muizen zonder tumor. Tumorgroei werd vervolgd middels bioluminescentie. Nadat de tumoren gegroeid waren werden verschillende NIRF stoffen geïnjecteerd en vond beeldvorming plaats. Na chirurgische resectie van de tumoren en lymfeklieren vond optische beeldvorming van de histologische weefselcoups plaats.

Resultaten

In beide tumormodellen was op ma-

croscopisch en histologisch niveau duidelijk onderscheid zichtbaar tussen tumor en normaal weefsel met het gebruik van vier verschillende NIRF stoffen. De tumorachtergrond ratio varieerde van 2.2 tot 6.9, afhankelijk van de gebruikte stof en het afgebeelde weefsel. In alle dieren met het tongcarcinoom ontstonden halskliermetastasen die ook met deze techniek zichtbaar konden worden gemaakt.

Conclusie

Het is mogelijk om onderscheid te maken tussen hoofd-halstumorweefsel of halskliermetastasen en gezond omliggend weefsel d.m.v. NIRF optische beeldvorming in diervormen. In combinatie met geschikte camerasystemen zouden verschillende stoffen bruikbaar zijn voor real-time beeldgeleide chirurgie van hoofd-halstumoren. Daarmee kan deze techniek een bijdrage leveren aan betere postoperatieve overleving en functionaliteit door het adequater bepalen van de tumorvrije marge.

Een nieuwe niet-invasieve techniek om de concentratie van de photosensitizer foscan in-vivo te bepalen

S.A.H.J. de Visscher¹, S. Kascakova², D.J. Robinson², H.J.C.M. Sterenborg², J.L.N. Roodenburg¹, A. Amelink², M.J.H. Witjes¹

¹Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen

²Centre for Optical Diagnostics and Therapy, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Inleiding

Photodynamische therapie maakt gebruik van lichtgevoelige stoffen (photosensitizers) in de behandeling van tumoren. Na het intraveneus toedienen van de photosensitizer ontbreekt tot op heden de mogelijkheid om de concentratie van de stof te meten in het doelweefsel. Om de behandeling te optimaliseren is dit wenselijk. Fluorescentie-differential pathlength spectroscopy (FDPS) is ontwikkeld om de concentratie van de photosensitizer mTHPC te meten in weefsel op een niet-invasieve wijze¹. In een dierstudie werd de betrouwbaarheid van deze nieuw ontwikkelde techniek onderzocht.

Methoden

Vierenvijftig Wistar ratten kregen mTHPC (Foscan) of liposomaal gebonden mTHPC

ingespoten (Foslip of Fospeg). FDPS metingen werden verricht op de tong, lip en lever tot 96 uur na injectie. Het doelweefsel werd uitgenomen en mTHPC chemisch geëxtraheerd. Deze door extractie verkregen mTHPC waarden, de gouden standaard, werden vergeleken met FDPS.

Resultaten

In de lever werd een significante ($P < 0.05$) correlatie tussen FDPS en extractie gevonden voor Foscan (0.95), Foslip (0.97) en Fospeg (0.96). In de lip werd deze significante ($P < 0.05$) correlatie gevonden voor Foslip en Fospeg, maar niet voor Foscan. In de tong had geen van de oplossingen een significante correlatie.

Conclusie

FDPS kan mTHPC betrouwbaar bepalen in de lever en in iets minder mate in de lip. In de tong

bleek FDPS minder betrouwbaar. FDPS bleek in staat de concentratie mTHPC in weefsel te meten. Echter, de metingen worden bemoeilijkt als het weefsel licht in hoge mate verstrooid, zoals door de keratine laag van het tongepitheel. Onderzocht zal worden of de FDPS metingen in weefsel voorspellend kunnen zijn voor het PDT effect.

Referentie

¹In vivo quantification of chromophore concentration using fluorescence differential path length spectroscopy. Kruijt B, Kascakova S, de Bruijn HS, van der Ploeg-van den Heuvel A, Sterenborg HJ, Robinson DJ, Amelink A. J Biomed Opt.

Functionele uitkomsten na radiotherapie of laserchirurgie voor een uitgebreid T1 of beperkt T2 glottisch larynxcarcinoom

Y. van Loon

Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding

De twee voornaamste behandelmethoden voor het T1-T2 glottisch larynxcarcinoom zijn radiotherapie en CO₂ laserchirurgie. Volgens de Nederlandse Richtlijn Larynxcarcinoom uit 2008 heeft laserchirurgie de voorkeur bij oppervlakkige "midcord" tumoren. Voor de overige uitgebreidere T1 en T2 tumoren blijft radiotherapie de voorkeursbehandeling. Laserchirurgie heeft enkele voordelen zoals het kunnen herhalen van de laserbehandeling en het achter de hand hebben van radiotherapie bij een residu, recidief of 2e primaire tumor. Nadeel van laserchirurgie is dat de stemkwaliteit

mogelijk slechter wordt dan na radiotherapie. De oncologische resultaten van laser en radiotherapie lijken vergelijkbaar waardoor het wenselijk is om te onderzoeken wat de functionele resultaten zijn voor uitgebreide T1- en beperkte T2 - glottische larynxcarcinomen.

Methoden

Doel: Het bepalen van de frequentie en intensiteit van functionele bijwerkingen (longitudinaal toxiciteitsprofiel) bij patiënten na laserchirurgie of radiotherapie voor een uitgebreid T1 of een beperkt T2 glottisch larynxcarcinoom. Design: Prospectief cohort onderzoek. Follow-up van 2 jaar. Patiënten: 30 patiënten per behande-

lingsarm, deelnemende centra: LUMC en ErasmusMC. Uitkomstmaten: Stemkwaliteit, -functie en -performance, slikken, gewicht en kwaliteit van leven.

Resultaten

De inclusie van deze studie is nog niet beëindigd waardoor de resultaten bestaan uit een overzicht van de stand van zaken tot op heden. Inclusie: Op basis videostroboscopie en PA plaveiselcarcinoom werden 30 patiënten geschikt bevonden na beoordeling door een KNO-arts. Van de 30 patiënten wensten 2 geen deelname en 2 patiënten verkozen radiotherapie in

een ander centrum dan de studiecentra. De overige 26 patiënten hadden allen voorkeur voor laserbehandeling. Bij 14 patiënten vond laserbehandeling volgens protocol plaats. Redenen voor exclusie waren tweede primaire tumor tijdens microlaryngoscopie (MLC), expositie onmogelijk, tumor te groot om te laseren of een afwijking aan de contralaterale stemband. Na exclusie volgde behandeling vol-

gens de Richtlijn Larynxcarcinoom 2008. Complicaties: Bij 2 patiënten ontstond granuloomvorming ter plaatse van de voorste commissuur waarbij bij 1 patiënt een larynxweb resteerde.

Conclusie

Het blijkt dat de meeste patiënten (26/30) geïnteresseerd zijn in deelname aan deze studie en dat de voorkeur uitgaat naar laserchirurgie. De voornaamste redenen

hiervoor zijn dat de behandeling in 1 dag plaatsvindt en dat radiotherapie achter de hand kan worden gehouden voor een recidief of 2e primaire tumor. Verder kan er bias zijn opgetreden tijdens voorlichting door de voorkeur van de behandelend arts of tijdens de MLC aangezien drie KNO-artsen de behandeling met laser uitvoeren.

De EGFR-PI3-K/AKT signaleringsroute in patiënten met hoofd-halstumoren

M.M. Nijkamp, I.J. Hoogsteen, P.N. Span, R.P. Takes, J. Lok, P. Rijken, A.J. van der Kogel, J. Bussink, J.H.A.M. Kaanders
Afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Inleiding

De levensverwachting van patiënten met hoofd-halstumoren (HHT) is sterk verbeterd door nieuwe behandelingsmogelijkheden zoals geaccelereerde radiotherapie, chemoradiatie en EGFR-blokkers. Vanwege toegenomen bijwerkingen is het essentieel om patiënten te kunnen selecteren die baat zullen hebben bij een behandeling. De epidermal growth factor receptor (EGFR) komt vaak tot overexpressie in HHT. Geactiveerd EGFR (pEGFR) stuurt verschillende signaleringswegen in de tumorcel aan, waaronder de PI3-K/AKT route, waardoor genen die verantwoordelijk zijn voor de overleving en proliferatie van de tumorcel tot expressie komen. Eerdere studies laten zien dat overexpressie van EGFR leidt tot een verminderde locoregionale controle en overleving na behandeling met radiotherapie. Geactiveerd AKT (pAKT) wordt eveneens in verband gebracht met de prognose van HHT patiënten. Doel van deze studie was om het verband tussen pEGFR, pAKT

en het tumor micromilieu te onderzoeken en om de prognostische betekenis van deze markers vast te stellen.

Methoden

68 patiënten met HHT kregen de hypoxiemarker pimonidazol toegediend. Hypoxie, pEGFR, pAKT en vaten werden immunohistochemisch bepaald. Door middel van automatische beeldanalyse werden de hypoxische fractie, en pEGFR en pAKT expressie gekwantificeerd, gedefinieerd als oppervlakte positief voor de respectievelijke marker t.o.v. het totale tumoroppervlakte. Alle factoren zijn gerelateerd aan klinische uitkomsten.

Resultaten

Een grote variatie in hypoxische fractie (mediaan 3.9%, bereik 0-20%), expressie van pEGFR (mediaan 0.6%, bereik 0-34%) en pAKT (mediaan 1.5%, bereik 0-16%) tussen de tumoren werd waargenomen. Er was een significante correlatie tussen pEGFR en pAKT expressie (r_s 0.52, $p=0.004$). Daarnaast lieten de meeste tumoren co-lokalisatie zien van pEGFR en

pAKT (mediaan 1.8%, bereik 0-78%). Een lage pAKT expressie was geassocieerd met een verhoogd risico op regionale relaps ($p=0.048$, log-rank) en metastasen op afstand ($p=0.043$).

Conclusie

De correlatie tussen pEGFR en pAKT duidt op activering van de PI3-K/AKT route door fosforylering van EGFR. Echter, niet alle tumoren laten in gelijke mate co-lokalisatie zien, wat wijst op meerdere factoren die een rol spelen bij de activering van de signaleringsroute. pAKT heeft prognostische waarde voor regionale controle en metastase-vrije overleving. Deze bevindingen worden op dit moment nader onderzocht in een fase 3 studie met patiënten met larynx tumoren (ARCON).

HPV-16 is geïntegreerd in het genoom van drie HPV-16 positieve squameuze hoofd-hals carcinoma cellijnen

N.C. Olthof, M. Henfling, A.H.N. Hopman, F.C.S. Ramaekers, B. Kremer, E.J.M. Speel Maastricht Universitair Medisch Centrum

Inleiding

Infectie met het humane papillomavirus (HPV) is een risicofactor bij het ontstaan van squameuze hoofd-halscarcinomen (SHHC). De relatie tussen integratie van HPV en hoofd-halscarcinogenese is echter niet duidelijk en het percentage tumoren waarbij integratie wordt gevonden varieert sterk bij gebruik van verschillende analysemethoden.

Methoden

Wij hebben van drie HPV-16-positieve SHHC cellijnen, UM:SCC047, UPCI:SCC090 en UD-2, de virale fysische status bepaald gebruik makend van de volgende assays: fluorescente in situ hybridizatie (FISH), multiële ligatie-afhankelijke probe amplificatie

(MLPA), en amplificatie van papillomavirus oncogene transcripten (APOT). De resultaten van deze assays zijn vervolgens met elkaar vergeleken.

Resultaten

HPV-16-specifieke PCR en -FISH toonde in alledrie de cellijnen virus aan. Hoewel de cellijnen een integratie-specifiek FISH patroon lieten zien, kon met behulp van MLPA alleen in UPCI:SCC090 and UM:SCC047 integratie worden aangetoond. HPV bleek respectievelijk geïntegreerd in chromosoom 9, meer specifiek in het open reading frame 156, en 3q28 na APOT analyse. In de UD-2 cellijn toonde MLPA zowel episomaal als geïntegreerd virus aan, terwijl APOT analyse geen virusintegratie kon detecteren. HPV-16 FISH op metafasepreparaten

van UD-2 toonde definitief chromosomale integratie aan. Hoewel het aantal FISH-integratiesignalen beperkt was, respectievelijk 1, 2 en 5 in UM:SCC047, UD-2 en UPCI:SCC090, werden er met MLPA honderden virale kopieën per cel gevonden.

Conclusie

Combinatie van verschillende analysemethoden ter identificatie van de fysische status van HPV-16 tonen virale integratie aan in drie hoofd-halscarcinoma cellijnen. Zowel het aantal integratiesignalen per kern als de virale load verschillen echter per cellijn, en de APOT assay bleek niet in staat fusietranscripten van virus-humaan RNA aan te tonen in UD-2.

De waarde van ploëdie in orale premaligne slijmvliesafwijkingen

T.J.H. Siebers^{1,2}, R.M.P.T. Hamers^{3,4}, I. Otte-Höller², E.J.M. Speel⁴, B. Kremer³, J.A.W.M. van der Laak², P.J. Slootweg², M.A.W. Merks¹
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie¹ en afdeling Pathologie², UMC St. Radboud Nijmegen
Afdeling Keel-, Neus-, en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie³ en afdeling Moleculaire Celbiologie⁴, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Inleiding

Orale leukoplakie is een relatief veel voorkomende aandoening van het slijmvlies van de mondholte. De huidige behandelstrategie van deze afwijking wordt vastgesteld op basis van klinische inspectie en histopathologische beoordeling van het weefsel. Echter, deze methoden zijn niet 100% betrouwbaar. Conventionele histopathologische beoordeling is subjectief ten gevolge van intra- en interobserver variabiliteit. Het doel van deze studie is te kijken of DNA ploëdie van aanvullende, voorspellende waarde kan zijn bij de maligne transformatie

van premaligne slijmvliesafwijkingen.

