

Hoofd-Hals Journaal



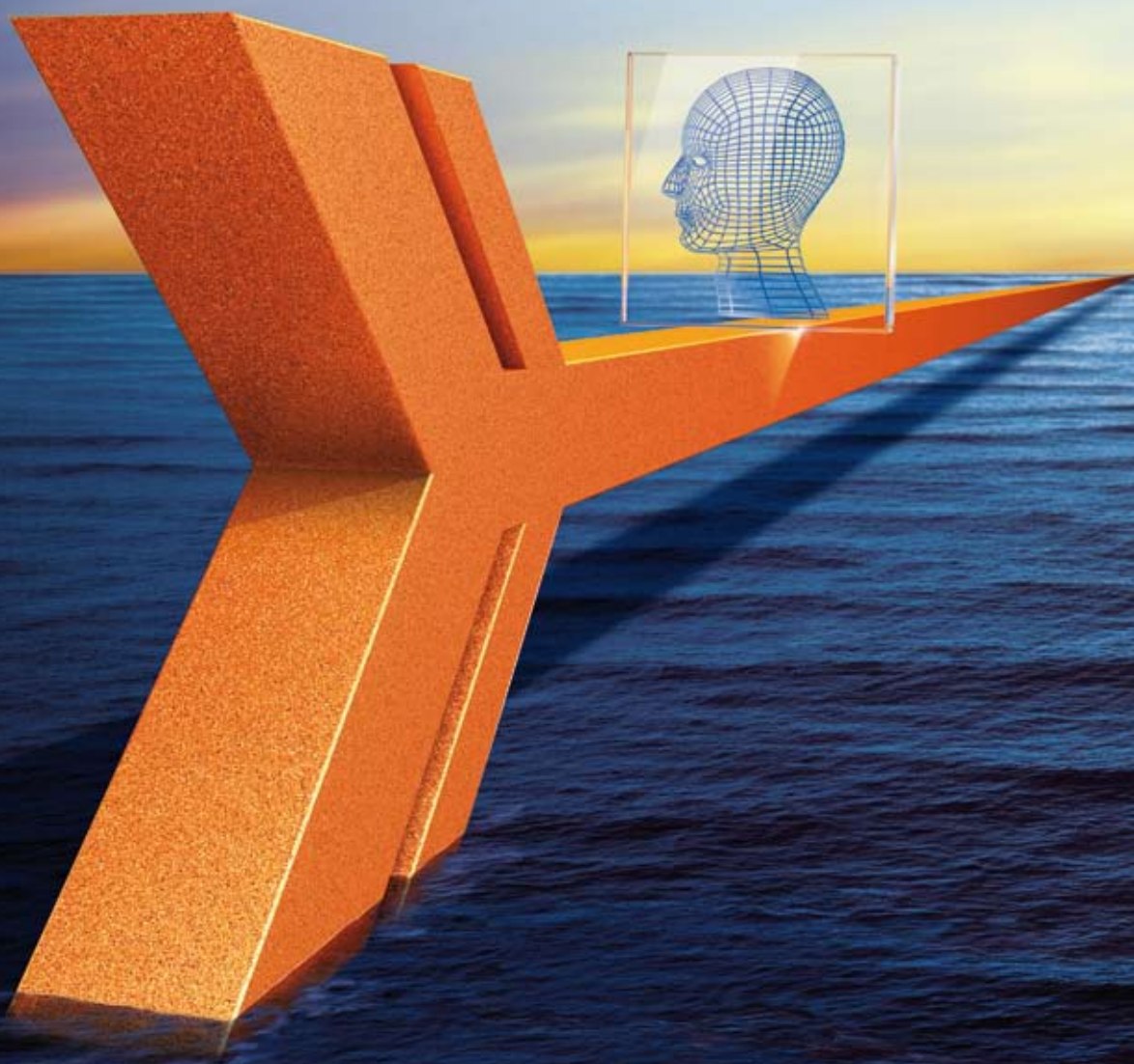
In dit nummer:

- Afscheidssymposium dr.M.F. de Boer ●
- Wetenschappelijke vergadering NWHHT 2010 ●
- Uitreiking erepenningen ●

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Erbitux[®], de eerste en enige doelgerichte therapie voor zowel 1ste lijns recurrent en/of gemetastaseerde hoofd-hals kanker als lokaal gevorderde hoofd-hals kanker^{1,2}



Merck Serono Oncology | *Combination is key[™]*

Merck Serono
Living science, transforming lives

Merck Serono is a
division of Merck





COLOFON

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

Hoofredacteur

Dr. L.E. Smeele, kaakchirurg

Eindredacteur

Dr. P.P. Knecht, kno-arts

Redactieleden

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

Dr. M.A.M. Mureau, plastisch chirurg

Dr. B.E.C. Plaat, kno-arts

Dr. R.P. Takes, kno-arts

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

Secretariaat

M.S.C. van Heerden-van Putten

Postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein

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

E-mail: mscvanheerden@yahoo.com

Internet: www.NWHHT.nl

Bladmanagement

Kloosterhof Acquisitie Services,

Napoleonsweg 128a, 6086 AJ Neer

De heer H.G.P. Vullers

E-mail: info@kloosterhof.nl

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

Internet: www.kloosterhof.nl

Auteursrecht en aansprakelijkheid

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

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

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

ISSN-nr. 1571-6201 n

REDACTIONEEL

Waarde van IMRT bewezen

Radiotherapie is een belangrijke universele modaliteit voor behandeling van kanker in het hoofd-halsgebied. Het wordt toegepast als primaire behandeling, als monotherapie of in combinatie met chemotherapie of adjuvant na chirurgie. Xerostomie of monddroogheid is een niet te onderschatten aspect van invaliderende toxiciteit van bestraling in het hoofd- halsgebied. Niet alleen kan het gevoel van monddroogheid ondraaglijk zijn, de effecten op het gebied van kauwen, slikken, smaak en instandhouden van het gebit hebben grote gevolgen voor de kwaliteit van leven. Interessant is dat het antwoord lange tijd is gezocht in beperken van de schade, denk aan het gebruik van fluoridekappen, kunstspeeksel en aan pilocarpine injecties. Maar even interessant is dat deze morbiditeit kan worden voorkomen door een gewijzigde bestralingstechniek: IMRT. Bij Intensiteits geModuleerde RadioTherapie wordt bij elke bestraling het doelgebied met een CT- scan in beeld gebracht. De computergestuurde collimator tast het doelgebied telkens af en de bijbehorende stralingsrichting en intensiteit wordt telkens herberekend. Hierdoor is het mogelijk beter te 'mikken' op de tumor maar anderzijds ook om de schade op gezond weefsel te beperken. De theorie is dat onder andere de speekselklieren zo in belangrijke mate buiten het bestraalde gebied worden gehouden.

Levert dit inderdaad het beoogde effect op? Degenen die geregeld IMRT – bestraalde patiënten zien hebben zelf kunnen waarnemen dat de kurkdrege slijmvlies eigenlijk niet meer voorkomen. Maar nu is er ook wetenschappelijk bewijs: Nutting en medewerkers deelden 94 patiënten met een carcinoom in de oro- en hypofarynx in in twee groepen: de ene kreeg conventioneel uitwendige bestraling, de andere IMRT. De bestraling vond plaats primair of na een operatie. De scores voor speeksel gerelateerde toxiciteit, kwaliteit van leven en meetbare toename van speekselvloed waren alle beter in de IMRT groep.

Anno 2011 kan worden gesteld dat een hoofd-hals bestralingsafdeling zonder IMRT niet volwaardig is.

Ludi Smeele

Nutting CM et al: Parotid- sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:127-36.

**Afscheidssymposium
dr.M.F. de Boer**

**Wetenschappelijke
vergadering
NWHHT 2010**

**Onderzoeksdag
NWHHT 2010**

**Uitreiking
erepenningen**

<i>Redactioneel</i>	3
<i>Afscheidssymposium dr.M.F. de Boer</i>	5
<i>Uitreiking erepenningen</i>	10
<i>Onderzoeksdag NWHHT 2010</i>	13
<i>Wetenschappelijke vergadering NWHHT 2010</i>	22
<i>Verslag huishoudelijke vergadering 2010</i>	30
<i>Bestuurswisseling PWHHT</i>	33
<i>Abstracts najaarsvergadering NVMKA</i>	34
<i>Proefschriften Geurts, Scheenstra, Vermeeren, Van Voorst van Beest, Speksnijder</i>	40
<i>Congresagenda</i>	46

**Bestuurswisseling
PWHHT**

Maarten de Boer

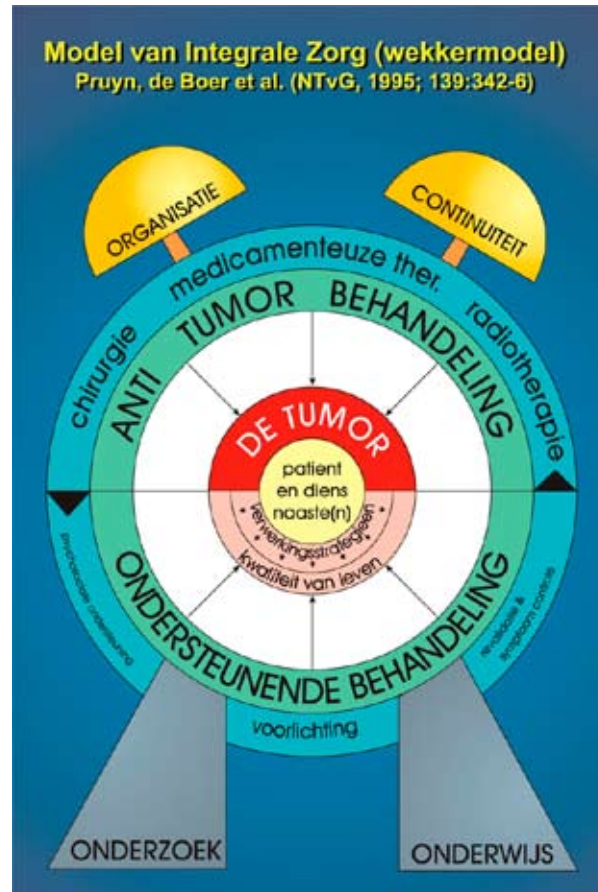
Kwaliteit van leven, overleven en regie bij de patiënt met hoofd-halskanker

Symposium ter gelegenheid van de promotie van Hisham Mehanna en het afscheid van Maarten de Boer op 10 december 2011



Diagnose en behandeling van hoofd-halskanker hebben een grote impact op de kwaliteit van leven. De patiënt wil zo lang mogelijk leven, maar ook met een optimale kwaliteit. Hoe kunnen professionals de zorg zodanig inrichten dat dit maximaal kan worden bereikt? Het blijkt dat veel patiënten het prettig vinden – ook vanuit maatschappij en overheid gestimuleerd – om gedurende het ziekteproces zo veel mogelijk de regie in eigen hand te houden, hetgeen echter niet voor iedereen geldt. Dit betekent dat er informatie en ondersteuning op maat moet worden geboden. Het wordt steeds duidelijker dat een arts, naast het bieden

van technische ondersteuning, ook moet inspelen op deze behoefte. Hoe kwaliteit van leven, overleven en de mogelijkheden van regievoering van de patiënt zich tot elkaar verhouden werd in dit symposium door de diverse sprekers toegelicht. De verschillende onderdelen van de presentaties werden samengevat door ze een plaats te geven in het model van integrale zorg (figuur 1) (1); een model waarin alle aspecten van de zorg bij een kankerpatiënt in kaart worden gebracht tot één geheel. De basis van dit “wekker model” wordt gevormd door het model van omgaan met een levensbedreigende ziekte, als kanker,



Figuur 1.
Model van integrale zorg

van Pruyn en van den Borne (2) waarin de vier kern problemen, controle verlies, onzekerheid, negatieve gevoelens en bedreiging van het gevoel van eigenwaarde, staan voor de ervaren kwaliteit van leven. Uitgangspunt van het wekker model is dat slechts sprake kan zijn van integrale zorg wanneer de ondersteunende behandeling als "gelijkwaardige" partner hand in hand gaat met de anti tumor behandeling. In dit model staan de patiënt en diens naaste centraal. Als de kanker wordt ontdekt worden zij geconfronteerd met een bedreigende situatie, waarin ze elkaars steun nodig hebben. Met de antitumor behandeling door middel van chirurgie, radiotherapie en chemotherapie probeert men de tumor te verwijderen of groei daarvan tegen te gaan. Door tumor en behandeling wordt de kwaliteit van leven bedreigd en aangetast. Daarnaast heeft de patiënt een aantal verwerkingsstrategieën ter beschikking om ervaren problemen te verminderen, zoals verdringen, ontkennen, accepteren en informatie inwinnen. Soms heeft de patiënt bij het streven naar behoud van kwaliteit van leven extra ondersteuning nodig in de vorm psychosociale ondersteuning, voorlichting en revalidatie/symptoom controle. Bij dit proces zijn een aantal randvoorwaarden. Noodzakelijk is een optimale organisatie en afstemming van de zorg. Ook continuïteit van zorg, met zoveel verschillende hulpverleners, van vitaal belang. Net als bij curatieve zorg in de bovenste halve cirkel, moet bij de ondersteunende zorg expertise worden doorgegeven door onderwijs en moet onderzoek zorgen voor verbetering van zorg en nieuwe ontwikkelingen.

Marinella Offerman schetste in haar inleiding het spanningsveld dat er soms kan bestaan tussen de kwantiteit en kwaliteit van overleven. Verder gaf zij een heldere uiteenzetting over de regie van de patiënt met betrekking tot zijn ziekteproces, iets wat Johan Schut vanuit het patiënten perspectief in zijn persoonlijk verhaal al duidelijk aan de orde had gesteld. Geconcludeerd werd dat regievoering door de patiënt belangrijk is en zo nodig gefaciliteerd moet worden door hulpverlener. Dat betekent dat er aandacht moet zijn voor bejegening (serieus nemen) en optimale voorlichting geboden moet worden. Coördinatie en afstemming vanuit de zorgverlening is onontbeerlijk, iets

wat nu door de Inspectie Gezondheidszorg (het IGZ) is opgepakt en waarover regels zijn opgesteld. Er moet in de toekomst één coördinator van zorg en één aanspreekpunt zijn gedurende het gehele behandelings-traject.

Randall Morton constateerde dat genezing nog steeds de belangrijkste uitkomstmaat is zowel voor de patiënt als voor de dokter. Als er geen levensbedreiging meer is wordt kwaliteit van leven belangrijker. Een opvallende bevinding was dat de kwaliteit van leven weer daalt 10 jaar na behandeling, wanneer patiënten blijven zitten met de vervelende bijeffecten van de behandeling, terwijl de levensbedreiging op de achtergrond is geraakt. Kwaliteit van leven aspecten blijken bij hoofd-halstumoren van invloed te zijn op de prognose; Dit werd gezien zowel in eigen onderzoek als in de literatuur. Hij concludeert dat aandacht voor kwaliteit van leven van de patiënten daarmee een absoluut vereiste is.