Methoden

Alle patiënten (n=102) die in de periode 1991-2008 de afdeling MKA-chirurgie van het UMCN St. Radboud bezochten, in verband met een histopathologische bevestigde leukoplakie van de mondholte, zijn geïnccludeerd in deze retrospectieve studie. De follow-up werd hierbij in kaart gebracht. Vervolgens werd een ploëdiebepaling middels DNA image cytometrie uitgevoerd op het biopt van de eerste premaligne afwijking en de daaropvolgende ontwikkelde maligniteit in dezelfde regio. Aanvullend is een FISH analyse (chromo-

somen 1 en 7) gedaan. Om synchrone laesies uit te sluiten diende de tijd tussen de gestelde diagnoses minimaal 6 maanden te bedragen.

Resultaten

DNA image cytometrie toonde aan dat 43,5% (10/23) van de aneuploëide en 7,6% (6/79) van de diploëide premaligniteiten zich ontwikkelden tot een plaveiselcelcarcinoom. ($p < 0.001$). De resultaten van de FISH bedroegen 47,0% respectievelijk 9,4% ($p < 0.001$)

Conclusie

Aneuploëide premaligne laesies heb-

ben een significante hogere kans op maligne transformatie dan diploïde premaligniteiten. In combinatie met

de huidige histopathologie lijkt een ploïdie-bepaling een belangrijk instrument om premaligne laesies met een

hoog risico op maligne ontaarding te identificeren.

Interobserver variabiliteit van premaligne laryngeale slijmvliesafwijkingen

A.J.H.M. Fleskens, V.E. Bergshoeff, A.C. Voogd, M-L. F. van Velthuysen, F.J. Bot, E.J.M. Speel, B. Kremer, R.P. Takes, P.J. Slootweg
Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Inleiding

Bij premaligne laryngeale slijmvliesafwijkingen kan in een deel van de gevallen progressie plaatsvinden naar invasief carcinoom. Wanneer dit wel of juist niet gebeurt, is nog grotendeels onduidelijk en er bestaan vooralsnog geen middelen om dit risico te voorspellen. Daarnaast spelen bij histopathologisch onderzoek van dergelijke laesies ook subjectieve factoren een rol en is dit derhalve onderhevig aan interobserver variabiliteit.

Methoden

Met als doel om interobserver variabiliteit te meten vond histopathologische beoordeling van 110 casus plaats door drie pathologen, volgens het WHO, SIN en Ljubljana classificatie systeem. Naast dit 'all-options'

systeem werd tevens een twee- en drie-optiesysteem ontwikkeld.

Resultaten

De hoogste ongewogen κwaarden voor het all-options systeem werden gevonden voor de SIN classificatie (0.28 (95% CI, 0.23-0.33)). Aangaande het twee-optiesysteem liet de Ljubljana classificatie de hoogste ongewogen κwaarden zien (0.50 (95%, 0.39-0.61)). Het drie-optiesysteem liet vergelijkbare resultaten zien: WHO 0.39 (95% CI, 0.31-0.47); SIN 0.40 (95% CI, 0.32-0.48); Ljubljana 0.39 (95% CI, 0.31-0.47). Simultane beoordeling liet een hoge mate van overeenstemming zien.

Conclusie

Geen duidelijke tendens ten faveure van een classificatie systeem werd gevonden.

Het drie-optiesysteem zou vanwege correlatie met klinische praktijk en hogere ongewogen κwaarden van additionele waarde kunnen zijn. Daarnaast zou bij verdenking van dysplasie of carcinoom beoordeling door meer dan één patholoog moeten worden overwogen. Ondanks implementatie van gewogen κwaarden komt de interobserver variabiliteit niet verder dan middelmatige overeenkomst, hetgeen een bevestiging is dat de huidige klinische praktijk behoefte heeft aan additionele criteria. Hierom worden tevens resultaten getoond van een studie naar de gelijktijdige bepaling van DNA ploïdie en biomarker expressie in weefselcoupons.

Data management and treatment results on primary NPC cases in Yogyakarta slijmvliesafwijkingen

Maarten Wildeman, J. Zandbergen, Camelia Herdini, J. M. Middeldorp, I.B. Tan
Nederlands Kanker Instituut- Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, VU Medisch Centrum. Gadjah Mada University Yogyakarta, Indonesia.

Introduction

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) occurs sporadically in the Western world, but is endemic in certain parts of South-East Asia, such as southern China and the Indonesian archipelago.

The worldwide incidence of NPC exceeds 80.000 cases/year with 19,616 new cases each year in South-China. However for most developing countries data is lacking due to absent or inadequate registries. Indonesia has an estimated yearly

NPC incidence of ~6/100.000 leading to total of 12.000 new cases per year. Yogyakarta represents an area of high NPC incidence (hot-spot), mainly affecting Javanese populations, whereas Jakarta has NPC patients from Java-

nese and Chinese background. Treatment for primary NPC is radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for advanced stage disease. Despite the radio responsiveness of nasopharyngeal tumors, good long-term survival is only achieved for patients who have early primary tumors with minimal neck disease, giving 67-71% 10 years disease free survival for T1, T2 and N0-1. Survival is poor for patients who have extended tumors and/or extended neck nodes with 29-54% 10 years disease free survival for T3, T4 and N2, N3.

Current situation in Indonesia

Since 2009 a new online data system, developed in collaboration with the Netherlands Cancer Institute, is in

use to collect reliable data. An interim analysis has shown that the results on overall treatment time have still not been improved in recent years (only 1 in 15 patients finished the treatment in time). Overall results show a successful outcome directly after treatment of < 10%. This in contrast to international studies with treatment results between 60 to 85% 5 years survival!!

Reasons for non-compliance were analysed and mainly relate to poor counselling and financial constraints. Diagnostic monitoring predicts the poor outcome.

Conclusion

The treatment of NPC in Indonesia remains extremely difficult due to the lack of effective treatment possibilities. Effort must be taken to screen for early stage

disease and to counsel the patients adequately about the nature of their disease and their chances for cure. With optimal selection of the patients, treatment outcome for patients with a chance for cure can be improved and expensive and inadequate treatment for patients beyond cure can be avoided. Better counselling and palliative care has to be the main focus for the near future, while improving radiotherapy facilities at the same time. Data management is essential to get inside information about the treatment results and will give us a view on the current treatment situation in Indonesia. New treatment options are clearly needed and currently under development in our group.

Biological response of tissue engineered mucosa to ionizing radiation: A time study

W.M.W. Tra, H.W. van Neck, S.E.R. Hovius, S. Perez-Amodio
Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Introduction

Tissue Engineered Mucosa (TEM) was originally designed to reconstruct large oral defects remaining in the oral cavity after oncological resection. Previous study showed that TEM could also be used as a tool to study the biological response to ionizing radiation (IR), as IR is a major part of the treatment of patients after oncological resection. This study focused on the biological response of TEM in time after exposure to a single dose of IR. We hypothesize that TEM is capable to detect DNA double strand breaks (DSBs) caused by IR, and that TEM can repair this damage using the main DNA repair pathways, non-homologous end-joining (NHEJ) and homologous recombination (HR).

Methods

Human primary keratinocytes and fibroblasts were isolated from buccal biopsies, cultured and seeded onto

de-epidermized dermis. TEM was irradiated with a single dose of 16.5Gy, 0Gy was used as control. TEM was harvested 1, 6, 24, 48 and 72h after exposure to IR. DNA damage and repair, cell proliferation, apoptosis and extracellular matrix components were quantified using immunohistochemistry.

Results

The number of DNA DSBs was significantly higher 1, 6 and 24h post-irradiation (Fig. 1). The number of cells using HR to repair DNA damage was significantly higher post-irradiation. Time did not affect the number of cells using NHEJ. Proliferation was significantly lower after 24, 48 and 72h post-irradiation (Fig. 2).

Conclusion

Our results indicate that effects of IR can be studied in detail. This study provides new insights in the mechanism underlying irradiation damage in TEM. Future research will include the use of radioprotective agents to

improve the quality of TEM after IR.

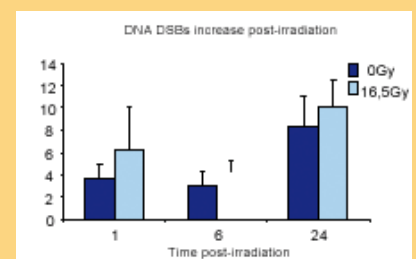


Fig. 1. The number of DNA DSBs increase after IR.

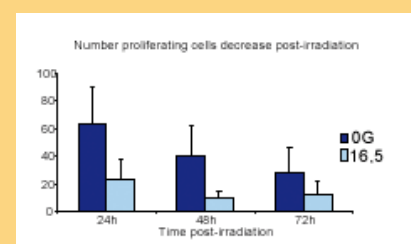


Fig. 2. The number of proliferating cells significantly decreased after IR.

Hyperbare zuurstof therapie in de behandeling en preventie van stralingsgeïnduceerde schade in het hoofd-halsgebied

L. Spiegelberg, U.M. Djasim

Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Inleiding

Radiotherapie wordt veelgebruikt bij de behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied. Echter, bestraling kan ook stralingsgeïnduceerde schade toebrengen aan de omringende gezonde weefsels. Acute of chronische schade als gevolg van radiotherapie kan zich uiten in diverse kwalen, zoals xerostomie en osteoradionecrose. Hyperbare zuurstof therapie (HBOT) wordt al sinds lange tijd klinisch toegepast in de behandeling van stralingsgeïnduceerde weefselschade, hoewel het exacte biologische werkingsmechanisme nog niet volledig ontrafeld is. Ons doel is de bestaande klinische en pre-klinische literatuur te analyseren middels een systematische review, om aan de hand daarvan richting te bepalen voor vervolgonderzoek. Tevens presenteren wij de opzet van ons dierexperimenteel onderzoek naar de effecten van HBOT op bestraalde weefsels.

Methoden

Een systematische zoekopdracht

werd uitgevoerd in de PubMed database. Klinische en pre-klinische studies over de effecten van HBOT op bestraalde weefsels van het hoofd-halsgebied, gepubliceerd tussen Januari 1990 en Juni 2009 werden geïnccludeerd. Tevens zijn wij gestart met dierexperimenteel onderzoek naar de effecten van HBOT op bestraalde hoofd-halsweefsels in een muismodel. In onze opzet worden muizen (n=21 per groep) bestraald in het hoofd-halsgebied en ondergaan hyperbare zuurstof therapie. Op 2, 6 en 10 weken na bestraling wordt de speekselproductie gemeten, waarna de muizen worden geofferd (n=7 per tijdspunt). Van elke muis worden de mandibula en maxilla geoogst voor microCT analyse en histomorfometrie. Tevens worden monsters van speekselklieren, tong en wangslimvlies genomen voor histologische analyse.

Resultaten

Acht pre-klinische en twintig klinische studies werden gevonden die de effecten van HBOT op bestraalde hoofd-halsweefsels onderzochten. Klinische studies missen randomized controlled trials en

hebben daardoor beperkte zeggingskracht. Hoewel conclusies uiteenlopen, suggereren de meeste studies een positief effect van HBOT op bestraalde weefsels. Wij verwachten deze positieve effecten terug te zien in onze dierproeven, die zich momenteel nog in een vroege fase bevinden.

Conclusie

Onze literatuurstudie geeft aan dat er relatief weinig robuust pre-klinisch en klinisch onderzoek is verricht naar de effecten van hyperbare zuurstof therapie op bestraald weefsel. In experimentele studies dient het biologische werkingsmechanisme nader onderzocht te worden, zodat de bevindingen kunnen worden getoetst in klinische studies. Daarom zijn wij gestart met een reeks experimenten waarbij in een muismodel wordt gekeken naar de effecten van hyperbare zuurstof therapie op de regeneratie van bestraalde weefsels in het hoofd-halsgebied.

Mastication and tongue function in patients treated for malignancies in the tongue and/or floor of mouth; a one year prospective study

C.M. Speksnijder, A. van der Bilt, M.A.W. Merckx, R. Koole

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Introduction

People confronted with oral cancer run a high risk of deteriorated oral function. Reduced tongue function may affect mastication, deglutition and speech. Reduced masticatory function may affect quality of life and food choice. An altered food

choice may result in lower intakes for key nutrients and weight loss.

Methods

Dental state, bite force, masticatory performance, tongue sensation, tongue mobility and maximum force of the tongue were determined in a group of 45 pa-

tients with a squamous cell carcinoma of tongue and/or floor of mouth and 60 healthy persons matched on age. Twenty-three patients had surgery and 22 had surgery and radiotherapy. Patients were measured maximal 4 weeks before surgery, shortly (4-6 weeks) after surgery, shortly (4-6

weeks) after radiotherapy, 6 and 12 months after surgery. Healthy persons were measured once.

Results

Surgical intervention had a large negative impact on oral function. Radiotherapy further worsened dental state, bite force and masticatory performance. However, radiotherapy

did not significantly influence sensation, mobility or maximum force of the tongue. Nevertheless, patients treated by surgery and radiotherapy had a significant worse dental state, bite force, masticatory performance, tongue sensation and tongue mobility than patients treated by surgery only. The tongue force in patients of both groups increased significantly in the first half year after surgery. However, this

increase disappeared in the next half year.

Conclusion

Objective determination of oral function one year after surgery showed that treatment of malignancies in tongue and/or floor of mouth had a significant impact on mastication and tongue function in all patients.

Kosteneffectiviteit van een "stepped care" zorgprogramma bij patiënten behandeld voor hoofd-hals kanker (HNC) of longkanker (LC) met angst en/of depressie

A.M.H. Krebber, R. de Bree, C.R. Leemans, A. Becker, E.F. Smit, P. Cuijpers, I.M. Verdonck-de Leeuw
Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie, VU medisch centrum, Amsterdam
Afdeling Longziekten, VU medisch centrum, Amsterdam
Afdeling Klinische Psychologie, Vrije Universiteit, Amsterdam

Inleiding

Jaarlijks wordt er in Nederland bij meer dan 10.000 patiënten longkanker of hoofd-halskanker gediagnosticeerd, van wie 15-25% na behandeling te kampen heeft met co-morbide angst of depressie.

Hoewel er bewijs is dat psychosociale hulp aan kankerpatiënten effectief is, worden patiënten met een lage overlevingskans (longkanker) of met weinig voorkomende tumortypen (hoofd-halskanker) vaak buiten beschouwing gelaten, terwijl deze patiënten juist tot de meest emotioneel noodlijdende patiënten behoren. Verwijzing naar psychosociale zorg wordt belemmerd door onvoldoende adequate screeningsinstrumenten in oncologische settings en doordat de traditionele wijzen waarop psychosociale hulp wordt geleverd niet aan de behoeften van patiënten lijken te voldoen.

Een "stepped care" benadering, waarin onder andere een zelfhulpcur-

sus via Internet wordt aangeboden, heeft de potentie om de doeltreffendheid van psychosociale zorg in een oncologische setting te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Vaststellen van de kosteneffectiviteit van een "stepped care" zorgprogramma bij patiënten behandeld voor hoofd-halskanker of longkanker met angst of depressie.

Methoden

Opzet: Een gerandomiseerde gecontroleerde trial. Follow-up op 3, 6, 9 en 12 maanden. Onderzoekspopulatie: HNC en LC patiënten 1 tot 36 maanden na curatieve behandeling met een depressie (minor of major) of een gegeneraliseerde angststoornis zoals gemeten met het Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Interventie: een stepped care strategie met 4 stappen: 1) Watchful waiting, 2) Zelfhulp via Internet, 3) Problem Solving Therapy door een verpleegkundige, 4) Intensievere psychotherapie en/of medicatie. Patiënten in de controlegroep

krijgen de gebruikelijke zorg (meestal geen interventie of intensieve psychotherapie en/of medicatie).

Onderzoeksvariabelen

Primaire uitkomstmaat is de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en kosteneffectiviteit (gebruik gezondheidszorg, werkhervatting (TIC-P, PRODISQ modules)). Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HN35, QLQ-LC13) en patiënttevredenheid (EORTC PATSAT).

Planning

Alle patiënten worden gescreend op distress met behulp van een touchscreen computersysteem (OncoQuest). Het CIDI interview wordt uitgevoerd bij patiënten met distress; als daaruit een DSM-IV depressie of angststoornis blijkt, worden patiënten gevraagd te participeren. Er worden 176 patiënten gerandomiseerd in een interventie- en een controlegroep.

NWHHT

Jaarverslag 2009

Het Dagelijks Bestuur:

Prof. dr. C.R. Leemans, voorzitter
 Dr. C.H.J. Terhaard, secretaris
 Prof. dr. H.A.M. Marres,
 penningmeester
 Prof. dr. J.A. Langendijk
 (tot juli 2009)
 Dr. A.P.M. Langeveld
 (vanaf juli 2009)
 Dr. L.E. Smeele

Het Algemeen Bestuur:

Dr. J.P. de Boer
 Dr. M.F. de Boer
 Dr. F.R. Burlage
 mw. P.A.H. Doornaert
 P.L.A. van den Ende
 Dr. R.J. van Es
 Dr. K.W. Kross
 Prof. dr. P.C. Levendag
 Prof. dr. J.P.R. van Merkesteyn
 Prof. dr. M.A.W. Merks
 Dr. J.G.A.M. de Visscher

Bezitters van de erepenning:

Prof. dr. P.C. de Jong (1994)
 Prof. dr. E.A. van Slooten (†) (1995)
 Prof. dr. P. van den Broek (1999)
 Prof. dr. G.J. Hordijk (2009)
 Dr. P.P. Knegt (2009)
 Prof. dr. J. Oldhoff (1999)
 Prof. dr. G.B. Snow (2002)
 Prof. dr. A. Vermey (†) (2002)
 Prof. dr. I. van der Waal (2009)

Secretariaat:

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

Wetenschappelijke vergadering

Op 8 en 9 oktober 2009 werd het 25 jaar bestaan van de NWHHT gevierd met een congres in Utrecht. In de gastvrije Gertrudiskapel werd op donderdag 8 oktober het dagprogramma ingevuld door de Studie Groep, waarbij van de lopende studies verslag werd gedaan en nieuwe voorstellen werden ingebracht. Na een afsluitende borrel onder begeleiding van het orkest Tzigane werd het programma voortgezet in het Centraal Museum, waar na het buffet kon worden genoten van een optreden van Opera della Casa. Het trio, bestaande uit een pianiste en twee zangeressen verzorgde een muzikale en hilarische voorstelling 'op maat'.

Tijdens het programma van de volgende dag zetten de centra hun beste beentje voor om te laten zien wat hun bijdrage was geweest aan de afgelopen 25 jaren en werden soms bescheiden, soms ambitieuze toekomstvisies uit de doeken gedaan. Aan de heren Hordijk, Knegt en Van der Waal werden door de voorzitter de erepenningen uitgereikt als dank voor hun verdiensten voor de NWHHT. Al met al kan worden teruggezien op een geslaagde viering die als basis kan dienen voor de volgende 25 jaar.

Studie Groep

Er lijkt ook in 2009 sprake van een duidelijke toename in het aantal studies dat in NWHHT verband wordt voorgesteld en uitgevoerd. Er lijken echter wel een aantal knelpunten te bestaan en de researchgroep heeft zich voorgenomen deze proberen te identificeren en aan oplossen hiervoor bij te dragen. Overwogen is daarnaast om met de researchgroep ook studies te initiëren maar hier is vooralsnog vanaf gezien. Het streven is vooral de initiatieven tot en het succesvol volbrengen van studies in samenwerkingsverband vanuit de verschillende centra te bevorderen. Verbetering van een duidelijk herkenbare identiteit wordt door de researchgroep als bevorderend gezien voor het gevoel van gemeenschappelijkheid tussen de centra en herkenbaarheid naar andere partijen

als subsidiegevers en tijdschriften. Het zou mogelijk kunnen bijdragen aan een grotere motivatie tot medewerking aan het uitvoeren van gemeenschappelijke studies en aan het vergemakkelijken van het verkrijgen van subsidies voor studies in NWHHT verband.

Voorstellen die hieraan zouden kunnen bijdragen zijn een éénduidige naam voor de NWHHT in het Engels, een herkenbare template met logo voor powerpoint presentaties over NWHHT studies en vermelding van het feit dat het een NWHHT studie betreft (met vermelden van de eerder afgesproken NWHHT studienummers) bij publicaties. Daarnaast zijn om de voortgang van het opstarten van studies te bespoedigen, afspraken gemaakt over de te volgend procedures en is voorgenomen om maandelijks telefonisch overleg met de researchgroep te hebben.

Er is contact gelegd met het KWF om de mogelijkheden van subsidie voor de researchgroep te bespreken. Voor alsnog heeft dit niet tot concrete subsidies geleid.

Richtlijn Commissie

Deze heeft in samenwerking met de VIKC de bestaande richtlijnen redactioneel aangepast, waardoor deze voortaan via internet te raadplegen zijn. Er is nadrukkelijk niets veranderd aan de richtlijnen Larynxcarcinoom, Hypofarynxcarcinoom en Mondholte- Orofarynxcarcinoom. Deze drie evidence based richtlijnen zijn voortaan te vinden op www.oncoline.nl. Er wordt onderscheid gemaakt tussen tumor- en niet-tumorspecifieke richtlijnen. De NWHHT richtlijnen zijn te vinden onder het kopje 'hoofd- hals'. Een bijzondere functionaliteit van Oncoline is dat de interne verwijzingen binnen de tekst actief zijn als hyperlink, wat wil zeggen dat bij aanklikken van de tekst de verwijzing direct kan worden ingezien. Dat geldt eveneens voor de literatuurverwijzingen: bij aanklikken van een referentienummer springen titel en auteursnamen in beeld, waarna men vervolgens het artikel of in elk geval de samenvatting via Pubmed te zien krijgt. Nu de bestaande richtlijnen permanent

gepubliceerd zijn, is dit voor het Bestuur aanleiding geweest na te denken over aanvullende richtlijnen. In dat verband blijkt dat er behoefte is aan richtlijnontwikkeling op het gebied van Neus- en Neusbijholtetumoren en Speekselkliertumoren. Daarnaast is een revisie noodzakelijk van Mondholte- Orofarynxcarcinoom. Een eerste taak ligt in het zoeken van financiering voor deze projecten; nadien zal verder worden gegaan met het formeren van een of meerdere commissie. Te zijner tijd volgt hierover nader bericht.

Overleg Inspectie voor de Gezondheidszorg

Als vervolg op de eerdere standpuntbepaling binnen de NWHHT, zijn verschillende leden van het Dagelijks en Algemeen Bestuur ook het afgelopen jaar weer betrokken geweest bij gesprekken met de Inspectie voor de Volksgezondheidszorg over concentratie van hoofd-halsoncologische zorg vallend binnen de groep hoogcomplexere verrichtingen met een laag volume. IGZ wil graag komen tot meer geëxpliciteerd beleid.

Als uitgangspunt is overeengekomen dat iedere patiënt met een hoofd-halstumor wordt gezien en besproken in het Multi-Disciplinair-Overleg (MDO) van een Hoofd-Hals Oncologisch Centrum (HHOC). Multidisciplinaire patiëntenzorg moet voldoen aan de eisen die gesteld worden aan ketenzorg en dient te voldoen aan de geldende afspraken. Het (zorg) beleid moet gedocumenteerd worden en indien van het beleid wordt afgeweken dient de argumentatie daarvoor te worden vastgelegd. Onder MDO wordt verstaan een multidisciplinaire bespreking waarbij alle voor de behandeling relevante disciplines vertegenwoordigd zijn en die gehouden wordt in een HHOC. De behandeling of een deel van de behandeling kan alleen plaatsvinden in een instelling buiten het HHOC indien het MDO hiermee instemt en de bij de behandeling betrokken specialisten uit de desbetreffende instelling hebben deelgenomen aan datzelfde MDO.

Deze conceptnota is uitgebreid besproken en geamendeerd binnen onze werkgroep en zal in 2010 met de lokale werkgroepen

worden besproken, alsmede met andere belanghebbenden zoals patiëntenverenigingen, wetenschappelijke verenigingen en de VIKC.

Overleg NWHHT/ PWHHT en de patiëntenverenigingen

Ook in 2009 heeft overleg plaatsgevonden met de beide patiëntenverenigingen (Nederlandse Vereniging voor Gelaryngeotomeerden en de Stichting Klankbord).. Eind mei werd de conceptbrochure 'Goede Zorg voor mensen met kanker in het hoofd-halsgebied: Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief' door de heer Bartels ter beoordeling aan het NWHHT-bestuur gezonden. Deze brochure werd in september gepresenteerd op de landelijke NSvG-dag.

Geïnformeerd wordt of ook gebruik gemaakt is van andere stukken. Ook de NFK heeft meegewerkt aan de brochure. In totaal hebben zo'n 6 of 7 patiëntenverenigingen dergelijke kwaliteitscriteria opgesteld.

Tijdens het overleg werd door het NWHHT-bestuur aangegeven dat zij gesprekken heeft gevoerd met IGZ over het reguleren van de zorg en dat bij deze multidisciplinaire gesprekken ook de PWHHT vertegenwoordigd was. De regel zal worden dat iedere patiënt in een erkend NWHHT-centrum besproken moet zijn en dat daar een behandelplan moet worden vastgesteld. De criteria voor erkenning als NWHHT-centrum liggen reeds vast in de nota 2013 en worden ook genoemd in de zorginkooggids van ZN. Momenteel wordt ongeveer 10% van de hoofd-halstumoren buiten de NWHHT behandeld. Met deze maatregel hoopt men te bereiken dat 100% in ieder geval in een NWHHT-centrum wordt gezien. Omdat de DBC's en IGZ gekoppeld zijn is controle mogelijk.

De heer De Bruine heeft aangegeven dit een goede ontwikkeling te vinden en zegt de tekst graag, als het zover is, naast de tekst over Goede Zorg te willen leggen. De heer De Bruine geeft aan het een unieke situatie te vinden dat medici, paramedici en patiënten één platform vormen. Zij hebben zelf ook contacten met IGZ en ZN en denken dit met elkaar te kunnen uitbuiten.