Hisham Mehanna (3) gaf, na het definiëren van begrip kwaliteit van leven, een overzicht van het meetinstrumentarium, zowel generiek als specifiek voor hoofd-hals. De patiënt heeft desgevraagd in een onderzoek, door hem uitgevoerd, een voorkeur voor één bepaalde vragenlijst, de Functional Assessment Cancer Therapy Head and Neck Scale (FACT-HN35), die prettig werkt en de realiteit het best benadert. Bij de hulpverleners is men het met elkaar eens dat het meten van kwaliteit van leven belangrijk is. De praktijk is evenwel weerbarstiger. Een van de mogelijke oorzaken voor het niet gebruiken is volgens de dokters het gebrek aan klinische relevantie en aan tijd. Dit kan worden ondervangen door routinematig een korte vragenlijst te gebruiken bij het polikliniek bezoek om klachten te kunnen monitoren ten bate van het doktersconsult.

Irma Verdonk liet daarna zien dat het goed mogelijk moet zijn, in de praktijk, kwaliteit van leven aspecten te meten bv met behulp van de "lastmeter" en de touchscreen methode, "ONCOQUEST" (4). Ten einde zorg efficiënt te organiseren werd het zogenaamde "Stepped Care" programma ontwikkeld. Om de kwaliteit van leven via internet te gaan monitoren en te bevorderen is het digitale "Onco Kompas" vanuit

het VU Medisch Centrum in de stijgers gezet.

Ad de Bruine benadrukte, als voorzitter van de patiëntenvereniging, dat de cliënt het laatste woord heeft, of dat behoort te hebben: "de patiënt centraal". Dat betekent soms ook dat de patiënt keuzes moet maken en dat kan alleen maar als hij of zij als volwaardige gesprekspartner wordt gezien en als er voldoende informatie beschikbaar is. Bij dat laatste kan de patiëntenvereniging ook een rol bij spelen, bijvoorbeeld door middel van de door hen ontwikkelde brochure "kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief". Hij besloot dat er door patiënt en hulpverlener gemeenschappelijk geïnvesteerd moet worden om de eigen regie zinvol en mogelijk te maken, iets dat van beide kanten creativiteit vereist.

Paul Knecht sloeg nieuwe wegen in met zijn voordracht waarin de relatie tussen psyche en kanker werd besproken in het licht van de recente ontwikkelingen van de celbiologie, met name van de rol van telomeren bij het verouderen van de cel en van telomerase bij het kunnen blijven delen van bepaalde cellen zoals kankercellen. Voor deze ontdekkingen werd in 2009 de Nobelprijs uitgereikt. Telomeren zijn de uiteinden van de chromosomen, die, zo is nu gebleken, bij elke celdeling iets korter worden. Als de telomeren te kort zijn geworden zal de cel niet meer kunnen delen en zal tenslotte moeten verdwijnen (apoptose). Normale cellen kunnen vanaf de bevruchting 50 tot 100 maal delen, daarna houdt het delen op en verdwijnt de cel. Dit verlies van cellen leidt tot ouderdomsverschijnselen en uiteindelijk tot ouderdomsziekten zoals bijv. kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, etc.

Telomerase is het enzym dat in bepaalde cellen, stamcellen, sperma- en eicellen en kankercellen, de korter geworden telomeren telkens weer opbouwt; hiermee kunnen deze cellen oneindig blijven delen. Telomerase speelt géén rol bij het ontstaan van kanker, maar maakt kankercellen onsterfelijk. Als we het telomerase in kankercellen zouden kunnen afremmen of blokkeren, zouden we een effectieve tumortherapie in handen hebben. In proefdieren is deze anti-telomerase therapie al met succes toegepast.

Schade aan het DNA van onze cellen, enerzijds door de gewone stofwisseling, anderzijds door omgevingsfactoren zoals roken, alcohol, virussen, UV-licht en fysieke en emotionele stress, wordt door een uitgebreid reparatiesysteem constant hersteld. Als het niet lukt de schade te herstellen wordt de cel gedwongen in apoptose te gaan. De verkorting van de telomeren speelt hierbij een belangrijke rol en wordt op dit moment beschouwd als een evolutionaire bescherming tegen onbeperkte groei en ontwikkeling van kanker.

Tijdens het normale celmetabolisme, noodzakelijk voor de productie van energie, ontstaan onder meer vrije radicalen als bijproducten. Vrije radicalen tasten alles aan waarmee ze in aanraking komen, dus ook ons DNA. Onder normale omstandigheden zijn er via de voeding voldoende antioxidanta om de vrije radicalen weg te vangen. Maar onder slechte omstandigheden is deze balans verstoord; deze overdaad aan vrije radicalen heet oxidatieve stress en in die situatie treedt meer schade op dan het lichaam kan herstellen.

Emotionele stress veroorzaakt naast verzwakking van het immuunsysteem meer oxidatieve stress door een ongezondere levensstijl: meer roken meer alcohol, meer en ongezond eten, minder bewegen, minder slapen etc, resulterend in meer oxidatieve stress. Oxidatieve stress leidt tot meer DNA schade. Meer DNA schade leidt tot meer herstel activiteit. Meer herstelactiviteit leidt tot meer celverlies, want meer cellen zullen worden afgekeurd en meer cellen zullen dus verdwijnen.

Meer cel verlies leidt tot meer celdeling, want het lichaam zal cel verlies compenseren, en als er meer celdelingen optreden leidt dit tot meer cellen met kortere telomeren.

We kunnen nu zeggen dat emotionele stress via telomeer verkorting de kans op ouderdomsziekten vergroot. Dat kan kanker zijn, maar dat kan ook een van de vele andere ouderdomsziekten zijn. Emotionele stress veroorzaakt dus geen kanker, maar vergroot de kans op ziekte. Wat betekent al deze nieuwe kennis nu voor de kwaliteit van leven van kankerpatiënten?

Voor een goede kwaliteit van leven zijn nodig:

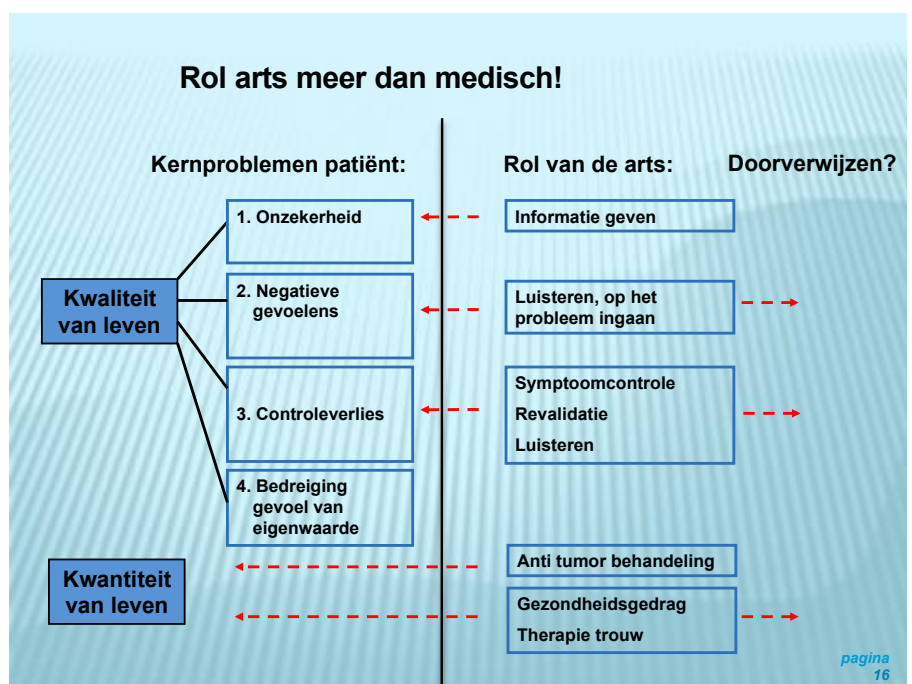
1. adequate behandeling van de tumor; op dit moment zijn daarvoor chirurgie, bestraling en chemotherapie beschikbaar. Nieuwe therapieën op basis van telomerase remmers zijn onderweg.
2. naast de technische behandeling van de tumor zal het bestrijden van stress, zowel door psychosociale steun, alsook medicamenteus, een essentieel onderdeel van de behandeling moeten worden.
3. het aannemen van een levensstijl die is gericht op het vermijden van te snelle telomeer verkorting, zodat de regie over het leven in eigen hand wordt genomen.

Dit geldt niet alleen voor de kankerpatiënt, maar ook voor de niet-patiënt.

In het bovengenoemde wekkermodel hebben wij willen aangeven dat de ondersteunende behandeling voor een deel ook wordt verzorgd door de dokters die de anti tumor behandeling geven, door de buitenste ring van de wekker te draaien naar de onderste halve cirkel. Als we dan de vier kernproblemen, die de kwaliteit van leven bepalen, in gedachten terug halen en daar bijvoegen wat de arts naast de medische behandeling kan doen om de kwaliteit van leven te verbeteren (figuur 2).

Allereerst staat vermeld goede informatie geven. Hierna wordt genoemd luisteren en zo mogelijk op het probleem ingaan en op tijd doorverwijzen, naar bijvoorbeeld een psycholoog of psychiater. Daaronder staan symptoomcontrole en revalidatie. Ook moet de arts een rol spelen of doorverwijzen bij gezondheidsgedrag, zoals het stoppen met tabak en alcohol en niet te vergeten het stimuleren van de therapietrouw, factoren die alle invloed hebben op de overleving. Wat de arts zelf doet of overlaat aan een specialistisch verpleegkundige of "physician assistant", is een spannend vraagstuk, waarbij de wens van de patiënt en efficiency van de arts, ofwel het medisch pad, belangrijke factoren zijn.

De mogelijke relatie tussen kwaliteit van leven en overleving kwam in de voordracht van Randall Morton al aan de orde. Hieronder wordt ingegaan op een ontbrekende schakel in deze relatie. Als we naar de behandelingsresultaten van kanker (met name ook in het hoofd-halsgebied) van de laatste 20 jaar kijken, zien we dat de overleving nauwelijks is verbeterd (en de verbetering die er is, komt op het conto van de preventie). Het lijkt dan ook verantwoord om de scope wat te verbreden en te kijken naar andere factoren dan de conventionele behandeling en uitkomstmaat,



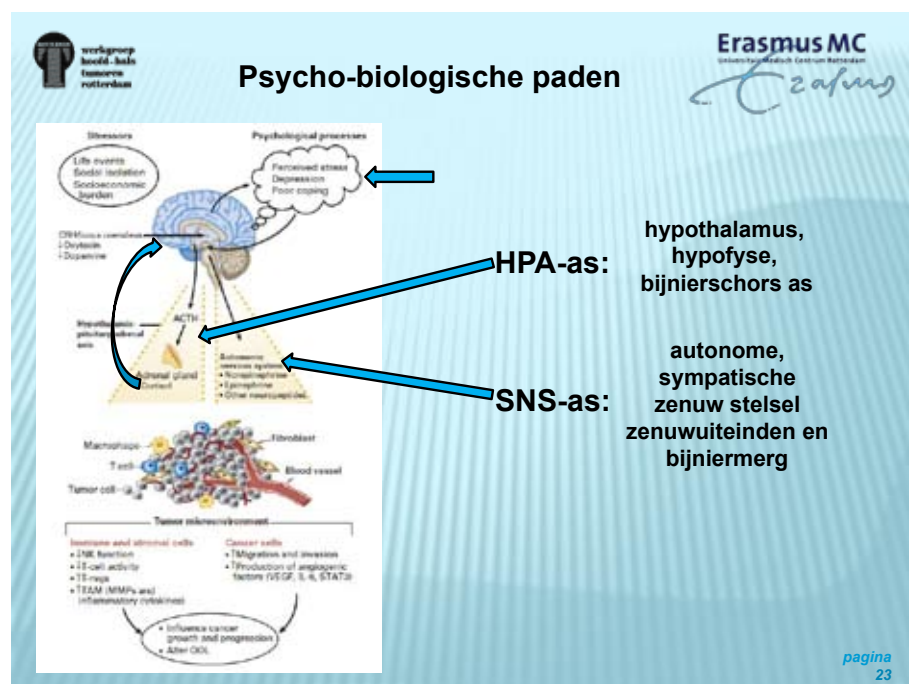
Figuur 2.

die nu gangbaar zijn. Het idee dat stress gerelateerd zou zijn aan kanker dateert al van voor het begin van onze jaartelling. Observaties hierover werden echter door de eeuwen heen nooit onderzocht. De laatste jaren is er een exponentiële toename van onderzoek, dat de relatie tussen de psyche en kanker duidelijker in kaart brengt. Er werd een ruim aantal epidemiologische studies verricht waarin een relatie tussen kwaliteit van leven (aspecten) en overleving bij hoofd-halstumoren wordt gezien (5). Onduidelijk is echter hoe wij deze relatie precies moeten duiden en het werkingsmechanisme komt al helemaal niet aan de orde. Hoe dan ook, het is in ieder geval een onderwerp dat tot de verbeelding spreekt en dat is meteen ook de valkuil. Toen ons onderzoek naar deze relatie, eind vorige eeuw, was gepubliceerd in het tijdschrift *Cancer* (6), verscheen er een kranten artikel met de pakkende titel dat "psyche de terugkeer van kanker kon beïnvloeden". Dat was kennelijk nog een brug te ver want in andere artikelen werd dit bericht ook weer onderuitgehaald omdat in latere studies geen relatie met levenshouding en persoonlijkheid zou zijn gevonden. Daar waar men aanvankelijk geneigd was het onderzoek te concentreren op het ontstaan van kanker, kijkt men tegenwoordig liever naar de relatie met het verloop van kanker (ook wel ziekte progressie). Dit heeft te maken met de aard van het onderzoek. Je moet hiervoor grote aantallen mensen die nog geen kanker hebben onderzocht en jarenlang vervolgen. Ook is het ontstaan van kanker een multifactorieel, moeilijk ontwarbaar, gebeuren. Daarbij is het een soort onderzoek dat niet populair is omdat men daarmee achteraf een soort eigen schuld houding oplegt en dat werkt niet constructief. Ook in een bekende review van 70 studies van 6 jaar geleden (7) werd met nadruk gesteld dat er geen bewijs was voor een verband tussen psychologische factoren en het ontstaan van kanker; wel wordt de relatie van een aantal psychosociale factoren zoals stress bij voorbeeld door het onderdrukken van gevoelens met het verloop van kanker veelbelovend genoemd. Ruim 35 jaar geleden begon het onderzoek naar de rol van psychologische factoren bij de modulatie van immunologische activiteit. De huidige stand van zaken wat betreft de relatie tussen kankerprogressie en de psy-

choneuroimmunologie wordt beschreven in een zeer recent verschenen review artikel in de *Journal of Clinical Oncology* (8). Uit recent onderzoek, waar moleculaire, cellulaire en klinische gegevens, zowel medische als psychosociale, zijn bijeengebracht, wordt een relatie tussen chronische stress, depressie en gebrek aan sociale ondersteuning met tumor progressie en overleven waarschijnlijk gemaakt. Acute stress en de reactie van het lichaam hierop is een normaal proces dat het lichaam moet beschermen tegen onverwachte gebeurtenissen. Schematisch wordt dit weergegeven in figuur 3.

Deze reactie loopt via twee wegen van de hersenen naar de rest van het lichaam (de periferie). Enerzijds is dit de hypothalamus, hypofyse, bijnierschors as (de HPA-as) en anderzijds gaat dit via het autonome, sympathische zenuw stelsel (de SNS-as), waarbij de bijnier schors onder meer cortisol, en de zenuwuiteinden en bijniermerg adrenaline en noradrenaline produceren. Dit zijn hormonen die naast de normale fight- en flightreacties invloed hebben op vele processen in het lichaam, zoals bijvoorbeeld het immuunsysteem bij ontstekingsprocessen. Als de stressreactie niet meer nodig is gaat er een sein via cortisol naar centraal

dat de productie kan ophouden en de rust kan terugkeren. Individuele verschillen in waarneming en evaluatie (de waardering en verwerking) van stressoren zorgen voor variabiliteit in de mate waarin de beide neuro-endocriene assen reageren. Normale stress kan zorgen voor een verhoging van de immuunfunctie. Bij chronische stress raken de neuro-endocriene assen oververhit en ontregeld. Langdurige blootstelling aan de stresshormonen geeft een verminderde functie van het immuun apparaat. Daarnaast kunnen de stresshormonen ook invloed uitoefenen op andere systemen die betrokken zijn bij ongebreidelde celdeling, of wel kanker. Ze kunnen veranderingen aanbrengen in het tumor micromilieu en zijn in staat de groeidyndiek van de kankercel ten gunste van die kankercel te veranderen. Veel belovend onderzoek bij proefdieren toont deze bijdrage aan groei en progressie van tumoren aan. Hoewel dit nu ook bij mensen moet worden aange-toond, zijn er al klinische studies die deze resultaten op onderdelen bevestigen. Hoe het er in dat tumor micromilieu (het bedje voor de tumorcellen) allemaal aan toe gaat is een buitengewoon ingewikkelde zaak, waar ook nog lang niet alles over bekend is. Ook hier wordt veel onderzoek verricht en stukje bij beetje wordt steeds



Figuur 3.

meer duidelijk. Een aantal elementen van dat micro-milieu worden als variabelen genoemd in de recente review van Lugtendorf. Dat zijn de immuncellen en de stromacellen die het raamwerk voor de tumor vormen en de cytokines, de oplosbare eiwitten met een laag molecuulgewicht, die de boodschappers zijn en cellen met elkaar laten praten (voorbeelden hiervan zijn: "tumor necrosis factor", "interleukines" en de "vascular endotheel growth factor"). Stresshormonen hebben invloed zowel op de cellen van het immuunsysteem als op de cytokines, waardoor enerzijds Natural Killer cellen en T-cellen minder hun werk doen; tumorcellen worden dan niet herkend en dus niet opgeruimd en anderzijds worden nieuwe bloedvaten aangemaakt, waardoor de tumor beter kan groeien en de migratie en invasie worden gefaciliteerd, waardoor een uitzaaiing kan ontstaan.

Wanneer bepaalde cytokinen via de bloedbaan de hersenen bereiken kunnen ze vermoeidheid, depressie en misselijkheid veroorzaken. Dit is dus een invloed van de tumor op de kwaliteit van leven, een omgekeerde relatie dus, die veel onderzoekers minstens zo interessant vinden.

Fysieke inspanning zou het niveau van cytokines kunnen verlagen; dit zou een verklaring kunnen zijn voor de gunstige werking van fysieke inspanning op vermoeidheid en mogelijk zelfs op de prognose van kanker. In een recente review van enkele tientallen gerandomiseerde klinische studies komt deze relatie tussen fysieke inspanning en prognose duidelijk naar voren. Over een aantal maanden komt er een nationale richtlijn oncologische revalidatie, waarin dit belang van bewegen wordt benadrukt. Ten slotte is interessant te noemen dat stress invloed kan hebben op kanker met een virale oorsprong. Het bewijs voor een rol van virussen bij de groei van kanker neemt steeds meer toe. Bij hoofd-halskanker nu ook, met name het Humane Papilloma Virus, het Epstein-Barr virus en mogelijk het Herpes virus. Alle kanker veroorzakende virussen bij mensen zijn gevoelig voor invloeden van de beide genoemde stressoren. Zij spelen een rol bij het activeren van latente virussen. Een bekend voorbeeld van deze relatie is het opspelen van een koortslip bij griep of sterke vermoeidheid. Ook wordt door stress de oncogene expressie (de kankerverwekkende eigenschap)

gestimuleerd en worden antivirale cellulaire acties van de gastheer onderdrukt.

Al jaren worden het effect van psychosociale en medicamenteuze interventies op de kwaliteit van leven en het tumorverloop bestudeerd, zowel in dier- als humaan model. Zo zijn er al een paar honderd studies verricht waarbij een positief effect van deze interventies op de levenskwaliteit werd aangetoond, veelal bij borstkanker patiënten. De relatie van interventies met tumorprogressie via stressoren en immuunsysteem is minder duidelijk, maar op de robuustheid van dit onderzoek valt nog veel aan te merken. Zo is het onderzoek niet altijd longitudinaal of gerandomiseerd van opzet, was er sprake van verstoringen, zoals gezondheidsgedrag, waarbij je moet denken aan ongezond leven bij depressiviteit en het gegeven dat patiënten die meedoen aan een onderzoek, meer geneigd zijn tot therapie trouw. Ook zal de effectiviteit van interventies afhangen van factoren, als type en stadium van kanker, patiëntkenmerken en het soort medische behandeling dat iemand krijgt.

Door een toename van onderzoek nemen onze inzichten in het werkingsmechanisme steeds verder toe en wordt het wellicht tijd alvast een nieuw therapeutisch paradigma te overwegen, waarbij het psycho-biologisch perspectief met de conventionele behandeling wordt geïntegreerd. Te denken valt aan interventies met betrekking tot stress management (cognitieve gedragstherapie en beweging), medicamenteuze therapie zoals bètablokkers en antidepressiva om de negatieve effecten van chronische stress te bestrijden en antivirale vaccins. Waarom zou juist bij een tumor soort als hoofd-halskanker onderzoek naar de invloed van psychosociale aspecten bestudeerd moeten worden? Dat is omdat tumoren in de hoofd-halsregio en de behandeling hiervan bij uitstek gepaard gaan met veel psychosociale problemen en dat, naast gezondheidsgedrag zoals tabak en alcoholgebruik, steeds meer duidelijk wordt dat virussen ook een rol spelen bij ontstaan en verloop van de ziekte. Onderzoek zal zich moeten richten op het aanleggen van een data base van patiënten, waarbij kwaliteit van leven- en tumorbiologische aspecten worden vastgelegd. Een tweede focus zou moeten zijn goed en degelijk ontworpen interventie studies.

Ondanks bemoedigende resultaten van onderzoek van de laatste 10 jaar, waarbij wordt aangegeven dat stress, gemoedstoestand, verwerkingstrategieën en sociale ondersteuning mogelijk van invloed zijn op cellulaire en moleculaire processen en daarmee op de progressie van kanker, zal nog veel verder onderzoek moeten worden verricht voordat het al oude gezegde "het zit tussen de oren" opnieuw betekenis krijgt. Descartes is de filosoof die de scheiding tussen lichaam en geest aanbracht; Wij kunnen nu voorzichtig constateren dat er opnieuw een brug is geslagen tussen lichamelijke processen en de psyche.

Literatuur

1. Pruyn JFA, MF de Boer, NC Heerema, ML Kiezebrink et al., Ondersteunende Zorg. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:342-6.
2. Pruyn JFA. Coping with stress in cancer patients. Patient Education Counseling. 1983;5:57-62.
3. Mehanna HM. Towards effective assessment of the quality of life of head and neck cancer patients in the clinical setting. Thesis Erasmus University Rotterdam, 2010.
4. De Bree R, Verdonck-de Leeuw IM, Keizer AL et al. Touch screen computer-assisted health-related quality of life and distress data collection in head and neck cancer patients. Clin Otolaryngol. 2008;33(2):138-42.
5. Mehanna HM, De Boer MF, Morton RP. The association of psycho-social factors and survival in head and neck cancer. Clin Otolaryngol. 2008;33(2):83-9. Review.
6. De Boer MF, Van den Borne HW, Pruyn JFA et al. Psychosocial and physical correlates of survival and relapse in head and neck cancer patients: results of a 6-year longitudinal study. Cancer 1998;83:2567-79.
7. Garssen B. Psychosocial factors and cancer development: Evidence after 30 years of research. Clin Psychology Review 2004;24:315-38.
8. Lugtendorf SK, Sood AK, Antoni MH. Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. J Clin Oncol 2010;28:4094-9.

Henri Marres

Op donderdag 14 oktober ontvingen tijdens de huishoudelijke vergadering dr. Maarten de Boer en prof.dr. Frans Hilgers uit handen van bestuurslid prof.dr. Henri Marres de erepenning van de NWHHT vanwege hun grote verdiensten voor de hoofd-halsoncologische zorg in Nederland en daarbuiten.

Maarten de Boer werd in 1946 geboren en nam recent afscheid als kno-arts/ hoofd-halschirurg aan het ErasmusMC.

Na zijn geneeskundestudie in Groningen volgde hij zijn opleiding tot kno-arts in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (1974-1978). Erna volgde een fellowship in de Daniël den Hoedkliniek, waar hij ook zijn verdere carrière uitbouwde. Van 1985 tot 1996 was hij hoofd van de afdeling Hoofd-Halschirurgie. In 1998 promoveerde hij; de titel van zijn proefschrift, "Physical and psychosocial correlates of rehabilitation, survival and relapse in head and neck cancer patients", geeft zijn altijd voortdurende affiniteit met het welzijn van de aan hem toevertrouwde patiënten weer. Hij is tot zijn pensioen voorzitter geweest van de lokale werkgroep. Samen met Paul Knecht en Paul Schouwenburg stond hij aan de wieg van de NWHHT. Van 1984 tot 1995 was hij lid van het Dagelijks Bestuur, daarna is hij als lid van het Algemeen Bestuur actief gebleven.

Zijn betrokkenheid bij patiënten was kenmerkend en is ook tot uiting gekomen in zijn bestuursactiviteiten in de NSvG en zijn adviesrol voor

Uitreiking erepenningen NWHHT

de Stichting Klankbord en de PWHHT. Ook uit zijn publicaties welke altijd wel woorden als "quality", "psychosocial" of "palliative care" in de titel hadden bleek zijn rol als dokter.

Vanwege zijn inzet voor de NWHHT en zijn verdiensten als echte dokter heeft de NWHHT besloten hem de erepenning uit te reiken.

Frans Hilgers werd in 1946 geboren. Nadat hij zijn geneeskunde studie in Utrecht voltooid had is hij van 1974 tot 1978 in het AMC opgeleid tot kno-arts.

Tijdens zijn opleiding kwam zijn belangstelling voor de hoofd-halsoncologie al tot uiting getuige zijn promotie in 1976 met het proefschrift "Immunological aspects of herpes virusus in human neoplasia". Het is wel heel toevallig dat vandaag, 34 jaar later, de wetenschappelijke NWHHT-bijeenkomst juist dit onderwerp als thema had! Frans Hilgers is na een fellowship in het NKI 32 jaar als hoofd-halschirurg daar

werkzaam gebleven. Zijn enorme inzet en kennis op het gebied van de revalidatie van de gelaryngectomeerde patiënt is tot ver over de grenzen bekend. Meer dan 200 internationale publicaties hebben daartoe bijgedragen. Maar zeker ook de honderden lezingen waaronder 222 lezingen op gebied van rehabilitatie van gelaryngectomeerden en 120 bijdrages aan cursussen. Het succes van de Provox en de HME mag zeker ook op zijn naam worden geschreven.

Frans Hilgers is voor veel van de huidige hoofd-halschirurgen een soort nestor geworden, immers velen hebben onder zijn vleugels de eerste stappen gezet als fellow in de hoofd-halschirurgie.

Vanwege zijn grote bijdrage aan de hoofd-halschirurgie in Nederland en daarbuiten en vanwege zijn bijdrage aan de opleiding van veel van de leden van de NWHHT heeft de NWHHT besloten hem de erepenning uit te reiken.



Maarten de Boer



Dankwoord erepenning NWHHT 14 oktober 2010

Allereerst wil ik het bestuur van de NWHHT bijzonder bedanken voor de prachtige penning die, zoals Hordijk bij het aanvaarden van zijn penning toelichtte, de multidisciplinaire samenwerking symboliseert door onverbreekelijke verbondenheid met daarbij behoud van identiteit. Meer nog voel ik mij vereerd door de erkenning die deze penning belichaamt. Inderdaad, zoals Marres al aangaf, heb ik als een van de ouders aan de wieg gestaan van de jeugdige NWHHT en heb, in ruim 20 jaar als bestuurslid met Ria van Heerden als constante factor, het kind tot volledige wasdom zien komen.

In het lustrumnummer van het Hoofd-Hals Journaal, 2009, heb ik de 25 jarige geschiedenis van de NWHHT met het rijke palet aan activiteiten beschreven. Daar is weinig aan toe te voegen. Toch wil ik nog even bij twee zaken stilstaan.

In het openingswoord bij de oprichtingsvergadering in 1984 memoreerde ik dat "uitgangspunt voor de samenstelling van de NWHHT is de centrale behandeling van de relatief zeldzaam voorkomende hoofd-halstumoren, daar dit de enige methode is om voldoende ervaring te krijgen en te houden in het multidisciplinair behandelen en revalideren van deze patiëntengroep". Om die reden werden alleen de leden van de tumorwerkgroepen van de academische ziekenhuizen en de beide kankerinstellingen uitgenodigd deel te nemen aan de NWHHT. Niet iedereen was het daarmee eens, maar zo is het wel gegaan. Tot voor kort was er geen mogelijkheid om dit beleid, de centrale behandeling, kracht bij te zetten. De afgelopen jaren werd naar middelen gezocht, zoals accreditatie via de ziektekosten verzekeraars, maar dat bleek niet haalbaar. Nu met het verschijnen van de IGZ nota gaat daar verandering in komen en dat is een goede zaak. Tegelijkertijd zien we een toename van de satellietcentra, begonnen met Leeuwarden en gedoogd door de NWHHT en nu, onder

de benaming "tweede behandellocatie" en mooier nog, "preferred partner", als het ware in de wet opgenomen. Ik kan alleen maar hopen dat wij de geest in de fles kunnen houden door middel van de multidisciplinaire visitatie!

Over het tweede punt kan ik kort over zijn. Eveneens tijdens de oprichtingsvergadering werd vermeld dat uniforme registratie en documentatie absoluut noodzakelijk zijn om landelijke samenwerking, ook op gebied van onderzoek, van de grond te krijgen. In 1991 werd in Leiden daar zelfs een hele workshop aan gewijd. Digitale registratie wordt sindsdien steeds meer gebruikt, maar wel elk centrum op zich!

Afgezien van een jaarlijkse landelijke telling van een aantal hoofd-hals ICD-O codes is het er niet van gekomen en dat is jammer. Nu ik hoor dat de NWHHT-SG een landelijke database wil gaan opzetten gloort er toch weer hoop. Een geanonimiseerd centraal bestand met tumor locatie, morfologie, classificatie, en follow-up zou toch moeten kunnen?

Frans Hilgers

De 11de Erepenning van de NWHHT

Dus klein voordrachtje voorbereid en op weg naar Maastricht. Halverwege nog bijna omgekeerd omdat er een hopeloze file stond tussen Geldermalsen en Den Bosch, die ik gelukkig nog net kon ontwijken door af te slaan richting Gorcum en via Breda om te rijden. Gelukkig ook dat de vergadering in Maastricht wat uitliep, waardoor ik zelfs nog even kon schaven aan mijn dia's.