Hoofd-Hals Journaal

In 2009 werd tweemaal het Hoofd-Hals Journaal uitgebracht, waaronder een Lustrumeditie.

Website NWHHT

Omdat het contract met de provider afloopt werd in 2009 een ontwerp voor een nieuwe website van de NWHHT gemaakt. Een en ander moet in 2010 zijn gerealiseerd.

Nieuwe website NWHHT



Op donderdag 14 oktober werd te Maastricht de hernieuwde website van de NWHHT gepresenteerd.

Deze website zal ook een gedeelte kennen dat alleen toegankelijk is voor leden. Dit deel zal worden ingevuld door de leden van de NWHHT-StudieGroep. Alle leden van de NWHHT-werkgroepen zullen hiervoor binnenkort een toegangscode krijgen. Daardoor zal hopelijk een actievere betrokkenheid bij de website ontstaan waardoor ook door anderen vaker wijzigingen maar ook promoties, symposia e.d. zullen worden doorgegeven.

Website beheer:

Ria van Heerden
Kenneth Kross
Ton Langeveld

De website is gebouwd door Comphaan in een ontwerp van Jelger van Heerden. Hierop is ook de template gebaseerd die door de StudieGroep bij presentaties wordt gebruikt.

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, Nieuwegein, 15 en 16 april 2010

Kwaliteit van leven bij oncologische patiënten met orofaryngeale dysfagie: validiteit en betrouwbaarheid van de Nederlandse versie van de Deglutition Handicap Index (DHI) en de MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)

R. Speyer, B. Heijnen, K. Kross, F. Vrijenhoef, E. Otters, H. Bogaardt (Maastricht)

Doel

Deze studie beschrijft de psychometrische kenmerken van de Nederlandse versie van de Deglutition Handicap Index (DHI) en de MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI).

Materiaal en methode

76 consecutieve patiënten werden geselecteerd op de polikliniek voor dysfagie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum. Patiënten vulden drie kwaliteit-van-leven vragenlijsten in: de MDADI, de DHI en de Swal-Qol.

Resultaten

Zowel voor de MDADI alsook voor de DHI werden geen vloer- of plafondeffecten gevonden. De test-hertest betrouwbaarheid was goed. De resultaten van confirmatieve factor analyses bleken echter niet consistent met het veronderstelde aantal subschalen per vragenlijst. Ondanks het feit dat nogal hoge Cronbach's alpha's werden gevonden, wijzend op een goede interne consistentie, bleef hier enige onduidelijkheid bestaan. De correlaties tussen (sub)schalen van beide vragenlijsten die werden verondersteld dezelfde constructen te meten (con-

structvaliditeit), waren matig tot hoog. Indien de Swal-Qol als gouden standaard wordt beschouwd, dan verwijst de mate waarin de MDADI en de DHI correleren met relevante subschalen van de Swal-Qol, naar de criteriumvaliditeit van desbetreffende vragenlijst. De gevonden correlatiecoëfficiënten liepen sterk uiteen.

Conclusie

De psychometrische kenmerken van de Nederlandstalige versie van de MDADI en de DHI zijn niet optimaal.

De schildwachtprocedure bij het larynxcarcinoom: een validatiestudie

G.B. Flach, E. Bloemena, O.S. Hoekstra, C.R. Leemans, R. de Bree (Amsterdam – VUmc)

Doel

Met de huidige diagnostische technieken wordt een aanzienlijk aantal occulte lymfekliermetastasen gemist. Bij patiënten gepland voor een totale laryngectomie vanwege een larynxcarcinoom en klinisch negatieve hals (cN0), wordt veelal een electieve halsklierdissectie verricht. De waarde van de schildwachtprocedure (SWK-procedure) bij het larynxcarcinoom wordt nog onderzocht. Deze studie betreft een validatiestudie.

Materiaal en methode

Patiënten met een cN0 larynxcarci-

noom gepland voor totale laryngectomie met electieve halsklierdissectie werden geïncubeerd. Peritumorale injectie van ^{99m}Tc gelabeld nanocolloid vond plaats met behulp van directe laryngoscopie. Lymfoscintigrafie werd niet verricht. De SWK werd ex vivo gedetecteerd met een gammaprobe. De referentiestandaard was de histopathologische uitslag van het halsklierdissectiepreparaat.

Resultaten

De inclusie betrof 18 patiënten. Elf patiënten hadden een primaire tumor en 7 een recidief tumor na (chemo-)radiotherapie. Er werd een SWK gedetecteerd bij

10/11 (91%) patiënten met primaire tumoren en bij 3/7 (43%) patiënten met recidieven. Bij de primaire tumoren was de sensitiviteit van de SWK-procedure 80% (4/5).

Conclusie

De SWK-procedure lijkt uitvoerbaar en valide bij primaire larynxtumoren maar niet bij recidieven. Aanvullende studie is nodig om de klinische waarde van de SWK-procedure bij het chirurgisch behandelde primaire cN0-larynxcarcinoom vast te stellen.

Interstitiële PhotoDynamisch Therapie (iPDT) van recidief tongbasis carcinomen

B. Karakullukcu, H.J. Nyst, R.L. van Veen, F.J.P. Hoebers, M. Witjes, I.B. Tan (Amsterdam NKI/AVL-AMC, Rotterdam, Groningen)

Doel

Klinische evaluatie van Interstitiële Photodynamisch Therapie (iPDT) als een 'salvage' procedure van eerder bestraald recidief tongbasis tumoren.

Patiënten en methode

Patiënten kregen 0,15mg/kg mTHPC (Foscan®) i.v toegediend. Na een interval van 96 uren werden brachytherapie katheters ingebracht om het gehele tumor volume inclusief een marge van 5 mm normaal weefsel te

belichten. De belichting werd uitgevoerd met een 652 nm Diode laser (30J/cm dif-fuser lengte). Respons is volgens Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) criteria geëvalueerd.

Resultaten

Vijftien patiënten werden behandeld met iPDT. Dertien patiënten toonden een objectieve tumor regressie: 6 patiënten met een volledige respons (CR) en 7 patiënten met een partiële respons (PR); 1 patiënt had tumor progressie; 1 patiënt is overle-

den als gevolg van een niet aan tumor gerelateerde oorzaak. De gemiddelde overleving bedroeg 17 maanden (range 3-69). De gemiddelde ziekte-vrije overleving van patiënten met CR bedroeg 32 maanden (range 4-69).

Conclusie

iPDT kan een langdurende palliatie bieden voor een groep patiënten met recidief tongbasis tumoren en zeer beperkte overlevingskans.

Behandelresultaten van de N0-hals bij primair parotis carcinoom

M.H. Valstar, M.W.M. van den Brekel, L.E. Smeele (Amsterdam, NKI-AVL/AMC)

Doel

Kritische evaluatie van behandelresultaten van primair parotiscarcinoom wordt beperkt door pathologische diversiteit en lage incidentie. Wetenschappelijk bewijs voor de optimale behandeling van de N0-hals is beperkt.

Materiaal en methode

Er werd een systematisch literatuur onderzoek uitgevoerd. Gezocht werd naar Engelstalige publicaties over primair parotiscarcinoom uit de periode 1997-2007 in de Pubmed en Embase

databestanden. Van een patiëntenpopulatie dienden definitieve pathologie, stadiëring en behandeling te worden beschreven. Uit 1104 publicaties werden 19 retrospectieve onderzoeken geselecteerd met in totaal 2703 patiënten. Prospectieve onderzoeken die electieve behandeling met radiotherapie, chirurgie en expectatief beleid vergeleken, werden niet gevonden.

Resultaten

Van geschikte studie populaties was 83% klinisch N0. Rapportage betreffende electieve halsklierdissecties kende beperkingen,

maar toonde occulte metastasen in 23% van de onderzochte patiënten. Regionale recidieven traden op in 5% van de gevallen.

Conclusie

De discrepantie tussen het relatief hoge percentage occulte metastasen en het gerapporteerde lage aantal regionale recidieven is mogelijk een aanwijzing voor effectieve behandeling met radiotherapie, dan wel electieve halsklier dissectie¹.

Literatuur

¹Valstar M.H. et al. Interpretation of treatment outcome in the clinically node negative neck in primary parotid carcinoma: a systematic review of the literature. Head Neck 2009 Dec 22 [Epub ahead of print]

Halskliermetastasen van een onbekende primaire tumor: een retrospectieve evaluatie

P.A.J. Clement, M. Lacko, J. de Jong, K.W. Kross, B. Kremer (Maastricht).

Doel

Bepaling van de uitkomsten van behandeling en prognostische factoren bij patiënten gediagnosticeerd met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor.

Materiaal en Methode

Retrospectieve analyse van 67 patiënten gediagnosticeerd met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor in de periode van 1990 - 2009. Follow-up gegevens voor overleving, locoregionale controle en controle

op afstand waren beschikbaar voor alle patiënten. Statistische analyses werden uitgevoerd d.m.v. Kaplan-Meier analyse.

Resultaten

Radicale behandeling vond plaats bij 60 patiënten (89,6%). Globale mediane overleving bij radicale behandeling betrof 27 maanden (95% BI 11,2-42,8). Bij 33 patiënten (55,0%) ontstond recidief tumorgroei tijdens follow-up. Bij 7 patiënten (11,7%) werd de primaire tumor gedurende follow-up gevonden. Primaire tumoren waren gelokaliseerd in de long (n=5), de huid (n=1) en het

hoofd-halsgebied (n=1). Het mediane eerste recidief-vrije interval betrof 23 maanden (95% BI 11,1-34,9). Het cN3-stadium van de tumor bleek een prognostische voorspeller voor de kans op recidief tumorgroei.

Conclusie

Halskliermetastasen van onbekende primaire tumor hebben ondanks radicale behandeling een hoge recidiefkans. Het cN-stadium van de tumor is hiervoor van prognostische betekenis.

Prognostische waarde van pathologische kenmerken en resectie marges van adenoid cystisch carcinoom van de trachea

J. Honings, H.A. Gaissert, E.J. Mark, D.J. Mathisen (Nijmegen, Boston, VS)

Doel

Het beschrijven van de invloed van tumor eigenschappen en radicaliteit van resectie op overleving van adenoid cystisch carcinoom (ACC) van de trachea.

Materiaal en methode

Diepte van invasie, extramurale groei, invasie van omliggende organen, perineurale groei, radicaliteit van resectie en lymfeklier metastasering werden beschreven in 108 resecties van ACC van de trachea.

Resultaten

De tumor was intramuraal in 15% en

invadeerde omliggende organen in 20%. De (craniocaudale) luchtweg snijvlakken waren R2 in 8%, R1 in 55% en R0 in 37%. De perifere snijvlakken waren R2 in 3%, R1 in 88% and R0 in 9%. Perineurale groei was aanwezig in 34%, afwezig in 11% en niet beschreven in 55%. Lymfeklieren waren positief in 15%, negatief in 42% en niet gebiopteerd in 44%. De mediane overleving en ziektevrije overleving waren 17,7 en 10,2 jaar. Overleving was langer bij negatieve luchtweg snijvlakken, negatieve perifere snijvlakken en afwezigheid van extramurale groei, perineurale groei en lymfeklier metastasen. Ziektevrije overleving was langer bij negatieve luchtweg snijvlakken en afwezigheid van

extramurale groei, perineurale groei en lymfeklier metastasen.

Conclusie

Na trachearesectie voor ACC zijn beperkte doorgroei van tumor en radicaliteit van resectie geassocieerd met langere (ziektevrije) overleving. Langdurige overleving (> 10 jaar) wordt echter ook gezien na trachearesectie van lokaal invasief ACC.

In vivo vergelijking van een nieuwe tracheostomaklep met een bestaande klep

W.A.M.E. Schrijver, T.A. van Kalker, E.B. van der Houwen, G.J. Verkerke, B.F.A.M. van der Laan (Groningen)

Doel

In samenwerking met de afdeling Biomedische Technologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen is een nieuwe automatische tracheostomaklep ontwikkeld. Deze nieuwe klep kan automatisch gesloten worden door inhalatie, dit in tegenstelling tot de momenteel gebruikte exhalatieklep (Atos). Op deze manier zou de patiënt meer lucht over moeten houden om te kunnen praten. De hypothese is dat patiënten langer en luider kunnen praten met de nieuwe spreekklep.

Materiaal en methode

Om deze verwachtingen te onderzoeken hebben 14 patiënten zowel een prototype van de nieuwe klep als een commerciële exhalatieklep aangemeten gekregen. Voor elke patiënt is de fonatietijd, luidheid, frequentie, druk en ademvolume tijdens praten met beide kleppen gemeten. Hierna is aan de patiënten gevraagd om een vragenlijst in te vullen over welke klep ze prefereren.

Resultaten

Er is geen significant verschil gevonden

tussen beide kleppen in de gemeten parameters, maar de meeste patiënten vinden de nieuwe klep gemakkelijker in gebruik.

Conclusie

De nieuwe inhalatie spreekklep bewijst vergelijkbaar te zijn met de bestaande spreekklep. Verdere ontwikkelingen zullen resulteren in een optimaal product, dat beter zou kunnen zijn dan de bestaande spreekkleppen.

Temperatuur en luchtvochtigheid in het tracheostoma van gelaryngectomeerden en het effect van warmte- en vochtwisselaars in een warme en droge omgeving

R.J. Scheenstra, S.H. Muller, A. Vincent, M.W.M. van den Brekel, F.J.M. Hilgers (Amsterdam NKI/AVL – AMC)

Doel

Bepalen van temperatuur en luchtvochtigheid in het tracheostoma bij gelaryngectomeerden in warme/droge omgevingen en effecten van warmte- en vochtwisselaars (HME's) hierop.