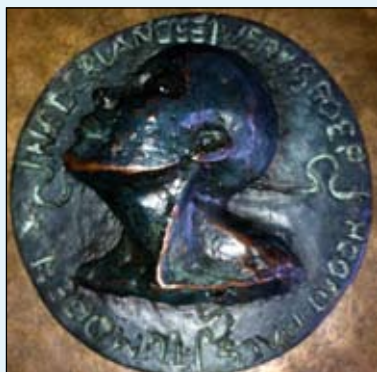
Bleek dat vervolgens allemaal verspilde moeite, want de uitnodiging was 'door-gestoken kaart' en alleen bedacht om er voor te zorgen dat ik uit handen van de waarnemend voorzitter Henri Marres de 11de erepenning van onze onvolprezen hoofd-hals club in ontvangst kon nemen. Vóór mij viel op die 15de oktober deze eer ook ten deel aan Maarten de Boer, die overduidelijk spraakzamere collega's heeft, want hij bleek wel goed voorbereid en kon daarom een aardig en samenhangend dankwoord uitspreken.

In zijn 'laudatio' voor mij vermeldde Henri dat mij de erepenning niet alleen is toegekend vanwege mijn lidmaatschap van het eerste uur, mijn wetenschappelijke output en mijn werk op laryngectomie revalidatiegebied, maar vooral vanwege het feit dat veel van de huidige hoofd-hals chirurgen in Nederland met veel plezier (een deel van) hun fellowship in het NKI hebben doorgebracht. Dat laatste beschouw ik vooral als een waardering voor onze NKI-teamgeest, want al die geslaagde fellowships hebben we alleen in eendrachtige samenwerking met elkaar mogelijk kunnen maken. In mijn onvoorbereide dankwoord kon ik vervolgens de verleiding niet weerstaan het ontstaan van de NWHHT te memoreren. In zijn 'laudatio' voor Maarten den Boer had Henri Marres het namelijk hierover en mijn perceptie daarvan is toch een 'tikkie' afwijkend.

Destijds hadden we een wat versnipperd

opererende en niet overdreven actieve hoofd-hals werkgroep in Amsterdam, waarin NKI-AVL, AMC en VU participeerden. Daarom dachten wij binnen het NKI-AVL dat een opgaan in een landelijke club een grotere diversiteit zou kunnen betekenen en een stimulans zou kunnen zijn voor de verdere ontwikkeling van het vak, niet alleen bij ons maar ook in de rest van Nederland. En prettig genoeg bleken anderen in het land daar net zo over te denken. Het geval wilde namelijk dat door een initiatief van de Rotterdamse hoofd-hals club in 1982 een landelijke dag was belegd over het tongcarcinoom, waaraan alle toen bekende hoofd-hals groepen in den lande deelnamen. Iedereen had enthousiast zijn data retrospectief bewerkt en er werd lustig op los gediscussieerd en de conclusies werden zelfs op schrift gesteld. Het animo om dit initiatief gestructureerd voort te zetten leek erg groot en gebruik makend van dat momentum hebben wij vanuit het NKI-AVL toen contact opgenomen met onze Rotterdamse collegae en samen met hen een plan gesmeed om de academische werkgroepen en de beide kankercentra te verenigen in een landelijke multidisciplinaire werkgroep: de NWHHT. Met de geslaagde dag in Rotterdam in gedachte bleek het niet moeilijk alle werkgroepen, inclusief onze Amsterdamse partners, te overtuigen en zo werd in 1984 de NWHHT opgericht.

Verder had ik, verrast als ik was, een weinig samenhangend verhaal, maar ik heb hoop ik toch nog wel mijn welgemeende dank uitgesproken (anders bij deze) voor deze grote (want dat is ie) eer(epenning), waarin ik mijn NKI-AVL collega's graag wil laten delen, ondanks het feit dat zij (wel) stijf hun kaken op elkaar hebben gehouden.



Eind september kreeg ik een brief van het bestuur van de NWHHT met de vraag of ik tijdens de komende vergadering een toelichting wilde geven over ons initiatief om in het NKI een Hoofd-Hals Revalidatie Centrum te starten. Het bestuur had daarvoor eerder dit jaar een adhesiebrief geschreven. Nu zijn onze plannen en de uitvoering daarvan in een vergevorderd stadium en het ziet er ook naar uit dat de de facto erkenning door DBC-onderhoud betekent dat de andere NWHHT centra ons hoofd-hals revalidatie programma desgewenst zullen kunnen overnemen en implementeren. Daarom leek mij dit dan ook een zinnig verzoek, waar ik graag gevolg aan wilde geven.

Robert Takes

NWHHT-vergadering

Samenvatting NWHHT-Studie Groep bijeenkomst 14 oktober 2010 in Maastricht

Naam	Instelling	Specialisme
Robert Takes (vz)	UMC St Radboud Nijmegen	KNO
Remco de Bree	VUMC Amsterdam	KNO
Michiel van den Brekel	AVL/NKI Amsterdam	KNO
Martin Lacko	UMCM Maastricht	KNO
Marc Mureau	Erasmus MC Rotterdam	Plastische Chirurgie
Jeroen Jansen	LUMC Leiden	KNO
Max Witjes	UMCG Groningen	MKA
Roy Lalising	UMCM Maastricht	Med Oncologie
Carla van Herpen	UMC St Radboud Nijmegen	Med Oncologie
Chris Terhaard	UMCU Utrecht	Radiotherapie

Tabel 1: Huidige samenstelling Stuurgroep

Afgeronde studies

NWHHT 2000-01: ARCON-studie en VAMP-studie (Hans Kaanders, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Het betreft een prospectief gerandomiseerde studie met als belangrijkste vraag of de toevoeging van hypoxie-modificatie aan geaccelereerde radiotherapie door middel van nicotinamide en carbogeen leidt tot een verbetering van de locoregionale tumorcontrole bij patiënten met een larynxcarcinoom.

Studie-design

Gerandomiseerde fase III studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen geaccelereerde radiotherapie (AR) en geaccelereerde radiotherapie met carbogeen en nicotinamide (ARCON)

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het UMC St Radboud en is gesubsidieerd door het KWF (CKTO 2000-09).

Materialen en methoden

Van april 2001 tot februari 2008 zijn 345

patiënten met T2-4 plaveiselcelcarcinomen van de larynx gerandomiseerd tussen AR (N=174) en ARCON (N=171). AR werd gegeven tot een totale dosis van 68 Gy in 2 Gy fracties binnen 36-38 dagen op de primaire tumor en de pathologische lymfklieren. In de experimentele arm was een verlaging van de dosis tot 64 Gy op het larynx kraakbeen nodig en radiotherapie werd gecombineerd met carbogeen inhalatie tijdens bestraling en het toedienen van nicotinamide (60 mg/kg) 1-1,5 u vóór de eerste fractie van elke dag. Na toediening van de hypoxiemarker pimonidazole werden vers gevrozen biopsieën verkregen van 76 patiënten. De hypoxische fractie, gedefinieerd als het tumor gebied positief voor pimonidazole relatief ten opzichte van het totale tumor gebied werd gekwantificeerd na immunohistochemische kleuring van de tumor coupes.

Resultaten

Na een mediane follow-up van 44 maanden (spreiding 1-103) bedraagt de lokale controle na 5 jaar 78% voor AR versus 79% voor ARCON ($p = 0,80$). Geen verschil werd waar genomen voor glottische of supraglottische tumoren. De 5-jaars regionale

Op donderdag 14 oktober 2010 vond de NWHHT-Studie Groep (NWHHT-SG) bijeenkomst plaats in het mooie zuid Limburg. Het programma was zoals voorgaande keren goed gevuld en de bijeenkomst werd opnieuw goed bezocht. Er vonden levendige discussies plaats naar aanleiding van de besproken studies en studievoorstellen. De meer dan 20 succesvol afgeronde, lopende en voorgestelde studies op uiteenlopend gebied, geven een beeld van de steeds toenemende activiteit van de NWHHT op het gebied van onderzoek. Hieronder een overzicht van de studies.

controle was aanzienlijk beter met ARCON (86% voor AR versus 93% voor ARCON, $p = 0.04$). Echter, dit is niet vertaald in een betere algemene overleving (59% voor AR versus 63% voor ARCON, $p = 0.86$) na 5 jaar. Het effect van ARCON op de regionale controle was het meest uitgesproken in tumoren met hoge pimonidazole binding (60% voor AR versus 100% voor ARCON, $p = 0.01$), terwijl het niet significant was in tumoren met lage pimonidazole binding (90% voor de AR tegenover 94% voor ARCON, $p = 0.73$). AR en ARCON hadden hetzelfde niveau van acute en ernstige late toxiciteit.

Conclusie

Terwijl niveaus van toxiciteit gelijk waren tussen de beide armen van behandeling, werd een aanzienlijke winst in regionale controle percentage waargenomen in het voordeel van ARCON bij geavanceerd larynxcarcinoom. Geen voordeel werd waargenomen voor lokale controle. Dit zou kunnen worden verklaard door de dosis verlaging tot 64 Gy op de larynx in de experimentele arm. Op basis van pimonidazole binding, kan de hypoxische status van de primaire tumor patiënten selecteren die het meest waarschijnlijk van ARCON profiteren.

NWHHT 2005-01: REcidief Larynxcarcinoom na radiotherapie PET-Studie (RELAPS-studie) (Lisa van der Putten, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

Het betreft een prospectief gerandomiseerde studie waarin de toegevoegde waarde van PET bij de detectie van recidief larynxcarcinoom na radiotherapie wordt onderzocht ten opzichte van de conventionele procedure (directe laryngoscopie in narcose).

Studie design

Er wordt gerandomiseerd voor een conventionele diagnostische strategie of een op FDG-PET gebaseerde diagnostische strategie, met stratificatie voor roken, T-stadium en ziekenhuis. Patiënten in de conventionele arm ondergaan een directe laryngoscopie onder narcose, patiënten in de FDG-PET arm ondergaan alleen directe laryngoscopie onder narcose indien de

PET positief of dubieus is voor een lokaal recidief. Patiënten met een negatieve PET worden poliklinisch gevolgd.

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het VUMC Amsterdam en wordt gesubsidieerd door ZonMW (ZonMW 945-04-311). Alle NWHHT-centra participeren in deze studie.

Materialen en methoden

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) verdenking recidief larynxcarcinoom na radiotherapie (2) klinisch niet evident (3) indicatie directe laryngoscopie onder narcose (4) curatieve radiotherapie (5) T2-T4 larynxcarcinoom en (6) interval na radiotherapie meer dan twee maanden.

Resultaten

Tussen februari 2005 en februari 2009 zijn 150 patiënten geïncludeerd in 9 ziekenhuizen (19 maanden uitloop). Resultaten van studie (inclusief QoL, KEA) zijn bekend voor 6 maanden follow-up. Analyses van 12 maanden follow-up (inclusief KEA) worden nu verricht. Een selectie van patiënten die verdacht worden van residu of recidief larynxcarcinoom na radiotherapie met behulp van FDG-PET, vóór het ondergaan van een directe laryngoscopie onder narcose, doet het aantal onnodige directe laryngoscopies significant dalen ten opzichte van een patiëntengroep zonder voorafgaande selectie met FDG-PET. In de PET arm waren 20 directe laryngoscopies onnodig (26%) versus 54 (73%) in de conventionele arm. In 32 patiënten was de PET scan terecht negatief en in 1 patiënt was een recidief gemist door PET. De sensitiviteit, specificiteit, positieve and negatieve voorspellende waarde van FDG-PET was 96%, 62%, 53% and 97%, respectievelijk. De op FDG-PET gebaseerde strategie bleek veilig, aangezien het aantal patiënten met positieve resectieranden niet significant verschillend was ten opzichte van de conventionele groep. Er was tevens geen significant verschil in kwaliteit van leven tussen beide diagnostische strategieën op de verschillende meetpunten (inclusie, 3 weken na diagnostiek en 6 maanden na inclusie), behoudens een verschil in 'sociaal functioneren' en 'smaak en reuk' ten nadele van de op FDG-PET gebaseerde groep op het moment van inclusie. Een kosteneffectiviteitsanalyse liet

zien dat de gemiddelde kosten gedurende de eerste 6 maanden na de verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie per patiënt EUR 8303,- voor de conventionele strategie en EUR 8731,- voor de op PET gebaseerde strategie bedroegen. De kosten van de 3 verschillende fasen (diagnostiek, behandeling en follow-up) waren niet significant verschillend tussen de twee strategieën.

NWHHT 2006-02: Gene expression profiling for assessment of lymph node metastases in HNSCC (Robert Takes, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Validatie van een genexpressieprofiel voor metastasering voor het voorspellen van lymfkliermetastasen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte en orofarynx.

Setting

De studie wordt gesubsidieerd door het KWF (KWF KUN 2006-3675). Alle NWHHT-centra participeren in deze studie.

Materialen en methoden

RNA geïsoleerd uit vers ingevroren tumormateriaal van 222 patiënten met een primair mondholte- en orofarynxcarcinoom afkomstig uit alle hoofd-halsoncologische centra in Nederland werd gebruikt om met behulp van microarraytechniek een eerder gevonden 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 89% 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 studeverband bij patiënten met een klinisch negatief geclassificeerde hals.

Lopende studies

NWHT 2007-01 Sentinel Node biopsy (SNB) and UltraSound guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) in the detection of occult lymph node metastases of early oral and oropharyngeal cancer (SNUS) (Géke Flach, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

Evaluatie en vergelijking van diagnostische strategieën, gebaseerd op de schildwachtklierprocedure en/of echogeïde cytologische punctie.

Het doel is te onderzoeken of bij patiënten die een transorale excisie ondergaan van een mondholte of orofarynxcarcinoom SNB (vergeleken met of gecombineerd met USgFNAC) de detectie van occulte metastasen verbetert in een klinisch relevante mate en tegen acceptabele kosten.

Setting

Dit onderzoek betreft een door ZonMw gesubsidieerde prospectieve observationele multicenter studie, gecoördineerd door het VUmc. De 4 deelnemende hoofd-hal-schirurgische centra zijn: VUmc, AvL/NKI, UMCU en UMCG.

Studiedesign

Het onderzoek betreft een prospectieve observatiestudie. Alle patiënten ondergaan beide diagnostische onderzoeken: echogeïde cytologische punctie en de schildwachtklierprocedure. Indien een lymfekliermetastase is aangetoond wordt een halsklierdissectie uitgevoerd.

Primair eindpunt is de accuraatheid van de diagnostiek. Secundaire eindpunten zijn kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit en patiëntenperspectief.

De accuraatheid van de diagnostiek zal worden geanalyseerd met een referentiestandaard van 6 maanden follow-up. Bij inclusie, na de operatie(s) en na 6 maanden follow-up zullen patiënten kwaliteit van leven vragenformulieren (QLQ-C30,

QLQ-H&N35, HADS, EQ-5D) invullen. Er zal een kosteneffectiviteitanalyse worden uitgevoerd op basis van verschillende modelmatige diagnostische strategieën: a) schildwachtklierprocedure, b) echogeïde cytologische punctie, c) beide diagnostische onderzoeken, d) electieve halsklierdissectie.

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) T1-T3 mondholte- of orofarynxcarcinoom (2) Klinisch N0 hals (3) Gepland voor transorale excisie (4) Tumor bereikbaar voor peritumorale injecties (5) Geen eerdere pathologie of behandeling van de hals (6) Leeftijd 18-80 jaar. De gegevens van 11 patiënten die in een vergelijkbaar protocol voor start van de SNUS-studie in VUmc geïnccludeerd waren zijn waar mogelijk meegenomen in analyses.