Patiënten en methode

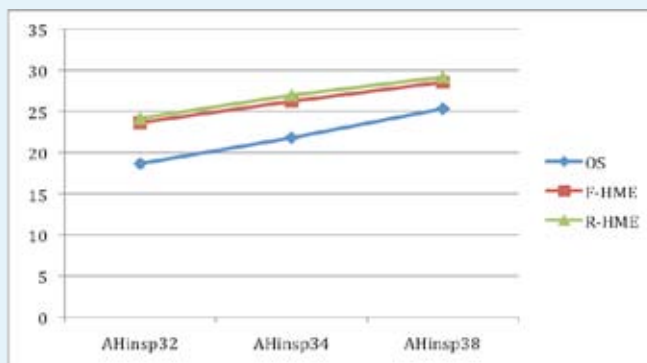
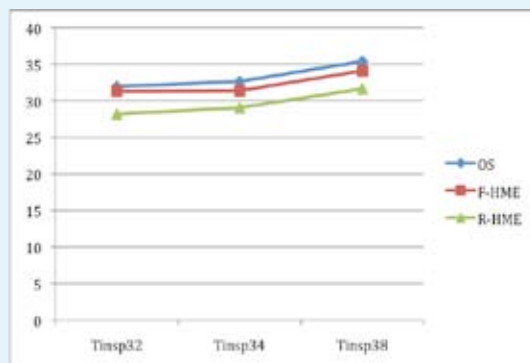
Bij 11 gelaryngectomeerden werden temperatuur en luchtvochtigheid in het

tracheostoma gemeten gedurende ademhaling met en zonder HME. Metingen in gerandomiseerde volgorde met Provox Normal HME (R-HME) of Provox Micron HME (F-HME), die ook een bacterie/virus filter bevat. Metingen werden verricht bij opklimmende temperatuursomstandigheden (respectievelijk 32, 34 en 38 °C; relatieve luchtvochtigheid respectievelijk 19, 25 en 25%).

Resultaten

Voor de eind-inspiratoire temperatuur (T_{insp} in °C) bij open stoma (OS), met een F-HME, of een R-HME en de bijbehorende absolute luchtvochtigheid (A_{Hinsp}, in mgH₂O/L) bij kamertemperaturen van 32, 34 en 38 °C, zie de tabel en beide figuren.

Omgevings-temperatuur in °C	T _{insp} (°C)					A _{Hinsp} (mgH ₂ O/L)				
	OS	R-HME	F-HME	R-HME-OS	F-HME-OS	OS	R-HME	F-HME	R-HME-OS	F-HME-OS
32	31,95	28,18	31,34	-3,77	-0,61	18,64	24,16	23,64	5,52	5
34	32,65	29,06	31,38	-3,59	-1,27	21,79	26,96	26,22	5,17	4,43
38	35,41	31,65	34,11	-3,76	-1,30	24,32	29,17	28,55	4,85	4,23



Conclusie

Beide HME's koelen en bevochtigen de ingeademde lucht in een warme omgeving en kunnen beschouwd worden als effectieve 'trachea-climate-conditioners' onder warme en droge klimaatomstandigheden.

Genetische analyse van Fanconi Anemie (FA)-gerelateerde hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen

V.B. Wreesmann, D.I. Kutler, P. Rao, A. Goberdhan, I. Ngai, B. Singh (Amsterdam – AMC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City, USA)

Doel

Recente studies hebben aangetoond dat patiënten met FA gepredisponeerd zijn tot het ontwikkelen van hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (500-x verhoogd risico). FA-gerelateerde plaveiselcelcarcinomen zijn niet geassocieerd met tabaks- of alcohol-expositie en kennen een agressief beloop vergeleken met plaveiselcelcarcinomen in de algemene populatie. Dit klinisch verschil suggereert een verschillende genetisch profiel tussen beide groepen, maar weinig vergelijkende studies ondersteunen deze hypothese.

Materiaal en Methoden

Met behulp van comparatieve genomische hybridizatie (CGH) werd het genetische profiel van 18 FA-gerelateerde PCC vergeleken met dat van een controle groep van 82 sporadische PCC.

Resultaten

Met behulp van CGH werd een bont spectrum van chromosomale afwijkingen aangetoond in beide studiegroepen. Onderrepresentaties van de chromosomale locus 3p, en overrepresentaties van de chromosomale locus 3q26.3 en 9p waren aanwezig in beide tumortypes. Een verscheidenheid van chromosomale loci onderscheidt beide studiegroepen, met

unieke aanwezigheid van onderrepresentaties van chromosome 9q, 10q, 17q and 22 in FA-gerelateerde PCC en amplificaties van 3q and 11q13 in de niet-FA gerelateerde PCC.

Conclusie

FA-gerelateerde PCC vertonen een uniek genetisch profiel ten opzichte van sporadische PCC in de algemene populatie. De functie van het genenprofiel, dat door de geïdentificeerde chromosomale afwijkingen wordt beïnvloed, kan een verklaring bevatten voor het klinisch verschil dat tussen beide groepen bestaat.

Detectie van aneuploidie met behulp van DNA beeld cytometrie en fluorescente in situ hybridizatie herkent progressieve premaligne mondholtegaesies

R.M.P.T. Hamers, T.J.H. Siebers, M.A.W. Merks, B. Kremer, P.J. Slootweg, E.J.M. Speel (Maastricht, Nijmegen)

Doel

Een groot dilemma in de behandeling van patiënten met een premaligne mondholtegaesie bestaat uit het voorspellen welke laesies zullen uitgroeien tot kanker. Het doel van deze studie is het evalueren van de waarde van aneuploidie gedetecteerd met behulp van DNA beeld cytometrie en fluorescente in situ hybridizatie (FISH) bij de detectie van premaligne mondholtegaesies met een risico op progressie.

Materiaal en methode

We onderzochten een serie premaligne mondholtegaesies van 106 patiënten met behulp van cytometrie

en FISH. Aneuploidie werd gedefinieerd als respectievelijk de aanwezigheid van een ploëdie piek buiten de di- en tetraploëdie regio of >1% van de kernen met een $DI > 5c$ en een disbalans in kopieaantal van de chromosomen 1 en 7 en/of polyploidisatie. De resultaten werden onderling gecorreleerd, evenals met histopathologie en klinische follow-up.

Resultaten

De 5-jaars progressievrije overleving was 90%. Histopathologisch onderzoek voorspelde maligne progressie uitsluitend als de groep van ernstige dysplasie vergeleken werd met mildere classificaties (hyperplasie, milde en matige dysplasie)

($p=0.003$).

Aneuploidie was significant gecorreleerd met een lagere progressievrije overleving vergeleken met laesies zonder aneuploidie, gedetecteerd met behulp van cytometrie ($p<0.001$) en FISH ($p<0.001$).

Conclusie

De detectie van aneuploidie met behulp van cytometrie en FISH is gecorreleerd met de maligne progressie van premaligne mondholtegaesies.

Verschillen in p16^{INK4a} immunokleuringspatronen in de aanwezigheid van hoog- en laagrisico humaan papillomavirus types in hoofd-hals dysplasieën en papillomen

J.J. Mooren, E. Gültekin (Keulen), E.J. Speel, J.P. Klussmann (Giessen), B. Kremer (Maastricht)

Doel

Bepaling of de expressie van de HPV-surrogaatmarker p16^{INK4a} de aanwezigheid van hoog- en laagrisico HPV-types in hoofd-hals dysplasieën en papillomen kan voorspellen.

Materiaal en Methode

P16^{INK4a}-immunokleuringspatronen werden uitgevoerd op paraffinecoupes van 8 larynxdysplasieën (van 4 patiënten), 14 tonsildysplasieën (12 patiënten), 27 larynxpapillomen (14 patiënten) en 20 tonsilpapillomen (20 patiënten). DNA werd onderzocht voor HPV-type met PCR en enzym-immunoassay analyse.

HPV-6, -11 en -16 specifieke FISH werd uitgevoerd om de fysieke toestand van het HPV te analyseren.

Resultaten

Een sterke p16^{INK4a}-immunokleuringspatronen werden voornamelijk gezien in tonsildysplasieën, geassocieerd met geïntegreerd HPV-16, behalve voor 1 geval met episomaal HPV (9/11 gevallen). Een overwegend middelmatig p16^{INK4a}-expressieniveau was geassocieerd met episomaal HPV-6 of -11 in larynxdysplasieën (3/4 gevallen) en -papillomen (13/14). Lage p16^{INK4a}-niveaus werden gezien in tonsilpapillomen (allen HPV-negatief). Laesies met HPV-6 of -11

toonden vaker een sterkere p16^{INK4a}-kleuringsintensiteit in de kern dan in het cytoplasma, terwijl dit patroon meestal niet gezien werd in de laesies met HPV-16.

Conclusie

Een sterke p16^{INK4a}-overexpressie voorspelt de aanwezigheid van hoog-risico HPV-16 in tonsildysplasieën. Minder intense p16^{INK4a}-expressie kan het gevolg zijn van een infectie met een laag-risico HPV in larynxdysplasieën en -papillomen, of een HPV-onafhankelijk mechanisme in tonsilpapillomen.

Multicenter validatie van een expressieprofiel voor halskliermetastasering

R. Takes, F. Holstege, R. Baatenburg de Jong, P. Slootweg (Nijmegen, Utrecht, Rotterdam)

Doel

Onderzoek naar de mogelijkheid om het risico op halskliermetastasering te bepalen bij patiënten met een primair mondholte- of orofarynxcarcinoom aan de hand van een expressieprofiel.

Materiaal en methode

RNA geïsoleerd uit vers ingevroren tumormateriaal van 224 patiënten met een primair mondholte- en orofarynxcarcinoom afkomstig uit alle hoofd-halsoncologische centra in Nederland werd gebruikt om met behulp van microarraytechniek een eerder ge-

vonden profiel te valideren dat correleert met halskliermetastasering. Alle patiënten hadden een halsklierdissectie ondergaan of hadden een follow-up van minimaal 2 jaar om te bepalen of de halsklieren al dan niet metastasen bevatten.

Resultaten

Voor de groep die het meest relevant is in het kader van occulte metastasering, namelijk de patiënten met een T1 en T2 mondholtecarcinoom zonder klinisch gedetecteerde halskliermetastasen, werd een negatief voorspellende waarde voor halskliermetastasering gevonden van

90% met gebruikmaking van een set van 102 genen.

Conclusie

De eerder gevonden accuratesse in het voorspellen van halskliermetastasering met behulp van een set van 102 genen kan worden bevestigd in de huidige multicenterstudie. Dit opent het perspectief voor gebruik van het profiel als klinische test voor halskliermetastasering in studieverband bij patiënten met een klinisch negatief geclassificeerde hals.

De meerwaarde van SPECT/CT voor het identificeren van schildwachtklieren bij het hoofd/hals melanoom

L. Vermeeren, R.A. Valdés Olmos, W.M.C. Klop, O.E. Nieweg, A.J.M. Balm, M.W.M. van den Brekel (Amsterdam, NKI/AVL – AMC)

Doel

Het bepalen van de meerwaarde van 'Single-Photon-Emission-Computed-Tomography' met CT (SPECT/CT) voor preoperatieve detectie en lokalisatie van schildwachtklieren in het hoofd/hals gebied.

Patiënten en methode

Na intracutane injectie van de radio-tracer (99m-technetium-nanocolloid), werd bij 38 patiënten conventionele planaire beeldvorming verricht, gevolgd door hybride SPECT/CT (SymbiaT, Siemens). Het aantal schildwachtklieren dat gezien werd en de anatomische lokalisatie ervan werd geëvalueerd. Verandering van

chirurgische aanpak werd bekeken bij 20 patiënten.

Resultaten

SPECT/CT visualiseerde een gemiddelde van 2,6 schildwachtklieren per patiënt (range 1-6). SPECT/CT detecteerde extra schildwachtklieren ten opzichte van de conventionele beelden bij 16% van de patiënten (inclusief een tumor-positieve klier) en toonde duidelijke anatomische lokalisatie van alle radioactieve klieren. Bij drie patiënten (8%) bleek met SPECT/CT een veronderstelde schildwachtklier gebaseerd te zijn op huidcontaminatie. De chirurgische aanpak werd aangepast op basis van de SPECT/CT beelden bij 11 patiënten (55%). Vijfennegentig procent van

de gevisualiseerde schildwachtklieren werd intraoperatief geëxideerd. Geen enkele klier-negatieve patiënt ontwikkelde een klierrecidief gedurende mediane follow-up van 12 maanden (range 2-31 maanden).

Conclusie

SPECT/CT kan schildwachtklieren accuraat lokaliseren en detecteert meer schildwachtklieren dan conventionele beeldvorming alleen. Het verrichten van een SPECT/CT is aan te raden bij patiënten met een hoofd/hals melanoom.

Allel onbalans op 9p en P53 positieve aankleuring in resectieranden geeft een verhoogd risico op terugkeer van een hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom

A.P. Graveland, P.J. Golusinski, E. Bloemena, C.R. Leemans, R.H. Brakenhoff, B.J.M. Braakhuis (Amsterdam, VUmc)

Doel

Bij tenminste 25% van de operatief behandelde hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HHPCC) patiënten kunnen genetisch veranderd epitheelcellen in de resectieranden worden aangetoond: een preneoplastisch veld. Dit kan een belangrijke risicofactor te zijn voor terugkeer van het carcinoom in het gebied van de primaire tumor. Het doel van dit onderzoek is 1) te bewijzen dat patiënten met een preneoplastisch veld in de resectieranden een verhoogd risico hebben op terugkeer van kanker, en 2) identificatie van moleculaire risico-factoren voor maligne ontaarding van een preneoplastische veld.