Stand van zaken

Van 1-1-2008 tot 1-1-2010 zijn 60 patiënten geïnccludeerd. Voor het ZonMw eindrapport zijn de follow-up gegevens tot 6 maanden gebruikt. De definitieve gegevens met een follow-up van 12 maanden zijn nog niet beschikbaar. Voor analyse van reductie van het risico op occulte lymfekliermetastasen met SNB ten opzichte van USgFNAC konden 65 patiënten worden gebruikt. Het risico op occulte metastase na een negatieve USgFNAC werd met SNB verlaagd van 35,4 (23/65) naar 6,7% (3/45). Voor vergelijking van de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde tussen USgFNAC en SNB, kwamen 37 patiënten in aanmerking. De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van SNB zijn respectievelijk 86,7% en 91,7%. Deze waarden zijn statistisch significant beter dan van USgFNAC (respectievelijk 13,3% en 62,9%). Voor een goede kosteneffectiviteitsstudie lijkt de follow-up van 6 maanden tekort te zijn. Geen duidelijke verschillen in kwaliteit van leven werden gevonden tussen de verschillende strategieën. Patiënten gaven de voorkeur aan een beleid gebaseerd op diagnostiek in plaats van een electieve halsklierdissectie. SNB werd als meer belastend ervaren dan USgFNAC.

NWHT 2008-01 A randomised study of docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) as neoadjuvant chemotherapy followed by concomitant chemora-

diotherapy (CRT) with conventional radiotherapy (RT) versus concomitant CRT with accelerated RT in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer (HNSCC) in good condition (CONDOR studie) (Carla van Herpen, Jan-Paul de Boer, Hans Kaanders, Coen Rasch, UMC St Radboud, Nijmegen en AvL/NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Het betreft een gerandomiseerde fase II studie waarin de haalbaarheid wordt onderzocht van inductie TPF gevolgd door chemoradiatie versus inductie TPF gevolgd door chemoradiatie met geaccele-reerde radiotherapie voor locally advanced hoofd-halscarcinomen. Secundaire doelen zijn: toxiciteit, kwaliteit van leven, tumor respons (CR, PR, SD), ziektevrije en overall overleving

Setting

De multicenterstudie is geïnitieerd vanuit het UMC St Radboud en het AvL/NKI en wordt gesubsidieerd door Sanofi-Aventis en CKTO.

Studiedesign

Gerandomiseerde fase II studie waarbij beide armen starten met inductie chemotherapie bestaande uit TPF (Docetaxel 75 mg/m² iv op dag 1, Cisplatin 75 mg/m² iv op dag 1, 5-FU 750 mg/m²/dag) op dag 1-5. Deze cyclus wordt herhaald iedere 21 dagen met een maximum van 4 cycli. In geval van PD of SD (na 2 cycli) zal concomitante chemoradiotherapie worden gestart waarbij gerandomiseerd wordt tussen conventionele radiotherapie met Cisplatinum 100 mg/m² iv op dag 1, 22 en 43 en geaccele-reerde radiotherapie met Cisplatinum 40 mg/m² iv per week met een maximum van 6 cycli

Inclusie

De belangrijkste inclusiecriteria zijn (1) histologisch of cytologisch bewezen, niet op afstand gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom, stadium III of IV waarvoor chemoradiatie standaardbehandeling zou zijn (2) irresectabele ziekte danwel orgaanpreservatie (3) meetbare ziekte (4) mondholte, orofarynx, larynx en hypofarynx (5) 18-65 jaar (6) WHO 0-1

Stand van zaken

De studie is geopend in December 2008. Deelnemende centra zijn nu UMC St Radboud, AvL/NKI en het LUMC. Er zijn inmiddels 44 patiënten geïncludeerd. Na 35 gerandomiseerde patiënten heeft een tussentijdse analyse van de toxiciteit plaats gevonden. Een nieuwe tussentijdse analyse zal plaats vinden na 50 gerandomiseerde patiënten.

NWHHT 2008-02 Docetaxel versus Docetaxel and Lapatinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (TyvTax studie) (Jan-Paul de Boer, AvL/NKI, Amsterdam en Carla van Herpen, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Het doel van de studie is het selecteren van de behandeling met de hoogste kans op klinisch voordeel (CR, PR of stabiele ziekte) bij patiënten met recidief hoofd-halscarcinoom die geen lokale therapie kunnen ondergaan of op afstand gemetastaseerd zijn. Dit voor selectie voor een fase III vervolgstudie.

Secundaire doelen zijn o.m. het vergelijken van 2 de behandelingen m.b.t. progressievrije en overall survival en complete en partiële respons en daarnaast het bepalen van verschillen in toxiciteit en de kwaliteit van leven van de 2 behandelingen.

Setting

De studie wordt geïnitieerd vanuit het AvL/NKI en UMC St Radboud.

Studiedesign

Het betreft een open, gerandomiseerde multicenter fase II studie. In totaal zullen 74 patiënten worden geïncludeerd: 37

patiënten per arm (duur: 36 maanden). Patienten zullen worden gerandomiseerd tussen 2 studiearmen te weten Docetaxel in een dosis van 75 mg/m² iedere 3 weken tot progressie en Docetaxel in een dosis van 75 mg/m² iedere 3 weken met Lapatinib 1250 mg op dag 1 en iedere dag daarna tot progressie. Omdat neutropene koorts en infecties de meest voorkomende bijwerkingen zijn bij Docetaxel gebruik, wordt in beide studie armen ter preventie PEGfilgrastim (Neulasta) s.c. toegediend op dag 2 van de kuur.

Inclusie

De belangrijkste Inclusiecriteria zijn: (1) 18 jaar of ouder (2) lokaal of locoregionaal recidief dat niet lokaal behandeld kan worden of metastasen op afstand (3) meetbare ziekte (4) WHO 0-2 (5) geen eerdere behandeling met EGFR remmer of Docetaxel/Paclitaxel (6) histologisch of cytologisch bevestigd hoofd-halscarcinoom m.u.v. nasofarynxcarcinoom (7) voldoende nier-, lever- en beenmergfunctie.

Stand van zaken

De TyvTax studie was aanvankelijk open in het UMCN en het NKI-AVL, waarbij op dit moment 23 van de beoogde 74 patiënten in deze studie geïncludeerd zijn. Recent zijn het VUMC en het UMCG aan de deelnemende centra toegevoegd en is de verwachting dat de accrual zal toenemen. Na de inclusie van 30 patiënten zal er een safety evaluatie van de TyvTax studie plaats vinden waarbij naast de toxiciteit ook de respons in beide armen geëvalueerd zal worden.

NWHHT 2008-03 Cost-effectiveness study on the Provox®2 and the Gro-

ningen Ultra Low Resistance tracheoesophageal shunt prostheses (Kim Harms, Bernard van der Laan, UMCG, Groningen)

Doel van de studie

Prospectief gerandomiseerde klinische analyse van de kosteneffectiviteit van de Provox®2 Groningen Ultra Low Resistance (GULR) shuntprothese. De shuntprothesen zijn functioneel vergelijkbaar maar verschillen in kosten en levensduur. De hypothese is dat de GULR een langere levensduur heeft dan de Provox®2 en daarmee een hogere kwaliteit van leven voor de patiënt en een verlaging van de kosten van de gezondheidszorg oplevert.

Setting

De studie is opgezet vanuit de afdeling Keel-Neus en Oorheelkunde in het UMCG en wordt gesponsord door een intern doelmatigheidsfonds vanuit het UMCG. Tevens zijn nu het MCL te Leeuwarden, het UMC St. Radboud in Nijmegen en het VUMC in Amsterdam betrokken.

Studiedesign

Prospectief gerandomiseerd 'repeated measurements' design. Er zijn 80 patiënten verdeeld over 4 groepen nodig die elk drie achtereenvolgende shuntprothesen gaan dragen volgens onderstaand schema:

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: post-laryngectomie patiënten die een shuntprothese gebruiken voor de spraak en (1) ouder zijn dan 45 jaar (2) minimaal 6 maanden ervaring hebben met de shuntprothese (3) minimaal eenmaal een shuntprothesewisseling op de polikliniek KNO in de voor-

GROUP	N	BASELINE INTERVAL	INTERVAL 0	INTERVAL 1	INTERVAL 2	POST STUDY PREFERENCE
1	20	GULR/Provox®2	GULR	GULR	GULR	GULR/P Provox®2
2	20	GULR/ Provox®2	GULR	GULR	Provox®2	GULR/P Provox®2
3	20	GULR/ Provox®2	Provox®2	Provox®2	GULR	GULR/P Provox®2
4	20	GULR/ Provox®2	Provox®2	Provox®2	Provox®2	GULR/P Provox®2

Tabel Studiedesign NWHHT 2008-03

geschiedenis hebben (4) een anterograde shuntprotheseplaatsing kunnen ondergaan.

Stand van zaken

De inclusie is volbracht. De verdeling van de hoeveelheid afgeronde intervallen is ongelijk omdat er meer Provox®2 intervallen zijn afgerond. Maar omdat gegevens over uitval bij de GULR groep kunnen worden meegenomen in de berekeningen is de levensduurstudie als zodanig afgerond.

NWHHT 2009-01 Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible (Francois Dieleman, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Doel van het onderzoek is te onderzoeken wat de effectiviteit is van hyperbare zuurstof therapie in de behandeling van osteoradionecrose van de mandibula.

Setting

De studie wordt vanuit het UMC St Radboud gecoördineerd en alle NWHHT centra participeren.

Studiedesign

Gerandomiseerde interventiestudie waarbij patiënten ofwel maximaal conservatieve behandeling ondergaan (incl. chirurgie) danwel hyperbare zuurstofbehandeling en maximaal conservatieve behandeling (incl. chirurgie). Primair eindpunt is de afwezigheid van blootliggend kraakbeen of bot, fisteling en/of slijmvlies ulceratie. Secundaire eindpunten zijn o.m. pijn en gebruik pijnstillers, aantal chirurgische interventies, radiologische verbetering.

Inclusie

De belangrijkste inclusiecriteria zijn (1) laatste radiotherapie meer dan 6 maanden geleden (2) in opzet curatieve radiotherapie van tenminste 55 Gy waarbij het aangedane deel van de mandibula in het veld moet hebben gelegen (3) recidief histologisch uitgesloten m.b.v. biopt (4) osteoradionecrose volgens nader omschreven definities. In ieder arm zijn 66 patiënten nodig. Geschatte inclusietijd 3-4 jaar.

Stand van zaken

Het protocol is recent goedgekeurd door

de CMO en de studie is geopend. De inclusie verloopt vooralsnog moeizaam

NWHHT 2009-02 Photo Dynamic Therapy with temoporfin for the treatment of advanced incurable head and neck cancers, for whom prior conventional treatments have failed (Bing Tan AvL/NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Primaire doel van de studie is de kosten-effectiviteit te onderzoeken van Temoporfin-PDT voor gevorderd hoofd-halscarcinoom waarbij eerdere conventionele behandeling heeft gefaald en welke als incurabel worden geacht met conventionele behandelmethoden. Een secundair doel is de kwaliteit van leven en de klinische respons te evalueren van bovengenoemde groep.

Setting

De studie wordt vanuit het AvL/NKI gecoördineerd en alle NWHHT centra kunnen participeren.

Studiedesign

Het betreft een multicenter, prospectieve, niet-gerandomiseerde, open-label, kosten-effectiviteitsstudie uit te voeren in de NWHHT centra in Nederland.

Inclusie

Patiënten met een gevorderd hoofd-halscarcinoom waarbij eerdere conventionele behandeling heeft gefaald en welke als incurabel worden beschouwd met conventionele behandelmethoden.

Stand van zaken

Tot op heden zijn er 22 PDT episodes en 3 chemotherapie episodes in de studie geïnccludeerd. Van alle PDT patiënten die we hebben kunnen includeren zijn er inmiddels drie overleden. Echter bij alle drie de patiënten was er sprake van een overleving langer dan zeven maanden. Bij zes van de PDT patiënten is de tumor teruggekomen en heeft de patiënt een nieuwe of andere behandeling ondergaan. Eén PDT patiënt is uiteindelijk in de chemo-arm van de studie beland. Vijf patiënten ondergingen opnieuw PDT en hierbij varieerde het interval tussen de behandeling en het terugkeren van de tumor van 12 (het minimum aantal weken) tot 51 weken met een gemiddeld

interval van 30 weken. Tot nu toe is het bij drie patiënten mogelijk geweest de kwaliteit van leven na 40 weken te evalueren. In deze groep bleek na 40 weken de kwaliteit van leven relatief hoog te zijn en kon er vast gesteld worden dat in vergelijking voorafgaand aan de behandeling de kwaliteit van leven was gestegen (gem Q= 0.845; min 0.681; max 1).

Momenteel kunnen er nog geen conclusies getrokken worden wat betreft de gewonnen levensjaren en de kwaliteit van leven ten opzichte van de kosten, aangezien er nog te weinig patiënten zijn die voor een periode van 62 weken in de studie zijn geweest.

NWHHT 2009-03 Standardized early detection of primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma (NPC) using (anti-)Epstein-Barr Virus (EBV) based tumor markers (Bing Tan, AvL/NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Diagnosticeren van het NPC en het opsporen van persisterende tumor na behandeling en recidief NPC tumoren tijdens de follow-up met gebruik van nieuwe diagnostische testen bij alle NPC patiënten in Nederland. Deze testen zijn weinig invasief en berusten op detectie van specifieke antigenen tegen het Epstein-Barr Virus, zowel in een nasofarynx brush (als toekomstig alternatief voor een biopt) als in het bloed en serum.

Setting

De studie wordt vanuit het AvL/NKI gecoördineerd en alle NWHHT centra kunnen participeren.

Studiedesign

Longitudinaal

Inclusie

Alle nieuwe patiënten met en onder behandeling voor NPC, ongeacht de primaire behandeling, zonder afstand metastasen bij diagnose en zonder maligniteit in de voorgeschiedenis.

Stand van zaken

Er zijn tot nu toe 7 patiënten geïncludeerd in Maastricht, Nijmegen, Arnhem en AvL. In de andere centra is **nog geen** goedkeu-

ring en derhalve geen inclusie.

Eerder voorgestelde studies

Onderzoek naar een verbeterde diagnostiek van metastasen op afstand met een MRI van het gehele lichaam bij patiënten met een hoofd-halstumor (Remco de Bree, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

De waarde onderzoeken van MRI van het gehele lichaam (WB-MRI) bij screening op afstandsmetastasen bij hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HHPCC) patiënten met hoog-risico factoren voor afstandsmetastasen: kan de toevoeging van WB-MRI het aantal onnodige uitgebreide behandelingen reduceren in vergelijking met de conventionele strategie (PET/CT van het gehele lichaam) in een klinische relevante mate en tegen acceptabele kosten?

Studie design

Dit is een prospectieve observationele niet-gerandomiseerde multicenter studie.

Setting

Alle patiënten ondergaan een FDG-PET/CT en MRI van het gehele lichaam. Primaire eindpunten zijn het aantal klinisch relevante bevindingen (detectie van afstandsmetastasen) en de diagnostische accuraatheid van MRI, PET/CT en de combinatie van MRI en PET/CT. Secondaire eindpunten zijn interobserver overeenkomst, kwaliteit van leven, patiëntenperspectief en kosten.

Scans worden beoordeeld als positief of negatief ten aanzien van de aan- of afwezigheid van afstandsmetastasen. De resultaten van de diagnostische onderzoeken en 6 maanden follow-up worden als referentie (gouden) standaard gebruikt. Daarnaast zal een panel van radiologen en nucleair geneeskundigen de scans retrospectief op een 5-puntsschaal scoren. Overeenkomst statistiek (kappa) zal worden verricht. De operationele karakteristieken van MRI en PET/CT worden met een ROC analyse verricht.

De kostenanalyse is gericht op de directe medische kosten in de eerste 6 maanden na inclusie. Bij de kostenanalyse zullen de 3 diagnostische strategieën zullen worden vergeleken: beleid gebaseerd op MRI, PET/CT of de combinatie van MRI en PET/CT. De kwaliteit van leven vragenlijsten EORTC

QLQ-C30, QLQ-H&N35, HADS en EQL-5D zullen worden afgenomen bij inclusie, na afloop van diagnostiek en 3 en 6 maanden na inclusie.

Semi-gestructureerde vragenlijsten zullen worden afgenomen in een subgroep patiënten.

Inclusie

Zestig patiënten met een histopathologisch bewezen HHPCC, die kandidaat zijn voor een uitgebreide behandeling met curatieve intentie en met hoog risicofactoren voor het hebben van afstandsmetastasen (3 of meer lymfekliermetastasen, bilaterale lymfekliermetastasen, lymfekliermetastasen van 6 cm of groter, laag jugulaire lymfekliermetastasen, locoregionaal recidief of tweede primaire tumoren).

Stand van zaken

Een subsidie van het ZonMw is op het laatste moment om discutabele redenen niet toegekend. Overwogen wordt om in beroep te gaan. Andere mogelijkheden om deze studie uit te voeren moeten eventueel worden onderzocht. Protocol wordt door de METC in VUmc behandeld. Definitieve toezegging van andere NWHHT centra moet nog worden verkregen.

Kosten-effectiviteit en effectiviteit van profylactische behandeling met antibiotica tijdens concomitante chemoradiotherapie bij patiënten met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom ter voorkoming van aspiratie-pneumonieën (PANTAP studie) (Carla van Herpen, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Het bepalen van de (kosten-)effectiviteit van het geven van profylactische antibiotica tijdens concomitante chemoradiotherapie (CRT) in patiënten met lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom.

Setting

De studie wordt geïnitieerd vanuit het UMC St Radboud.

Studiedesign

Een gerandomiseerde fase II-III studie, waarin gerandomiseerd wordt tussen het profylactisch geven van antibiotica en de standaard zorg. Het primaire einddoel is

een vermindering van het aantal 'definite' en 'suspected' pneumonieën. Tevens zal een kosteneffectiviteit studie verricht worden.

Inclusie

Patiënten met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom, die behandeld worden met concomitante chemo-radiotherapie. Er zijn 92 patiënten nodig.

Stand van zaken

De studie heeft een ZonMw VEMI subsidie gekregen. De studie zal ingediend worden bij de ethische commissie en zal binnenkort van start gaan. Andere centra worden uitgenodigd te gaan participeren.

Het OncoKompas, een e-health management platform om de nazorg bij patiënten met kanker te faciliteren, innoveren en optimaliseren. (Irma Verdonck – de Leeuw, VUmc, Amsterdam)

Doel van de studie

Het Nationaal Programma Kankerbestrijding, de tumorspecifieke richtlijnen en de recente (concept) richtlijnen "Oncologische revalidatie" en "Detecteren behoefte psychosociale zorg" reflecteren de wetenschappelijke en sociale steun voor een geïntegreerde benadering van nazorg bij patiënten met kanker.

Doel van het project "Gezond Verder met het OncoKompas" is de ontwikkeling en evaluatie van het OncoKompas, een web-based dynamisch beslissingsondersteunend systeem om de nazorg voor patiënten met kanker te faciliteren en te innoveren en de implementatie van de richtlijnen te vergemakkelijken. Op deze wijze kan de nazorg geoptimaliseerd worden. Het voorstel is om de ontwikkeling van het OncoKompas te starten bij patiënten met hoofd-halskanker in samenwerking met de NWHHT.

Studiedesign

Prospectief evaluatieonderzoek

Setting

Momenteel wordt het OncoKompas ontwikkeld, waarbij gebruik gemaakt wordt van het door het NIPED (NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics) ontwikkelde e-Health platform. Het OncoKompas is geënt op OncoQuest, de Lastmeter, het

PreventieKompas, en de Beslisboom Hartrevalidatie en de bovengenoemde richtlijnen. Voor de ontwikkeling van het OncoKompas wordt een adviesgroep samengesteld met o.a. leden van de NWHHT, Stichting Klankbord en de NSVG, de NFK, en KWF Kankerbestrijding.

Het OncoKompas heeft een generieke module en tumorspecifieke modules. Op www.oncokompas.nl kunnen patiënten vragenlijsten invullen op de verschillende domeinen van kwaliteit van leven en lifestyle, waarmee automatisch en in real-time een gezondheidsprofiel wordt opgesteld. Met behulp van een onderliggend beslissingsondersteunend algoritme kunnen op basis van dit individuele gezondheidsprofiel automatisch adviezen worden gegeven betreffende lifestyle en (paramedische) nazorg. De verwachting is dat een eerste prototype in december 2010 / januari 2011 getest kan worden bij 10 patiënten in VUmc. Op basis van de bevindingen van deze pilotstudie zal het OncoKompas geoptimaliseerd worden.

Inclusie

In de eerste helft van 2011 zal er een nulmeting plaats vinden in de verschillende participerende centra bij 25-50 patiënten per centrum (afhankelijk van het aantal deelnemende centra) en zal het OncoKompas ter beschikking worden gesteld aan de deelnemende NWHHT-centra. Per deelnemend centrum zullen 25-50 patiënten (afhankelijk van het aantal participerende centra) gevraagd worden het OncoKompas te gebruiken onder begeleiding van een verpleegkundige, de zorgnavigator. Er is budget beschikbaar voor deze zorgnavigatoren in de participerende centra om tijdens het project de nazorg lokaal te coördineren. Nazorgmogelijkheden betreffen de gebruikelijke psychosociale en paramedische zorg. Er worden drie zelfhulpprogramma's die bewezen effectief zijn in de algehele bevolking beschikbaar gemaakt voor alle deelnemende centra: AllesOnderControle.nu/Hoofdzaken (angst/depressie), minderdrinken.nl (i.s.m. Trimbos Instituut), en destopside.nl (i.s.m. Stivoro).

Primaire uitkomstmaten zijn een implementatie en economische evaluatie (o.a. aantal verwijzingen, tijdsduur consult, gebruik van zelfhulpprogramma's, TIC-P en PRODISQ Modules). Secundaire uitkomstmaten

betreffen patient reported outcomes (o.a. EORTC QLQ-C30 en QLQ-H&N35, EORTC PATSAT, HADS, Lastmeter en lifestyle (roken, drinken, bewegen, voeding)).

Stand van zaken

De NDDO Foundation heeft subsidie toegekend voor de ontwikkeling en evaluatie van het OncoKompas. Momenteel wordt een prototype ontwikkeld dat aan de adviesgroep zal worden voorgelegd en vervolgens geëvalueerd zal worden. Na afloop van de evaluatiestudie bij patiënten met hoofd-halskanker, zal een subsidieaanvraag worden ingediend bij het KWF / Alpe d'HuZes fonds om het OncoKompas geschikt te maken voor alle vormen van kanker en een kosteneffectiviteitsstudie uit te voeren.

Predictieve waarde van diffusie MRI voor en (vroeg) tijdens radiotherapie van hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen (Jonas Castelijns en Remco de Bree, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

Evaluatie van predictieve waarde voor vroege detectie van behandelingsrespons van volumetrische en diffusie MRI voor en vroeg tijdens de radiotherapie bij patiënten met hoofd-halscarcinomen.

Setting

Patiënten met een nieuw gediagnostiseerde hoofd-halscarcinoom die kandidaat zijn voor radiotherapie al of niet met chemotherapie, ondergaan MRI en DW-MRI voor en 1 en 2 weken na de start van radiotherapie.

Studiedesign

Dit is een prospectieve niet-gerandomiseerde multicenter studie van 60 opeenvolgende patiënten en een model-studie naar kosten-effectiviteit.

Primaire eindpunt is de diagnostische nauwkeurigheid van DW-MRI. Secundaire eindpunt zijn volumetrische criteria en diffusie-waarden (ADC-waarden) en kosten.

Inclusie

Zestig patiënten met een nieuw gediagnostiseerde hoofd-halscarcinoom zullen geïnccludeerd worden in NWHHT-centra.

Stand van zaken

Een subsidie vooraanvraag is ingediend bij het ZonMw. Inmiddels is toestemming verkregen om een definitieve aanvraag uit te werken. Momenteel wordt nog gewerkt aan een uniform DW-MRI protocol en een manier (omrekeningsfactor) om de waarden die gevonden worden bij verschillende scanners met elkaar te kunnen vergelijken.

Nieuwe voorstellen

ANeuploidie indiceert Therapie In Laryngeale en Orale Premaligne Entiteiten (ANTILOPE): een prospectieve multicenterstudie (Rinske Hamers, MUMC)

Doel van de studie.

Het voorkómen van maligne ontaarding van laaggradige premaligne larynx- en mondholteleasies door het behandelen van die laesies waarin aneuploidie is gedetecteerd.

Studiedesign.

Het betreft een prospectieve, gerandomiseerde studie.

Paraffinemateriaal van biopsies uit premaligne mondholte- of larynxlaesies zal onderzocht worden op de aanwezigheid van aneuploidie aan de hand van fluorescente in situ hybridisatie (FISH). Randomisering vindt plaats in de groep patiënten met een laesie die aneuploidie vertoont. Deze aneuploïde laesies zullen in de interventiegroep behandeld worden volgens de huidige landelijke NWHHT-richtlijnen voor laesies die geclassificeerd zijn als ernstige dysplasie/carcinoma in situ. Bij patiënten in de controlegroep zal uitsluitend een follow-up beleid gevolgd worden, evenals in de groep patiënten met een diploïde voorloperlaesie. Er zal een follow-up tijd van 5 jaar gehanteerd worden. Het primaire eindpunt is het optreden van ernstige dysplasie/carcinoma in situ of carcinoom.

Inclusie.

Gedurende 4 jaar zullen patiënten die zich op de (poli)kliniek KNO of MKA van een deelnemend centrum presenteren met een premaligne slijmvliesafwijking van de larynx of mondholte benaderd worden voor inclusie. Uitsluitend patiënten met laesies die volgens histopathologisch onderzoek ge-

classificeerd worden als hyperplasie, milde of matige dysplasie zijn daarbij geschikt. Er dienen minimaal 760 patiënten te worden geïncludeerd.

Stand van zaken.

Dit voorstel hebben wij opgesteld in samenwerking met collega's van het UMC St. Raboud en het NKI-AVL. Graag willen wij de studie organiseren als NWHHT studie. Een MEC goedkeuring is reeds verkregen en een subsidie is aangevraagd bij het KWF.

Epstein-Barr Activation Therapy (EAT studie) (Bing Tan, AvL/NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Doel van deze studie is om Epstein-Barr Virus (EBV) expressie binnen de tumorcellen van het nasofarynx carcinoom (NPC) te gebruiken als therapeutisch doelwit. In EBV positief NPC zit het EBV "verstopt" in een latente toestand als gevolg van methylering van de virale promotors. Alleen enkele niet-immunogene virale eiwitten komen tot expressie, die essentieel zijn voor EBV onderhoud en bijdragen aan de groei van het NPC. De zogenaamde cytolytische virus activering (CLVA) therapie activeert genexpressie van het virus in de tumorcellen, waardoor de herkenning door het immuunsysteem verbetert en gevoeligheid voor antivirale therapie ontstaat. Dit kan worden bereikt door gecombineerd gebruik van een chemotherapeutisch middel (gemcitabine, GCB), anti-epilepticum (en ook HDAC remmer) (valproïnezuur, VPA) en een antiviraal middel (valganciclovir, GCV).

Het primaire doel is de toxiciteit van de gecombineerde behandeling met GCB, VPA en GCV te beoordelen.

Secundaire doelen zijn: 1. Het exploreren van de farmacokinetische en farmacodynamische profiel van GCB, VPA en GCV. 2. Het bepalen van de klinische respons. 3. Het bestuderen van het biologisch effect van GCB, VPA en GCV. 4. Monitoren van de EBV specifieke immuun respons (d.w.z. T & B-cel respons) tijdens de behandeling.

Studiedesign

Fase 1-2 studie met Gemcitabine (GCB), depakine (VPA) plus Valganciclovir (GCV) voor de behandeling van uitbehandelde Nasofarynxcarcinoom patiënten. De EAT

(Epstein-Barr Activation Therapy) studie.

Inclusie:

Patiënt heeft histologisch bevestigd residu, recidief of gemetastaseerd NPC (EBV positief) dat niet geschikt is voor curatieve behandelingen en wordt beschouwd als ongeneeslijk, of patiënt weigert verdere behandeling met conventionele methoden vanwege geassocieerde morbiditeit / mortaliteit of privé redenen.

Om een uitspraak te kunnen doen over de doelstellingen van de studie zijn 10 tot 20 patiënten met een EBV positief NPC nodig, Vanwege de complexiteit van met name het monitoren van de immuunrespons en het farmacokinetisch profiel dienen geschikte patiënten in het NKI-AVL hun behandeling te ondergaan. Wij hopen dat de NWHHT centra bereid zijn om in voorkomende gevallen patiënten voor deelname aan de EAT studie naar het NKI-AVL willen verwijzen.

Stand van zaken

Een MEC goedkeuring en ZonMW subsidie is reeds verkregen.

Behandeling huidtoxiciteit bij behandeling met Panitumumab (Vectibix®) en radiotherapie (STOPAR studie) (Carla van Herpen, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Patiënten met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom worden in een deel van de gevallen behandeld met een EGFR remmer in combinatie met radiotherapie. Een deel van deze patiënten ontwikkelt huidtoxiciteit, zoals een papulopustulaire rash, droge huid, jeuk en haarveranderingen. Recent is aangetoond dat in 38% van de gevallen er sprake is van een infectie. Daarnaast ontwikkelt een deel (23-49%) van de patiënten in het radiotherapie veld een ernstige (graad 3 of 4) radiodermatitis. Wanneer dit optreedt moet soms de panitumumab overgeslagen worden en soms zelfs de radiotherapie onderbroken.

Recent is aangetoond in een gerandomiseerde studie (STEPP studie) bij colorectale carcinoom patiënten, dat het geven van profylactische antibiotica huidtoxiciteit deed afnemen met meer dan 50%.

In deze studie huidige studie willen we onderzoeken of het profylactisch geven van antibiotica aan patiënten met een

lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom die behandeld worden met panitumumab (EGFR Ab) in combinatie met radiotherapie het optreden van radiodermatitis kan voorkomen. Het primaire doel is het bepalen van het verschil in incidentie van $\geq$ graad 3 radiodermatitis tussen patiënten die profylactisch behandeld worden met antibiotica versus een reactieve behandeling

Studie design

Een fase II, open label studie.

Behandelschema's

Standaard arm A: (reactieve huid toxiciteits behandeling): panitumumab 2.5 mg/kg per week + radiotherapie; geen profylactische antibiotica.

Experimentele arm B: (profylactische huid toxiciteits behandeling) : panitumumab 2.5 mg/kg per week + radiotherapie; doxycycline 100 mg 2 dd; metronidazol 1% creme; indifferente crème (20% vaseline in cetamacrogol creme) 2 dd.

Inclusie

Patiënten ($\geq$ 18 jaar) met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom stadium III of IV, zonder afstandsmetastasen, die in aanmerking komen voor radiotherapie in combinatie met een EGFR antilichaam.