Materiaal en methode

In dit onderzoek werden 35 HHPCC patiënten geïncludeerd; 16 met en 19 zonder terugkerende tumor. Resectieranden (paraffine) werden geanalyseerd op allel onbalans (AO) op chromosoom 3p, 9p en 17p, p53 immunokleuring en histopathologie, en de gegevens werden vervolgens geassocieerd met terugkeer van kanker. Significantie werd bepaald met behulp van Kaplan-Meier en Cox-regressie analyse.

Resultaten

Aanwezigheid van een preneoplastisch veld is significant geassocieerd met de terugkeer van kanker met 9p LOH en p53 immunokleuring als meest prognostische

factoren. Aanwezigheid en ernst van dysplasie bleek niet significant geassocieerd te zijn.

Conclusie

De resultaten van deze studie benadrukken dat additionele moleculaire studies van belang kunnen zijn voor de diagnostiek en behandeling van HHPCC patiënten.

inspireer de wereld

neem een goed doel op in uw testament

0900 2 100 200

www.nalaten.nl

Esther G.C. Troost

Radboud Universiteit Nijmegen

10 maart 2010

Promotores:

prof. dr. J.H.A.M. Kaanders,

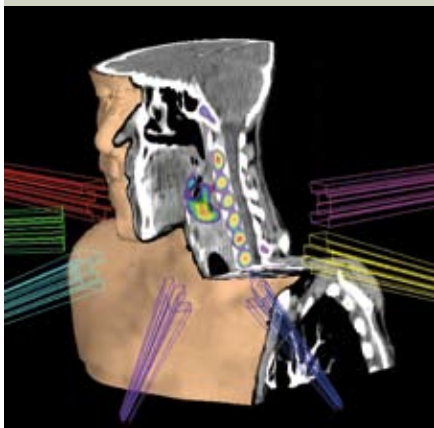
prof. dr. A.J. van der Kogel,

prof. dr. W.J.G. Oyen

Co-promotor:

dr. J. Bussink

ISBN: 978-90-9025084-7



Plaveiscelcarcinomen van het hoofd-halsgebied vereisen meestal een locoregionale behandeling: chirurgie of radiotherapie al dan niet gecombineerd met chemotherapie. Met nieuwe bestralingstechnieken zoals "intensiteitgemoduleerde radiotherapie" kan de tumor tot een hoge bestralingsdosis behandeld worden met gelijktijdige sparing van omliggend gezond weefsel. Kennis over de exacte tumoruitbreiding is hierbij echter cruciaal.

De uitbreiding van primaire hoofd-halstumoren en de aanwezigheid van mogelijke lymfkliermetastasen worden d.m.v. een lichamelijk onderzoek en anatomische beeldvorming (CT en/of MRI) in kaart gebracht. Daarnaast kunnen beide scans worden gebruikt om de tumorrespons tijdens de behandeling te inventariseren; echter met inherente nadelen. Met behulp van positron emissie tomografie (PET) kunnen tumoreigenschappen niet-invasief worden

Validation of PET imaging for non-invasive characterization of head and neck tumor

afgebeeld. Het meest gebruikte PET-radiofarmacon, fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), heeft in het hoofd-halsgebied door de beperkte resolutie en peritumorale ontstekingsreacties geen meerwaarde boven CT/MRI voor de detectie en delinatie van de primaire tumor; echter wel voor detectie van "onbekende" primaire tumoren. Een veelbelovende toepassing van andere PET tracers is het karakteriseren van de volledige hoofd-halstumor vóór en tijdens de behandeling. Drie belangrijke tumoreigenschappen beïnvloeden de uitkomst van radiotherapie ongunstig: hypoxie, geacceleerde tumorcel repopulatie en intrinsieke stralingsongevoeligheid. Door verkorten van de totale behandelduur of het toedienen van "hypoxic sensitizers" kunnen deze nadelige kenmerken worden tegengegaan. Karakterisatie van de individuele tumor voorafgaand aan een eventuele behandelmodificatie is daarbij gewenst.

In dit proefschrift hebben wij de waarde van de hypoxiemarker ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -MISO) en de proliferatiemarker 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT) in preklinische en klinische studies onderzocht. In verschillende (hoofd-hals) xenograft tumorlijnen werd de verdeling en signaalintensiteit van ^{18}F -MISO op microniveau met behulp van autoradiografie opgespoord en vergeleken met de immunohistochemische bevindingen van de hypoxiemarker pimonidazole. De verdeling van ^{18}F -MISO bleek daarbij afhankelijk van het microregionale hypoxie patroon. Hiermee dient bij het selectief verhogen van de bestralingsdosis in ^{18}F -MISO-positieve tumorgebieden rekening te worden gehouden. Daarnaast was het met ^{18}F -MISO in twee van drie onderzochte tumorlijnen mogelijk een toename van hypoxie te detecteren; de afname was slechter meetbaar. Dit zou mogelijk consequenties kunnen hebben voor het niet-invasief detecteren van tumor reoxygenatie gedurende de behandeling. Een ^{18}F -MISO validatiestudie bij hoofd-halspatiënten die een tumorresectie ondergaan loopt nog.

Vervolgens werden twee ^{18}F -FLT validatiestudies bij hoofd-halspatiënten verricht. Zeventien patiënten die een verwijdering van de primaire tumor ondergingen, kregen voorafgaand aan de operatie een ^{18}F -FLT PET scan. De proliferatie in het tumorweefsel werd met immunohistochemie aangekleurd (Ki67 en IdUrd) en de signaalintensiteit hiervan correleerde significant met het PET signaal. Teneinde de waarde van ^{18}F -FLT PET voor de detectie van cervicale lymfkliermetastasen te onderzoeken, werd hetzelfde principe bij tien patiënten toegepast die een halsklierdissectie moesten ondergaan. Het bleek dat de ^{18}F -FLT PET scan veelvuldig foutief positief was; zich delende B-lymfocyten in reactieve lymfklieren namen de PET tracer eveneens op. ^{18}F -FLT PET heeft dus (beperkt) waarde voor de karakterisatie van de primaire tumor, maar geen plaats in de detectie van lymfkliermetastasen. Tenslotte vervaardigden wij bij tien patiënten drie ^{18}F -FLT PET scans ten behoeve van respons evaluatie gedurende de radio(chemo)therapie: vóór en in de 2e en 4e week van de behandeling. Het ^{18}F -FLT PET signaal nam reeds in de tweede week van de bestraling significant af, in tegenstelling tot het op CT gedefinieerde tumorvolume dat pas in de vierde week kleiner werd. Voorts was het in een theoretische planningsstudie mogelijk de bestralingsdosis in het tumorgebied met het hoogste ^{18}F -FLT PET signaal op basis van de eerste en tweede scan te verhogen. De gerichte dosiscalatie zou een geschikte strategie kunnen zijn om versnelde tumorceldeling tijdens de bestraling tegen te gaan bij patiënten die een versnelde bestralingsbehandeling niet kunnen ondergaan. De ontwikkeling van nieuwe markerstoffen en de technische vooruitgang van PET zullen de nauwkeurigheid en individualisatie van radiotherapie doen toenemen met als beoogd doel een betere locoregionale tumorcontrole en een beperking van bijwerkingen.

Harriët Jager-Wittenaar

Rijksuniversiteit Groningen

8 september 2010

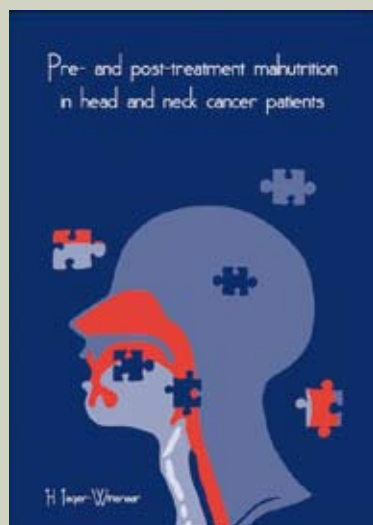
Promotores:

Prof. dr. J.L.N. Roodenburg

Prof. dr. P.U. Dijkstra

Prof. dr. A. Vissink

ISBN: 978-90-367-4403-4 / 978-90-367-4410-2 (digitaal)



Ondervoeding wordt gedefinieerd als een subacute of acute voedings-toestand waarbij een combinatie van onvoldoende voedingsinname en ontstekingsactiviteit heeft geleid tot een afname van de spier- en vetmassa en een verminderde functie (spierkracht, immuunfunctie en cognitieve functie).

Het doel van dit proefschrift was het bepalen van de prevalentie van ondervoeding bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied in de verschillende fasen in het diagnose-behandeltraject en het identificeren van risicofactoren voor ondervoeding in deze verschillende fasen.

Pre- and post-treatment malnutrition in head and neck cancer patients

Allereerst is de prevalentie van ondervoeding op moment van diagnose bepaald en zijn risicofactoren voor ondervoeding geïdentificeerd. Hiertoe is bij 407 patiënten met verschillende typen nieuw gediagnosticeerde tumoren in het hoofd-halsgebied, vóór de behandeling op de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen, de aanwezigheid van ondervoeding ($\geq 10\%$ gewichtsverlies in 6 maanden of $\geq 5\%$ gewichtsverlies in 1 maand) bepaald. Daarnaast werd met behulp van de UMCG Head and Neck Clinical Screening Tool de aanwezigheid van voedingsgerelateerde symptomen (verminderde eetlust, slikklachten, passageklachten, pijn in de keel, smaakverlies/aversie, verminderde speekselvloed en pijn in de mond) onderzocht.

Uit deze studie bleek dat 19% van de onderzochte patiënten ondervoed was op moment van diagnose. Ondervoeding in deze periode bleek samen te hangen met een tumor in de hypofarynx, mondholte-/orofarynx of de supraglottische larynx. Daarnaast bleken

slik-/ passageklachten, smaakverlies/aversie en verminderde eetlust samen te hangen met ondervoeding. De relatie tussen smaakverlies/aversie en verminderde eetlust en ondervoeding suggereert dat ondervoeding bij hoofd-halskanker in de periode vóór de behandeling vermoedelijk niet alleen het gevolg is van verminderde inname door orale symptomen, maar mogelijk ook het gevolg is van cachexie.

Vervolgens is een cross-sectionele studie verricht bij patiënten die waren behandeld voor een carcinoom in de mondholte of orofarynx. Het doel van deze studie was het bepalen van de prevalentie van ondervoeding en de relatie tussen ondervoeding en orale symptomen in de periode na de behandeling. Het interval na behandeling varieerde van 1 dag tot 3 jaar. Deze variatie in tijd tussen behandeling en onderzoeksmeting maakte het mogelijk

om inzicht te krijgen in de prevalentie van ondervoeding in zowel de korte termijnperiode als de lange termijnperiode na de behandeling. De aanwezigheid van orale symptomen werd bepaald met behulp van de EORTC QLQ-H&N35 vragenlijst en een aantal aanvullende vragen. De gebits-toestand werd beoordeeld en de grootte van de mondopening werd gemeten. Ook werd de energie- en eiwitinname bepaald, waarbij een inname van 90% of minder van de behoefte werd beschouwd als onvoldoende. Uit deze studie kwam naar voren dat 16% van de patiënten die waren behandeld voor een mondholte- of orofarynxcarcinoom ondervoed was. De prevalentie van ondervoeding was het hoogst in de eerste 3 maanden na de behandeling (25%) en het laagst in het tweede en derde jaar na de behandeling (3%). In de periode na de behandeling bleken slikklachten en een onvoldoende eiwitinname significant gerelateerd aan ondervoeding.

In dezelfde onderzoekspopulatie is de relatie tussen ondervoeding en de kwaliteit van leven onderzocht. De kwaliteit van leven is bepaald met behulp van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. Ondervoeding bleek gerelateerd te zijn aan verminderd lichamelijk functioneren, vooral in de periode kort na de behandeling.