Stand van zaken

De studie zal binnenkort naar de ethische commissie opgestuurd worden. Andere centra worden uitgenodigd om te participeren.

Response evaluation after chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer (REACTION studie) (Remco de Bree, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

Het onderzoeken van de waarde van FDG-PET/CT en MRI om onnodige onderzoeken onder narcose te voorkomen bij de evaluatie van respons na chemoradiatie van orofarynxcarcinomen.

Studie design

Dit is een prospectieve observationele niet-gerandomiseerde multicenter studie.

Setting

Alle patiënten ondergaan een FDG-PET/CT, MRI en onderzoek onder narcose 3

maanden na chemoradiatie.

Primaire eindpunten zijn het aantal onnodige routinematige onderzoeken onder narcose dat voorkomen kan worden wanneer selectie gebaseerd is op PET/CT en/of MRI en de diagnostische accuraatheid van MRI, PET/CT en de combinatie van MRI en PET/CT. Secundaire eindpunten zijn interobserver overeenkomst, kwaliteit van leven, patiëntenperspectief en kosten.

De kostenanalyse is gericht op de directe medische kosten in de eerste 6 maanden na inclusie. Bij de kostenanalyse zullen de 3 diagnostische strategieën worden vergeleken: beleid gebaseerd op MRI, PET/CT of de combinatie van MRI en PET/CT. De kwaliteit van leven vragenlijsten EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35, HADS en EQL-5D zullen worden afgenomen bij inclusie, na afloop van diagnostiek en 6 maanden na inclusie.

Semi-gestructureerde vragenlijsten zullen worden afgenomen in een subgroep patiënten.

Inclusie

Vijftig patiënten met een vergevorderd (stadium II/IV) histopathologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx die behandeld zijn met chemoradiatie als orgaansparende behandeling (van een initieel technisch resectabele tumor) worden geïncludeerd.

Stand van zaken

Een subsidie vooraanvraag is ingediend bij het ZonMw. Inmiddels is toestemming verkregen om een definitieve aanvraag uit te werken. Mogelijkheden van een multicenter NWHHT studie dienen te worden besproken. Inventarisatie leerde dat het beleid ten aanzien van het verrichten van (routinematig) onderzoek bij respons-evaluatie bij de diverse NWHHT centra zeer verschillend is. Dit is een potentieel beperkende factor voor de uitvoering van dit protocol in NWHHT-verband.

DW-MRI vs. FDG-PET voor het opsporen van recidief larynx en hypopharynxcarcinoom: kosten-effectiviteits studie (Chris Terhaard, UMCU, Utrecht)

Doel van de studie

Bepalen van de betrouwbaarheid van

het gebruik van DW MRI bij selectie van patiënten met verdenking van een recidief larynx/ hypopharynxcarcinoom na RT voor directe laryngoscopie met het nemen van biopsies, in vergelijking met de standaard: FDG-PET. Secundair: kosten; operabiliteit; chirurgische marges; QoL

Studiedesign

Prospectief vergelijkende studie

Setting

Per jaar worden in NWHHT centra ongeveer 500 patiënten met T2-T3 glottis, T1-T3 supraglottis of T1-3 hypofarynxcarcinoom behandeld met (chemo)radiotherapie. In ongeveer 38% van de gevallen ontstaat een verdenking op recidief (oedeem, necrose) (en bij ongeveer de helft een lokaal recidief). Het gaat dus om 200 patiënten per jaar en bij een geschatte inclusie van 50%: 100/ jaar. Er is een mogelijke deelname van Leuven
Minimaal 6 maanden FU na verdenking.
Duur studie: 2 ½ jaar

Inclusie

Patiënten met verdenking op lokaal recidief na (chemo)radiotherapie van T2-T3 glottis, T1-T3 supraglottis of T1-3 hypofarynxcarcinoom

Stand van zaken

Eerste stap is een "task force" te maken van radiologen, nucleair geneeskundigen en klinici/fysici. Doel is richtlijnen voor state of the art FDG-PET en DW MRI onderzoeken op te stellen. Daarna 5 pilot patiënten per deelnemend instituut includeren in een pilot studie als verificatie techniek. Uiteindelijk doel: NWHHT studie, ZONMW doelmatigheidstudie.

Impact of new approaches to the management of patients with recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: study of process and outcomes (Jan Buter, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

Voor patiënten met op afstand gemetastaseerd en/of teruggekeerde hoofd-halskanker is er geen curatieve behandeling. Palliatieve behandeling kan de ziekte tijdelijk terugdringen, soms rest slechts "best

supportive care". De aanpak van de situatie bij deze patiëntengroep in Nederland is niet eerder goed beschreven. De toepassing van dure geneesmiddelen in deze situatie lijkt af te wijken van de aanpak in de rest van Europa. Het doel is een gedetailleerd beeld te krijgen van de dagelijkse praktijk van RM SCCHN.

Setting

Patiënten met gemetastaseerd en/of teruggekeerde hoofd-halskanker waarvoor geen curatieve opties zijn.

Studiedesign

Dit is een retrospectieve en prospectieve registratie van de klinische behandeling van patiënten met gemetastaseerd of teruggekeerd hoofd-halskanker (RM SCCHN) in Nederland. Daarbij wordt de kwaliteit van leven en financiële kosten naast de klinische uitkomsten van de behandeling gemeten. Het doel is om de kosteneffectiviteit van het gebruik van cetuximab te meten. In het retrospectieve gedeelte worden bij alle patiënten die van 2006 - 2010 gediagnosticeerd zijn nagegaan hoe zij behandeld zijn en wat de uitkomst waren. In het tweede gedeelte wordt prospectief in de periode 2011 - 2013 op dezelfde manier gemeten met daarbij patiënt gerapporteerde uitkomsten middels gevalideerde vragenlijsten (EORTC QLQ C-30, QLQ-C15 PAL en de EuroQol-5D) na 6 weken en iedere 3 maanden. De resultaten worden in een economisch model vergeleken met de behandelingen in de EXTREME trial. Het doel is om in 1,5 jaar 60 patiënten prospectief te vervolgen.

Inclusie

In het retrospectieve gedeelte worden bij alle patiënten die van 2006 - 2010 gediagnosticeerd zijn nagegaan hoe zij behandeld zijn en wat de uitkomst waren. In de periode 2011 - 2013 worden 60 patiënten prospectief geïncludeerd in NWHHT centra.

Stand van zaken

Het ZonMw is van voornemens om deze studie te subsidiëren, maar heeft nog wel enkele voorwaarden gesteld die momenteel worden uitgewerkt.

Kenneth Kross

Oropharynxcarcinoom en het Humane Papillomavirus

*Verslag vergadering NWHHT 15 oktober 2010
Kasteel Vaeshartelt, Maastricht*



Nadat iedereen eerst goed wakker kon worden met een kop koffie, opende Kenneth Kross, voorzitter van het lokale organisatiecomité het symposium met een introductie. De Limburgse vakgroep bestond in 2010 exact 25 jaar en dat de NWHHT in dit jaar ook de jaarlijkse vergadering in Maastricht had zorgde voor een feestelijke afsluiting van dit jubileumjaar. In de voordracht werd de opbouw van de hoofd-hals oncologische zorg in Limburg weergegeven. Eén lid van de drie oprichters is nog steeds actief als Radiotherapeut in Maastricht en was ook aanwezig op de vergadering: Jos de Jong.

Het symposium ging van start met een interessante voordracht over nieuwe strategieën voor behandelingsmodaliteiten voor hoofd-halstumoren door Prof. Dr. Phillip Lambin, Hoofd Mastro Clinics. Dr. Ernst Jan Speel volgde met een voordracht met name gericht op de moleculair biologische aspecten van de pathogenese van het oropharynxcarcinoom en HPV. Drs. Jos Straetmans presenteerde hierna

een studie, verricht in het MUMC, waarin duidelijk werd dat HPV infectie van prognostische waarde is voor de N-status bij het oropharynxcarcinoom. Ook in de voordracht van drs. Ada Egomeer bleek dat HPV infectie een prognostische factor is bij het creëren van nomogrammen voor oropharynxcarcinomen.

Na de eerste koffiepauze was het tijd voor de vrije voordrachten. Het bleek dat iedere kliniek in Nederland in ieder geval één abstract had ingestuurd specifiek over HPV. Echter ook uit België en Duitsland was er interesse.

(De abstracts van deze voordrachten staan elders in dit Hoofd-Hals Journaal)

Drs. S.J. Smeets, KNO VUMC: Immortalization of normal oral keratinocytes by the human papilloma virus 16 genes E6 and E7

Drs. N. Olthof, KNO MUMC: Characterisation of Head and Neck squamous carcinoma celllines containing HPV 16

Dr. C. Huebbers, KNO Keulen, Duitsland:

Integration of HPV-6 in a patient with laryngeal papillomatosis.

Lunch startte om 12.30 en bestond uit een lopend Italiaans buffet. Dit viel zeer in de smaak bij de meeste deelnemers. De combinatie karnemelk en pasta werd raar gevonden maar wel gewaardeerd.

Tijdens de lunch kwam de hoofd-spreker van die dag aan uit Heidelberg, Duitsland: Prof. Dr. Knebel-Duborietz. Hij hield een zeer interessante, visuele, voordracht over carcinogenesis en HPV. Hij bleek in staat om een moeilijk moleculair biologisch onderwerp op begrijpelijke wijze over te brengen. Direct na zijn voordracht vertrok hij weer naar Heidelberg.

De rest van de middag werd gevuld met vrije voordrachten:

Drs. F. Farshadpour KNO UMCU: Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case-case study regarding tobacco and alcohol consumption

Drs. H. Monsjou KNO NKI/AVL: HPV status in young non smoking HNSCC patients
Dr. E. Schuurin Pathologie/KNO, UMCG). Incidence of HPV in HNSCC in the north of the Netherlands

Drs. M. Heusinkveld Medische Oncologie/KNO, LUMC: Functional HPV16-specific T cells in blood and tumor of patients with HNC.

Drs. T.J.H. Siebers MKA/Pathologie, Radboud MC: No high-risk HPV detected in SCC of the oral tongue in the absolute absence of tobacco and alcohol – a case study of seven patients

Drs. E.J. Van Limbergen Radiotherapie-Oncologie, Leuven Kanker Instituut, Uni-

versitaire Ziekenhuizen Leuven: HPV and p16 expression as markers for radiation response in oropharyngeal cancer
Drs. C.A. Meeuwis KNO, Erasmus Medical Centre: Treatment of the N+ neck in oropharyngeal cancer: low dose preoperative radiotherapy followed by a neckdissection is highly effective.

Om 16.30 werd het symposium afgesloten. Tenslotte was er nog een borrel in het café van het kasteel. Omdat veel aanwezigen weer terug naar de Randstad moesten, was het wat rustig en hebben andere gasten heerlijk kunnen genieten van alle borrelhapen.

Als organisatiecomité kunnen we terugkijken op een interessant en geslaagd symposium. Tot ziens in Maastricht bij een volgende gelegenheid!



Abstracts wetenschappelijke vergadering 15 oktober 2010

Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case-case study regarding tobacco and alcohol consumption

PF. Farshadpour¹, MD; S. Konings¹, MD; E.J.M. Speel², PhD; G.J. Hordijk¹, MD, PhD; R. Koole³, MD, PhD; M. van Blokland⁴; P.J. Slootweg¹, MD, PhD; J.A. Kummerd¹, MD, PhD.

From the Departments of Otorhinolaryngology and Head and Neck surgery¹, Oral and Maxillofacial Surgery³, and Pathology⁴, University Medical Center Utrecht, The Netherlands, Department of Molecular Cell Biology and Pathology, Grow-School for Oncology & Developmental Biology², Maastricht University Medical Center

Objectives

A small subset of patients with head and neck squamous cell carcinoma are lifelong non-smoking and non-drinking patients. Human papillomavirus (HPV) is etiologically involved in especially oropharyngeal squamous cell carcinoma. We aimed to determine the role of HPV in the pathogenesis and clinical outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients.

Methods

RA matched pair analysis was performed

to compare presence of HPV-DNA in tumor cells of 16 non-smoking and non-drinking with 16 matched smoking and drinking patients. Groups were matched on sublocation of tumor, tumor stage, age at incidence (+/- 5 years) and sex. Two PCR tests, FISH analysis and p16^{INK4A} immunostaining were performed to identify tumor-associated high risk HPV in paraffin embedded material

Results

Non-smoking and non-drinking patients had significantly more HPV-positive tumors than smoking and drinking patients (n=12; 75% versus n=2; 13%).

HPV-positive tumors were significantly associated with p16^{INK4A} overexpression, only 1 HPV-negative tumor had p16^{INK4A} positivity. Overall and disease-specific survival were significantly higher for HPV-positive compared to HPV-negative cases.

Conclusion

HPV is strongly associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma of non-smoking and non-drinking patients. Specific diagnostic and therapeutic actions should be focussed on this distinct group which may lead to a better prognosis.

The role of human papillomaviruses in human carcinogenesis:

Magnus von Knebel Doeberitz, University Heidelberg, Germany

Distinct types of the human papillomaviruses have been identified as important carcinogenic agents primarily in the anogenital tract but also increasingly in the oropharynx and neighboring anatomical regions of the head and neck. The course of natural HPV-infections is well characterized in the female genital tract. Molecular events required to shift a initial infection into

neoplastic lesions are quite well understood at least in the genital tract. Two viral oncogenes referred to as E6 and E7 are crucial to induce but also to maintain the neoplastic growth of HPV-related cancer cells. The sudden uncontrolled enhanced expression of these two viral genes is regarded as the key event during progression of usually harmless initial HPV infections into dangerous precancerous lesions with a high tendency for progression into invasive

carcinomas. At the conference we will review basic mechanisms how viruses that seek to propagate their own genetic information may run out of control thereby establishing a substantial carcinogenic risk for the infected host. Medical implications of these novel molecular concepts will be addressed.

The prevalence of hrHPV in HNSCC in the North of the Netherlands

L.J. Melchers, W.J. Pattje, L. Slagter-Menkema, L. Bruine de Bruin, J.L.N. Roodenburg, Ph.M. Kluin, B.F.A.M van der Laan, J.A. Langendijk, J.E. van der Wal, E. Schuurung.

Departments of Pathology, Radiation Oncology, Otorhinolaryngology/Head & Neck Surgery, and Oral & Maxillofacial Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands.

Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) represent a heterogeneous group of tumors regarding etiology, biology and clinical behavior. Molecular epidemiology studies have demonstrated a considerable heterogeneity among HNSCC beyond that defined by traditional clinico-pathological factors. E.g. the association of high-risk Human Papillomavirus (hrHPV) in a subset of oropharyngeal cancers elucidates how diversity in etiology affects tumor biology and clinical behavior. Although tobacco and alcohol use account for the vast

majority of HNSCC, hrHPV has been implicated in the pathogenesis of a subset of HNSCC. The relevance of hrHPV-testing in HNSCC has become important because patients with hrHPV-positive tumors are estimated to have a 50-80% reduction in risk of disease-failure when compared to the hrHPV-negative patients. However, the reported prevalence of hrHPV DNA in HNSCC varies widely between different studies (0%-100%).

In our search for new molecular markers that predict clinical outcome and/or local control, we analyzed both the presence of hrHPV DNA and p16 expression in a

series of 140 patients with advanced stage HNSCC (different primary sites) uniformly treated with primary surgery and postoperative radiotherapy. Using a semi-quantitative HPV16- and HPV18-specific PCR as well as the GP5+/6+ and CPI/Ig consensus PCR, only 2 HPV16-positive cases and 6 immunohistochemical p16-positive cases were found. We will discuss the low hrHPV prevalence in our series of advanced stage HNSCC. At present, we are validating these findings on a new series of early-stage oral and oropharyngeal carcinomas.