In een prospectieve studie bij 29 patiënten met een larynx-, farynx- of mondholtecarcinoom zijn veranderingen in de voedingstoestand tijdens en na de behandeling onderzocht. Bij deze patiënten werd de voedingstoestand driemaal onderzocht, namelijk 1 week voorafgaand aan de behandeling, 1 maand na de behandeling en 4 maanden na de behandeling. Naast het bepalen van ondervoeding ($\geq 10\%$ gewichtsverlies in 6 maanden of $\geq 5\%$ gewichtsverlies in 1 maand) werden de vetvrije massa (waarvan de spiermassa deel uitmaakt) en vetmassa bepaald, evenals de handknijpkracht en de phase angle (een methode die wordt gebruikt

als indicator voor verminderde celintegriteit of celdood). Daarnaast werden de performance status (maat voor het zelfstandig functioneren) en de energie- en eiwitinname bepaald. Patiënten bleken circa 5% van hun lichaamsgewicht te verliezen tijdens de behandeling, waarvan circa tweederde vetvrije massa was. Subgroepanalyse liet zien dat patiënten met een inname van <35 kcal en <1.5 gram eiwit/kg lichaamsgewicht bijna 5 keer zoveel lichaamsgewicht en bijna 3 keer zoveel vetvrije massa verloren als patiënten met een inname van ≥ 35 kcal en ≥ 1.5 gram eiwit/kg lichaamsgewicht. In de periode na de behandeling slaagden alleen patiënten met een inname van ≥ 35 kcal en ≥ 1.5 gram eiwit/kg lichaamsgewicht erin om het lichaamsgewicht en de vetvrije massa te laten toenemen. De daling van de handknijpkracht en phase angle tijdens de behandelingsperiode waren gerelateerd aan de afname van de vetvrije massa in deze periode. De performance status daalde tijdens de behandeling en steeg weer in de periode na de behandeling. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied, ondanks een inname van energie en eiwit die in het algemeen als voldoende wordt beschouwd, er niet in slaagden het lichaamsgewicht en de vetvrije massa tijdens de behandeling te handhaven. Deze bevinding suggereert dat ondervoeding bij hoofd-halskankerpatiënten niet alleen kan worden veroorzaakt door tumorgerelateerde of behandelingsgerelateerde factoren, maar mogelijk ook door systemische effecten zoals ontstekingsactiviteit.

Vanzelfsprekend kunnen orale klachten het mandibulair functioneren en de voedingstoestand van de patiënt negatief beïnvloeden. In welke mate dit gebeurt was tot nu toe echter onduidelijk. In een cross-sectioneel onderzoek bij 89 patiënten, die waren behandeld voor een mondholte- of orofarynxcarcinoom, is de aanwezigheid van orale klachten onderzocht. Daarbij is onderzocht hoe patiënten deze klachten rangschikken op de mate waarin deze klachten last geven. Tevens werden de invloed van de tumor, de klachten en de behandeling op het mandibulair functioneren onderzocht. Gebrek aan speeksel, een

beperkte mondopening en een beperkte beweeglijkheid van de tong werden het vaakst genoemd als aanwezige klachten. Van de klachten die de patiënten het meest hinderen in hun functioneren werd gebrek aan speeksel het vaakst genoemd, gevolgd door een beperkte mondopening en beperkte beweeglijkheid van de tong. Bij bestraalde patiënten resulteerden het niet kunnen dragen van een gebitsprothese, een grotere tumor (T3 of T4 classificatie) en een hogere leeftijd in een slechtere mandibulaire functie. Bij niet-bestraalde patiënten resulteerden een beperkte mondopening, het niet kunnen dragen van een gebitsprothese en chirurgie van de onderkaak in een slechtere mandibulaire functie. Op basis van de resultaten van deze studie werd geconcludeerd dat gebrek aan speeksel niet alleen de meest frequent genoemde klacht na behandeling van een tumor in de mond-/keelholte is, maar ook de meest hinderlijke klacht. Zowel bij bestraalde als niet-bestraalde patiënten blijkt dat het mandibulair functioneren het meest beïnvloed wordt door het niet kunnen dragen van een gebitsprothese.

Trismus, een sterk beperkte mondopening, kan de voedingsinname bemoeilijken, vooral de inname van grote stukken vaste voeding. Daardoor kan trismus de voedingstoestand negatief beïnvloeden. Om de effectiviteit van een anti-trismusbehandeling te kunnen beoordelen, diende de betrouwbaarheid van het meten van de mondopening te worden onderzocht. Hiertoe is een cross-sectionele studie uitgevoerd bij 120 patiënten (met of zonder trismus) die waren behandeld voor een carcinoom in de mondholte of orofarynx. Bij de patiënten werd de maximale mondopening gemeten in 2 sessies van elk 3 metingen, door 1 onderzoeker. Bij een subgroep van 30 patiënten werden deze 2 sessies door een tweede onderzoeker herhaald. De variatie in maximale mondopening van patiënten met trismus verschilde niet van die van patiënten zonder trismus. Metingen van de maximale mondopening bleken zeer betrouwbaar te zijn, zowel binnen als tussen beoordelaars, wat een goede beoordeling van het effect van antri-trismusbehandeling mogelijk maakt.

Uit de verschillende studies werd geconcludeerd dat hoofd-halskankerpatiënten tijdens alle fasen van het diagnose-behandelingstraject ondervoed kunnen raken. Hoewel de prevalentie van ondervoeding daalt in de periode na de behandeling, gaat deze daling niet gepaard met een toename van de vetvrije massa. Daarnaast kan worden geconcludeerd dat slikklachten een belangrijke risicofactor vormen voor ondervoeding bij hoofd-halskankerpatiënten, zowel in de periode voor als na de behandeling. Het gebrek aan eetlust, smaakverlies en aversie wijzen op mogelijke aanwezigheid van cachexie. Ten slotte werd geconcludeerd dat zelfs een energie- en eiwitinname die gewoonlijk als voldoende wordt beschouwd, verlies van lichaamsgewicht en vetvrije massa tijdens de behandelingsperiode niet kan voorkomen.

Hisham Mehanna

Erasmus Universiteit Rotterdam

10 december 2010

Promotores: Prof. Dr. R.J. Baatenburg

de Jong, Prof. R.P. Morton,

Copromotor: Dr. M.F. de Boer

ISBN: 978-90-9025752-5

Effectieve meting van de kwaliteit van leven van hoofd-halskanker patiënten in de praktijk

*Samenvatting van het proefschrift
"Towards effective assessment
of the quality of life of head and
neck cancer patients in the clinical
setting"*

*H.M. Mehanna, BMedSc (hons),
MBChB (hons), FRCS, FRCS (ORL-
HNS)*

*Institute of Head and Neck Studies
and Education (InHANSE),
Divisional Offices (opp Ward 32),
Third floor, University Hospital,
Clifford bridge road, Coventry CV2
2DX, UK*

De eerste doelstelling was de kwaliteit van leven van patiënten met hoofd-halskanker in de tijd (in het bijzonder op de lange termijn) te schetsen en de determinanten hiervan, ook in relatie tot de overleving, te doorgronden. Er werd gekeken naar de verandering van de kwaliteit van leven in de tijd bij lange termijn overlevers (10 jaar) van een cohort patiënten, bij wie ook een meting was verricht kort

na de behandeling. Bovendien werd het verband tussen prognostische factoren voor kwaliteit van leven, inclusief sociodemografische factoren (leeftijd, geslacht, roken, alcohol gebruik), ziekte gerelateerde factoren of medische factoren (tumor uitbreiding, de plaats van de tumor – mond, larynx, farynx – aard van de behandeling, etc.) en kwaliteit van leven op lange termijn, gemeten door middel van de globale kwaliteit van leven, depressie en lichamelijke klachten bij deze cohort.

Onze bevindingen laten zien degenen die 10 jaar overleven na behandeling van hoofd-halskanker een vermindering van 11-15% in niveau van kwaliteit van leven rapporteren, ondanks het feit dat zij kort na de behandeling een verbetering aangaven ten opzichte van de nulmeting. Dit is, voor zover wij weten, de eerste rapportage van een lange termijn follow-up met een dergelijke daling in niveau van kwaliteit van leven. De opzet van het onderzoek laat een bepaling van het tijdstip van optreden van de niveaudaling niet toe. Ook was het niet mogelijk een relatie vast te stellen met eventueel in de tussentijd ontwikkelde comorbiditeit. Dit vereist verder onderzoek.

Ook deden wij onderzoek naar de relatie tussen kwaliteit van leven en psychosociale factoren en de lange termijn overleving bij hoofd-halskanker. Er werd gevonden dat de uitgangswaarde van kwaliteit van leven in een cohort van 200 patiënten geen associatie vertoont met lange termijn overleving. Dit is niet in overeenstemming met de meting na de behandeling: degenen met een lage van kwaliteit van leven 1 jaar na de behandeling hadden een significant verhoogd risico om te overlijden en voor pijn in het hoofd-halsgebied, ook na correctie voor covariabelen. Overleving was niet geassocieerd met de psychosociale status van

de patiënt. Een uitgevoerde systematische literatuurstudie toonde aan dat de hier gerapporteerde resultaten sindsdien zijn bevestigd in verscheidene andere studies. De tweede doelstelling was de mening van artsen over routine kwaliteit van leven meting in de kliniek te peilen en de hindernissen die systematische evaluatie hiervan in de weg staan in kaart te brengen. Hiertoe werd een transversaal onderzoek bij hoofd-halskanker specialisten in Australië en Nieuw Zeeland uitgevoerd. Er werd gevonden dat de meesten van hen positief staan tegenover het routine gebruik van een kwaliteit van leven meetinstrument dat weinig tijd in beslag neemt. De praktijk is echter dat slechts een minderheid (13%) een dergelijk meetinstrument gebruikt en dan nog voornamelijk voor onderzoeksdoeleinden. De belangrijkste reden om er van af te zien was een gebrek aan tijd en mankracht. Daarbij werd ook de relevantie voor de dagelijkse praktijk niet gezien. Aangezien hulpverlener en patiënt bij het ziekteproces een partnerschap vormen, was het in onze ogen ook belangrijk het patiënten perspectief te bekijken. Voor de meeste patiënten (74%) waren de vragenlijsten relevant en zouden kunnen bijdragen om hun medische problemen aan hun specialisten duidelijk te maken. De meesten (89%) vonden de vragenlijsten gemakkelijk te begrijpen. De helft gaf de voorkeur aan één specifieke vragenlijst, waarbij de FACT vragenlijst meestal werd aangegeven. Van de respondenten wilde 60% graag de vragenlijst in de klinische setting invullen omdat het hen zou helpen hun problemen aan hun specialisten duidelijk te maken. Van de patiënten wilde 40% echter de vragenlijsten niet gebruiken omdat ze het gevoel hadden dat deze niet relevant voor hun toestand waren en het invullen teveel tijd in beslag nam.

Christiaan A. Krabbe

Rijksuniversiteit Groningen

6 oktober 2010

Promotores:

prof. dr. J.L.N. Roodenburg,

prof. dr. P.U. Dijkstra

Copromotor: dr. J. Pruim

ISBN-nr.: 978-90-367-4498-0

Positron Emission Tomography in Staging and Surveillance of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

De behandeling van plaveiselcelcarcinomen van het hoofdhalsg gebied (HHPCC) hangt o.a. af van het klinische stadium van de tumor. Effectieve en accurate stadiëring van HHPCC is daarom een essentiële voorwaarde voor de planning van de behandeling en het bepalen van de prognose. Hoewel voor het bepalen van de klinische TNM-classificatie anatomische beeldvormende technieken, zoals CT en MRI, de eerste keuze zijn, blijft er nog ruimte voor het verbeteren van de tumordetectie. Positron Emissie Tomografie (PET) kan met behulp van de tracer 2- deoxy- 2- [¹⁸F] fluoro- D- glucose (¹⁸F-FDG) gebruikt worden als beeldvormende techniek voor de stadiëring van HHPCC. Dit proefschrift bestudeert de waarde van PET in de initiële stadiëring en follow-up van HHPCC, met name bij tumoren van mondholte en oropharynx (MOPCC). Vanwege de relatief hoge sensitiviteit en specificiteit is de rol van ¹⁸F-FDG PET als beeldvormende techniek voor MOPCC veelbelovend. Om naast de validiteit de betrouwbaarheid van FDG PET te beoordelen werden de inter- en intraobserver overeenstemming van ¹⁸F-FDG PET interpretaties van 4 beoordelaars, 2 nucleair geneeskundigen en 2 nucleair geneeskundigen in opleiding, bij 80 patiënten met MOPCC geëvalueerd. In het algemeen was de intraobserver overeenstemming hoger dan de interobserver overeenstemming. Interobserver overeenstemming van de nucleair geneeskundigen toonde een proportionele overeenstemming en Cohen's Kappa van respectievelijk 0.91 en 0.58 voor het detecteren van de primaire tumor, van 0.94 en 0.83 voor het detecteren van cervicale metastasen en van 0.85 en 0.53 voor het detecteren van metastasen op afstand of tweede primaire tumoren. De ervaring van de beoordelaar bleek weinig invloed te hebben op de mate van overeenstemming.

De overeenstemming daalde wanneer om een preciezere lokalisatie van de tumor werd gevraagd. De overeenstemming en de sensitiviteit namen toe met de grootte van de tumor. De overeenstemming was bij kleine metastasen echter ook hoog omdat deze kleine metastasen te klein waren om gedetecteerd te worden.

¹⁸F-FDG PET scans kunnen betrouwbaar worden geïnterpreteerd met betrekking tot MOPCC, ook door minder ervaren beoordelaars. De waarde van ¹⁸F-FDG PET voor het detecteren van kleine metastasen is beperkt.

Dat FDG PET tekort schiet in het detecteren van kleine halskliermetastasen werd bevestigd in een studie naar de waarde van FDG PET in de klinische N0-hals bij 38 patiënten met MOPCC. De behandeling van de klinische N0 nek blijft een dilemma aangezien geen van de conventionele beeldvormende technieken in staat is om de aanwezigheid van kleine metastasen betrouwbaar aan te tonen bij de patiënt met een klinische N0 stadiëring. ¹⁸F-FDG PET liet een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 50% en 97% zien voor het detecteren van occulte halskliermetastasen. Hoewel ¹⁸F-FDG PET in deze studie beter presteerde dan de conventionele beeldvormende technieken, bleek de sensitiviteit lager dan gewenst.

¹⁸F-FDG PET lijkt het dilemma van de N0 nek niet op te kunnen lossen.

Daarentegen lijkt ¹⁸F-FDG PET van toegevoegde waarde te kunnen zijn in het detecteren van metastasen op afstand en tweede primaire tumoren bij patiënten met HHPCC. Ondanks succesvolle lokale behandeling van de tumor en negatieve follow-up, kunnen sommige patiënten behandeld voor een HHPCC metastasen op afstand en tweede primaire tumoren ontwikkelen. Het is helaas niet zelden dat dergelijke metastasen of tweede primaire tumoren al aanwezig waren ten tijde van



de behandeling van het HHPCC, maar niet werden aangetoond door de destijds uitgevoerde diagnostiek. In een studie naar 149 patiënten met HHPCC toonde FDG PET een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 93%. CT-thorax (n=82) toonde een sensitiviteit van 74% en een specificiteit van 61% en X-thorax (n=106) een sensitiviteit van 41% en specificiteit van 91%. De hogere detectiegraad van ^{18}F -FDG PET vergeleken met CT-thorax wordt vooral veroorzaakt door de detectie van extrapulmonaal gelegen tumoren. De sensitiviteit van ^{18}F -FDG PET en CT-thorax was wat betreft de intrapulmonaal gelegen tumoren vergelijkbaar, de specificiteit van ^{18}F -FDG PET was echter significant hoger. Deze studie laat zien dat ^{18}F -FDG PET bijdraagt aan het duiden van longafwijkingen en een geschikt diagnosticum is voor het detecteren van metastasen op afstand en tweede primaire tumoren bij patiënten met HHPCC.

^{18}F -FDG is niet specifiek voor maligne cellen waardoor verhoogde ^{18}F -FDG-opname ook wordt gezien in bijvoorbeeld ontstekingsweefsels wat kan resulteren in vals positieve bevindingen. Radioactief gelabelde aminozuren, zoals L-1-[^{11}C]-tyrosine (11C-TYR), zijn geïntroduceerd als alternatief omdat aminozuren in mindere mate worden opgenomen door ontstekingscellen. De techniek berust op het toegenomen eiwitmetabolisme en aminozuurtransport van maligne cellen, die met behulp van deze radioactief gelabelde aminozuren in beeld kunnen worden gebracht. In dit proefschrift werd de diagnostische waarde van 11C-TYR PET voor de detectie van halskliermetastasen vergeleken met ^{18}F -FDG PET door beide radiopharmaca toe te passen bij 27 patiënten met MOPCC. Hoewel de specificiteit van 11C-TYR PET hoog was, was de sensitiviteit onacceptabel lager dan die van ^{18}F -FDG PET, 33% versus 67%. 11C-TYR PET was niet geschikt voor het detecteren van halskliermetastasen omdat hoge 11C-TYR opname in speekselklieren de analyse van de PET beelden bemoeilijkte, vooral indien de metastasen vlakbij de speekselklieren waren gelokaliseerd. Andere nadelen van ^{18}F -FDG PET zijn onder andere de beperkte weergave van anatomische details en een lage spatiale resolutie. De nadelen van ^{18}F -FDG

PET kunnen door de combinatie PET/CT gedeeltelijk worden opgeheven door een excellente anatomische weergave en resolutie gecombineerd met metabole beelden. Tevens wordt de specificiteit van ^{18}F -FDG PET door deze combinatie verhoogd. Dit proefschrift laat de voordelen van een PET/contrast-versterkte CT zien bij patiënten met een MOPCC waarbij het gebruik van een diagnostische ^{18}F -FDG PET/contrast-versterkte CT als "one step examination" een betrouwbaar alternatief is voor ^{18}F -FDG PET/CT in combinatie met een aparte diagnostische CT voor de stadiëring van patiënten met MOPCC. Naast de initiële stadiëring werd de rol en timing van seriële ^{18}F -FDG PET scans als routine follow-up voor de detectie van vroege locoregionale recidieven, metastasen op afstand en tweede primaire tumoren geëvalueerd bij patiënten die behandeld waren voor MOPCC in een vergevorderd stadium. Recidieven van MOPCC zijn altijd levensbedreigend en leiden voor de meerderheid van de patiënten tot voortijdig overlijden. Naast recidieven, blijven MOPCC patiënten een risico lopen op het ontwikkelen van tweede primaire tumoren. Vroegtijdige detectie van recidieven is van groot belang en er blijft behoefte om restadiëringprocedures te verbeteren teneinde een therapeutische interventie meer succes te laten hebben. Voor anatomische beeldvormende technieken is het lastig om tumorrecidieven te onderscheiden van anatomische veranderingen die veroorzaakt zijn door de operatie of door radiotherapie. ^{18}F -FDG PET daarentegen wordt niet beperkt door anatomische veranderingen na de behandeling. Achtenveertig patiënten met een MOPCC werden het eerste jaar na het voltooien van hun in opzet curatieve behandeling gevolgd. De prospectieve follow-up van de deelnemers was tweevoudig, standaard follow-up (anamnese en lichamelijk onderzoek) en seriële ^{18}F -FDG PET scans op 3, 6, 9 en 12 maanden na de primaire behandeling. ^{18}F -FDG PET was een significant sensitievere routine follow-up methode vergeleken met de standaard follow-up ($p = 0.035$). ^{18}F -FDG PET detecteerde alle maligniteiten voordat er een klinische verdenking bestond op basis van de standaard follow-up. Sensitiviteit en specificiteit van

^{18}F -FDG PET waren beide onafhankelijk van de timing van ^{18}F -FDG PET, hoewel de impact het grootst was voor de PET scans die 3 en 6 maanden na de behandeling waren gemaakt. Uit dit onderzoek volgt dat ^{18}F -FDG PET een bruikbaar follow-up instrument is voor patiënten behandeld voor een MOPCC omdat het maligniteiten kan detecteren voordat klinische verdenking bestaat op basis van de standaard follow-up. De beste timing voor een routine ^{18}F -FDG PET onderzoek, lijkt tussen 3 en 6 maanden na het beëindigen van de behandeling te zijn.

Welbeschouwd blijkt uit dit proefschrift een groot voordeel van ^{18}F -FDG PET gelegen te zijn in het detecteren van metastasen en tweede primaire tumoren op afstand vanwege de hoge sensitiviteit en de grote impact van een positieve uitslag op de behandeling en prognose van de patiënt. Aangezien de kans op afstandsmetastasen gerelateerd is aan het tumorstadium, lijkt er in ieder geval een indicatie te bestaan voor ^{18}F -FDG PET bij patiënten met een vergevorderd HHPCC. ^{18}F -FDG PET kan 3 tot 6 maanden na de behandeling van patiënten met een vergevorderd MOPCC eerder dan de reguliere follow-up recidieven en tweede primaire tumoren opsporen. Deze vroegdetectie zou theoretisch kunnen leiden tot een betere overleving. Om de impact van ^{18}F -FDG PET op de overleving te kunnen bestuderen is nader onderzoek nodig waarbij patiënten met een minder ver gevorderd MOPCC worden geïncludeerd en waarbij tevens naar kosteneffectiviteit zal moeten worden gekeken. Er moet rekening worden gehouden met het risico op vals positieve bevindingen bij ^{18}F -FDG PET in de follow-up. De kans op deze vals positieve resultaten kan verkleind worden door het gebruik van PET/CT in plaats van PET alleen.

Advancing Smooth Surgery

Harmonic
FOCUS™

NOW for fine and delicate surgery...



FOCUS™ *Means Efficiency*

Harmonic **FOCUS™** 9 cm curved shears
NOW precisely dissect, grasp, coagulate,
and cut without exchanges



ETHICON ENDO-SURGERY
a *Johnson & Johnson* company

TRANSFORMING
PATIENT CARE
THROUGH
INNOVATION™

Workshop-/Congres aankondigingen

2010

11-12 november

International symposium of
Cancer Survivorship Care
De Meervaart, Antonie van Leeuwenhoek
Ziekenhuis
Info: ecisymposium@nki.nl
Aanmelden symposium via
www.oecisymposium.com

10 december

Symposium:
'Kwaliteit van Leven bij Hoofd-Hals
Kanker Patiënten
Erasmus Universiteit – Forum Zaal –
Rotterdam
Dit symposium valt samen met het
afscheid van Dr. Maarten F. de Boer,
KNO-arts Erasmus MC
h.vanderkooij@erasmusmc.nl

2011

14 - 15 april

The 10th International Netherlands Can-
cer Institute
Head and Neck Symposium
Diagnosis and treatment of head and
neck cancer
Skin cancer of the head and neck
Amsterdam
info: www.hoofdhalskanker.info/skinsymposium/start.html

2012

24 en 25 mei

5th International symposium on sentinel
node biopsy in head and neck cancer.
Trippenhuis Amsterdam.
Info www.fifthSNB.com



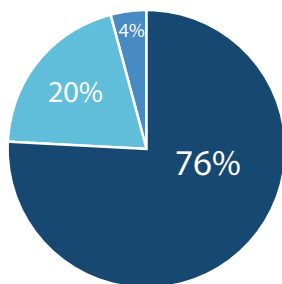
Spreeken en ademen

Het Provox Systeem is ontwikkeld om aan alle eisen van de gelaryngectomeerde patiënt te voldoen. Het belangrijkste is de focus op spraak en ademhaling. Het afgelopen jaar hebben wij ons assortiment uitgebreid met twee belangrijke producten met geperfectioneerde kwaliteiten – Provox Vega stemprothese en Provox XtraHME. De lancering van deze nieuwe producten brengt de kwaliteit van hun voorgangers naar een nog hoger niveau en bieden betere stemkwaliteit, bevochtiging en luchtstroom.

Provox Vega – de keuze van de patiënt



Door de patiënt gekozen*

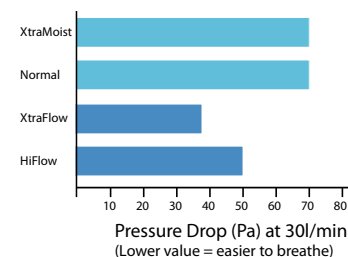
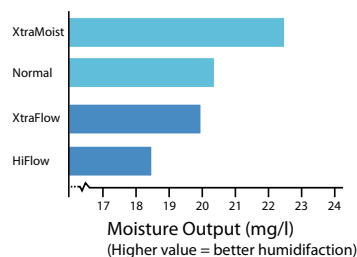


- Provox Vega
- Andere prothese
- Geen voorkeur

* • Hancock K, Ward EC, Lawson N, van As-Brooks CJ. A RCT of two indwelling voice prostheses: Patient preferences. 2009 Nov 20; New Orleans, LA, USA: ASHA; 2009.

• Ward EC, Hancock K, Lawson N, van As-Brooks CJ. Perceptual characteristics of speech production using the new indwelling Provox Vega voice prosthesis: A randomized controlled cross-over trial. Head & Neck. In press 2010.

Provox XtraHME – beter dan ooit



De producten en de deskundigheid van Atos Medical worden ontwikkeld in nauwe samenwerking met toonaangevende instituten, artsen, onderzoekers, logopedisten en patiënten overal ter wereld. Al onze claims en opvattingen zijn gebaseerd op klinisch onderzoek. Atos Medical begon al in 1987 met onderzoek en ontwikkeling van de eerste Provox stemprothese. Sindsdien hebben we er alles aan gedaan om Provox te ontwikkelen tot het beste systeem op de markt voor stem- en pulmonaire revalidatie. We blijven aanzienlijk investeren in de productontwikkeling en training-programma's voor specialismen op het gebied van Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO). Ons doel staat vast: Atos Medical blijft toonaangevend op het gehele toepassingsgebied KNO.

www.atosmedical.com

ATOS
MEDICAL
Leading the way in ENT



DiGi POINTEUR[®] Chirurgisch Navigatiesysteem

ontwikkeld in samenwerking met een KNO arts

Een revolutionair systeem voor endoscopische sinuschirurgie. Dit systeem werkt op basis van een elektromagnetisch veld, hetgeen betekent dat u volledige bewegingsvrijheid hebt gedurende de operatie. Installatie en kalibratie zijn eenvoudig en snel: in minder dan 5 minuten is het navigatiesysteem gereed voor gebruik. Nauwkeurigheid van dit systeem is 0,6 mm en de chirurgische instrumentenset is herbruikbaar.

Dit systeem is in gebruik genomen door **het Universitair Medisch Centrum Groningen, het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam, het St. Antonius ziekenhuis Utrecht en het St. Lucas Andreas ziekenhuis in Amsterdam.**

- Nauwkeurig
- Eenvoudig
- Gebruik eigen instrumenten mogelijk
- Zeer betaalbaar

NU beschikbaar:
otologie applicatie



De producten en de deskundigheid van Atos Medical worden ontwikkeld in nauwe samenwerking met toonaangevende instituten, artsen, onderzoekers, logopedisten en patiënten overal ter wereld. Al onze claims en opvattingen zijn gebaseerd op klinisch onderzoek. Atos Medical begon al in 1987 met onderzoek en ontwikkeling van de eerste Provox stemprothese. Sindsdien hebben we er alles aan gedaan om Provox te ontwikkelen tot het beste systeem op de markt voor stem- en pulmonaire revalidatie. We blijven aanzienlijk investeren in de productontwikkeling en training-programma's voor specialismen op het gebied van Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO). Ons doel staat vast: Atos Medical blijft toonaangevend op het gehele toepassingsgebied KNO.

www.atosmedical.com

ATOS
MEDICAL
Leading the way in ENT