Functional HPV16-specific T cells in blood and tumor of patients with HNC

M. Heusinkveld¹, R. Goedemans¹, R.J.P. Briet², A.J. Gelderblom¹, J.W.R. Nortier¹, A. Gorter³, V.T.H.B.M. Smit³, A.P.M. Langeveld², J.C. Jansen², S.H. van der Burg¹

¹Department of Clinical Oncology, ²Head and Neck Surgery and ³Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Human papilloma virus type 16 can give rise to oropharyngeal tumors. The incidence of HPV16+ oropharyngeal tumors increases and is linked to improved survival.

Here, we analyzed 40 patients with HNC for the presence of a systemic (blood) or local (tumor and metastatic lymph node) HPV16-specific T-cell response by several functional immune assays. Tumor tissue was HPV DNA typed.

Eight of 31 tumors that could be analyzed were positive for HPV16, 6 of which were located in the tonsil, 2 in the tongue. In 6 of these 8 HPV+ patients a HPV16-specific response was present in the blood of which 3 were very strong. Notably, only one of the responses was associated with the production of IFN γ . Tumor-infiltrating T cells were isolated from 12 patients. In 4 of 5 HPV16+ tumors HPV16-specific T cells were detected, but not in the 7 HPV-negative tumors. The tumor-infiltrating

HPV16-specific T-cell repertoire was broad, and comprised both CD4+ T-helper cells, CD8+ T cells as well as HPV16-specific IL10-producing regulatory T cells that expressed CD25+ and FoxP3+ and suppressed other T cells in vitro. This suggests that HPV16-immunity may play a role in the clinical behavior of HPV16-induced oropharyngeal tumors.

Immortalization of normal oral keratinocytes by the human papilloma virus 16 genes E6 and E7

Serge J. Smeets^{1,2}, Marlon van der Plas, Boudewijn J.M. Braakhuis¹, and Ruud H. Brakenhoff¹

¹Department of Otolaryngology/Head-Neck Surgery and ²Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Objectives

A subgroup of HNSCC contains high-risk human papillomavirus-type 16 (HPV16). The viral E6 and E7 oncoproteins inactivate the p53 and pRb proteins, respectively. We examined the causative effect of HPV16 E6 and E7 expression on the cancer-associated phenotypes in normal oral keratinocytes, and compared these with other well-known ways of p53 and pRb pathway abrogation.

Materials/methods

Primary oral keratinocytes were

conditionally immortalized by the temperature-sensitive variant of the SV40 large T-antigen, allowing these cells to return to their senescent state after temperature shift. HPV16 E6 and E7 genes were introduced and the ability to overcome senescence was determined with population doubling (PD) as read-out. For comparison we down-regulated p53 and p16 by short-hairpin-RNA genes, and expressed p53 mutant R(175)H and cyclinD1.

Results

Expression of HPV16 E6 caused an extended life span of 15-20 PD, similar to

expression of mutant p53R(175)H or knock-down of TP53. HPV16 E7 expression had no direct effect on lifespan similar to pRb pathway abrogation by p16 down-regulation or cyclinD1 overexpression. In combination with HPV16 E6-mediated p53 abrogation, inactivation of the pRb pathway by either E7 or other manipulations caused an immortal phenotype.

Conclusion

Our data show the causative role of the HPV16 E6 and E7 genes in early squamous carcinogenesis.

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

Nadine C. Olthof, Mieke Henfling, Anton H.N. Hopman, Frans C.S. Ramaekers, Bernd Kremer, Ernst-Jan M. Spee, Department of Otolaryngology, Maastricht University Medical Center

Inleiding

Infectie met het humane papillomavirus (HPV) is een risicofactor bij het ontstaan van squameuze hoofd-hals carcinomen (SHHC). De relatie tussen integratie van HPV en hoofd-hals carcinogenese 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, te weten UM:SCC047, UPCI:SCC090 en UD-2, de virale fysische status bepaald, gebruik makend van de volgende assays: fluorescente in situ hybridisatie (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 alle drie 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. Hoe-

wel 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.

Discussie/conclusie

Combinatie van verschillende analysemethoden ter identificatie van de fysische status van HPV-16 tonen virale integratie aan in drie hoofd-hals carcino-macellijnen. 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.

Molecular genetic analysis of a juvenile onset larynx papillomatosis with malignant transformation to carcinoma,

Huebbers CU, Klusmann JP, Speel EJ, Wieland U, Preuss SF, Otolaryngology, University Keulen, Germany

Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is mostly associated with low risk HPV types 6 and 11. In literature, malignant transformation is reported for 2-4% of these papillomas and only HPV-11 was reported in carcinomas by now. The specific mechanisms leading to the malignant transformation of low risk HPV infected papillomas are awaiting further analysis.

We report about a 24 years old patient with a juvenile onset RRP presenting with a widespread transglottic carcinoma of the larynx (T4N2aM0).

The papillomatosis is persisting since the age of 3 and the patient underwent more than 500 surgical interventions from that time on.

To get a closer look in the specific mechanisms leading to this malignant transformation, we performed a set of molecular genetic analysis. PCR analysis followed by direct sequencing identified HPV-6 in tissue sections of papillomas and the carcinoma. p16 Immunostaining was negative. Integration specific APOT-PCR showed viral integration of HPV-6 in the AKR1C3 gene on chromosome 10p15-p14. Array CGH analysis showed several

regions of chromosomal deletions and amplifications with most remarkable deletions of 10p15-ter and 3q22.3-ter. Immunohistochemical and western blot analysis of the tumor related protein AKR1C3 showed a clear reduction of its expression.

In conclusion we present the first confirmation of a HPV-6 associated laryngeal carcinoma with verified integration in a malignant transformed carcinoma.

HPV status in young non-smoking HNSCC patients

HS van Monsjou, ES Jordanova, CJM Melief, MLF van Velthuisen, MWM van den Brekel, AJM Balm, Dept. Head and Neck Surgery and Oncology, Netherlands Cancer Institute.

Purpose:

The number of human papillomavirus (HPV) induced HNSCC is increasing significantly for the last decades. Patients with HPV positive carcinoma tend to be younger, non-smokers and non-drinkers¹. In a cross section of HNSCC patients, HPV-associated SCC's are mainly located in the tonsil, and are characterized by p16^{ink4A} accumulation as well as reduced pRb expression and over-expression of wild-type p53². A group of young HNSCC patients were selected to test the presumed overrepresentation of HPV markers.

Patients and method

Paraffin embedded, archival biopsy material from 45 cases of HNSCC patients younger than 40 years were analyzed. The group consisted of 22 oral cavity, 18 oropharyngeal, 3 hypopharyngeal and 2 laryngeal squamous cell carcinomas. HPV subtypes were identified by the

INNO-LiPA prototype research genotyping assay, a highly sensitive reverse hybridization assay. P16 ink4A expression was tested by immunohistochemistry analysis using monoclonal antibodies.

Results

Fourteen (31%) of all 45 HNSCC unequivocally exhibited HPV 16 integration, and 55% of the oropharyngeal tumors were HPV 16 positive. Immunohistochemically p16^{ink4A} overexpression was found positive in 80% of the HPV positive tumors. Within the oropharyngeal SCC's seven out of 11 (64%) HPV positive cases were tonsillar carcinomas, in the HPV negative cases it was 3 out of seven (42%). Fifty percent of the HPV positive oropharyngeal carcinomas had a history of tobacco use and 70% used alcohol. In the HPV negative oropharyngeal carcinoma's only one case (14%) did not smoke.

Conclusions:

Although HPV positive tumors seem to be

overrepresented in this group of young patients, in comparison to other epidemiological studies in the Netherlands, young patients seem not to represent a distinct molecular and clinical disease entity. Furthermore, HPV16 infection was not exclusively detected in non-smoking and non-drinking young HNSCC patients.

References

1. Fakhry C, Gillison ML: Clinical implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers. *Journal of Clinical Oncology* 24:2606-2609, 2006
2. Hafkamp HC, Speel EJM, Haesevoets A, Bot FJ, Dinjens WNM, Ramaekers FCS, Hopman AHN, Manni JJ: A subset of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas exhibits integrations of HPV16/18 DNA and overexpression of p16^{ink4A} and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *International Journal of Cancer* 107: 394-400, 2003

HPV and p16 expression as markers for radiation response in oropharyngeal cancer

EJ Van Limbergen MD, S. Nuyts MD, PhD.

Radiotherapie-Oncologie, Leuven Kanker Instituut, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Objective

Recently, it has become clear that a subgroup of head and neck squamous cell carcinoma's induced by human papilloma virus (HPV) respond far better to radiotherapy. p16 is regarded as a surrogate marker for HPV. In this study we determine the role of p16 expression for response prediction to radiotherapy, and its relation to HPV status..

Materials and methods

64 formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tumor samples from patients irradiated for an oropharyngeal carcinoma at the Leuven University

hospital between 2001 and 2007 were subjected to p16 immunohistochemistry. In p16 positive tumors, HPV status was determined with GP5+/6+ PCR after quality control of the extracted DNA.

Results

Respectively 21, 17, and 26 patients had negative, intermediate and strong p16 tumor staining. A dose response curve for p16 staining intensity and locoregional control rate with 28%, 70% and 88% at 5 years ($p=0.013$) was seen. Interestingly, only 11% of the tumors in the intermediate group had a positive HPV-PCR compared to 79% in the strong staining group. When HPV negative but p16 positive

samples (i.e. intermediate or strong) were compared to p16 negative samples, the p16 positive group still had a significant local control advantage ($p=0.04$).

Conclusions

p16 might be an HPV independent marker for radiation response.

Treatment of the N+ neck in oropharyngeal cancer: low dose preoperative radiotherapy followed by a neckdissection is highly effective

CA Meeuwis¹, A Sewnaik², P Levendag³, RJ Baatenburg de Jong¹, JDF Kerrebijn¹

¹Erasmus MC, afdeling keel-, neus- en oorheelkunde en hoofd hals chirurgie ³Erasmus MC, afdeling radiotherapie

Introductie

Halskliermetastasen zijn een van de belangrijkste prognostische factoren bij de behandeling van hoofd hals kanker. De behandeling van halskliermetastasen staat continu ter discussie en is divers door de behandelprotocollen van de verschillende subsites van de tumoren. De mogelijkheden zijn chirurgie, radiotherapie en chemoradiatie al dan niet gevolgd door chirurgie.

Doel:

evaluatie resultaten van de behandeling van de N+ hals met uitwendige

radiotherapie (tot 46 Gy) gevolgd door een halsklierdissectie

Materiaal en methode

in de periode januari 1999 tot juli 2007 zijn zesenvijftig patiënten met een orofarynxcarcinoom met een N+ hals behandeld met uitwendige radiotherapie (tot 46 Gy) gevolgd door halsklierdissectie en implantatie van iridium loops in de orofarynx

Resultaten

Er zijn tweeënzestig halsklierdissecties ($n=41$ gemodificeerd radicaal en $n=21$ selectief) verricht. Gedurende de klinische

follow up (van minimaal 30 maanden) zijn er geen recidieven in de hals gevonden. Bij twee patiënten zijn afstandsrecidieven gevonden. Bij vier patiënten is er een tweede primaire tumor (oesofagus, mondbodem, larynx, longen) gevonden.

Conclusie

de gecombineerde behandeling met uitwendige radiotherapie (tot 46 Gy) gevolgd door een halsklierdissectie van halskliermetastasen bij het orofarynxcarcinoom is effectief.

No high-risk HPV detected in SCC of the oral tongue in the absolute absence of tobacco and alcohol – a case study of seven patients

TJH Siebers^{1,2}, PCM de Wilde², PJ Slootweg², WJG Melchers³, P van Cleef², MAW Merckx¹

From the Departments of Oral and Maxillofacial Surgery¹, Pathology², and Medical Microbiology³, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands

Objectives

Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCC) are largely attributed to tobacco use and alcohol consumption. Nevertheless, a subset of these carcinoma is found in non-smokers and non-drinkers, suggesting the presence of another etiological agent. According to the literature a relationship with Human Papillomavirus has been hypothesized. In the oropharynx a causal association seems to exist, however, regarding the oral cavity this involvement is controversial. This may be due to misclassification of the oropharyngeal tongue as oral cavity site, variation in detection methods and geographical differences. Therefore the aim of this pilot study was to evaluate the role of HPV in 7 consecutive

non-smoking and non-drinking patients (2003-2005) with an SCC located at the oral, mobile tongue.

Materials and Methods

Histological paraffin embedded specimens were tested for the detection and genotyping of HPV-16, -18, -31, and -33. Both ISH and HPV SPF10Line Blot 25 PCR, assays were used.^{1,2}

Results

In none of the patients with SCC of the oral tongue HPV-16, -18, -31, -33 was found using ISH and PCR.

Conclusion

With ISH as well as PCR, no HPV was detected in OSCC of the tongue, in the absence of tobacco and alcohol. Because

of these results it is questionable whether HPV plays a role in the development of SCCs of the oral, mobile tongue.

References:

1. Melchers WJ, Bakkers JM, Wang J, De Wilde PC, Boonstra H, Quint WG, Hanselaar AG. Short fragment polymerase chain reaction reverse hybridization line probe assay to detect and genotype a broad spectrum of human papillomavirus types. Clinical evaluation and follow-up. Am J Pathol. 1999;155:1473-8
2. Li G, Sturgis EM. The role of human papillomavirus in squamous carcinoma of the head. Curr Oncol Rep.

Titel: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk

ISBN: 978-90-78876-01-4

Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Omvang: 480 pagina's

Uitvoering: garengenaaid

Prijs: € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten)
€ 74,20 (exclusief verzendkosten)

Stuur uw aanvraag naar info@kloosterhof.nl

Deze Aanbevelingen beschrijven vrijwel alle gangbare patiëntonderzoeken en therapieën die op een afdeling Nucleaire Geneeskunde kunnen worden uitgevoerd. De nadruk ligt op de kwaliteit van de procedures en de daarvoor noodzakelijke apparatuur en radiofarmaca. Het merendeel van de patiëntonderzoeken betreft diagnostische verrichtingen, maar ook therapeutische handelingen met behulp van radioactieve stoffen worden besproken. Verder komen in de Aanbevelingen fysische en farmaceutische aspecten aan de orde. Het boek is vooral bedoeld als handboek en naslagwerk op een afdeling Nucleaire Geneeskunde en voor degenen die nog in opleiding zijn. Het is echter geen leerboek en het is niet gebaseerd op evidence based medicine methodiek omdat daarvoor te weinig tijd en onderzoek beschikbaar was. De in deze Aanbevelingen opgenomen protocollen zijn onder regie van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) opgesteld door leden van de NVNG met medewerking van de NVKF (Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica) en NVZA (Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers). De Aanbevelingen werden vastgesteld op een algemene ledenvergadering van de NVNG. Met deze publicatie worden de huidige inzichten binnen de Nucleaire Geneeskunde met betrekking tot kwalitatief goede patiëntenzorg vastgelegd.

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007



Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde

Commissie Kwaliteitsbevordering

Aanwezige bestuursleden:

H.A.M. Marres (voorzitter),

L.E. Smeele,

C.H.J. Terhaard (secretaris)

M.S.C. van Heerden (verslag)

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

gehouden op 14 oktober 2010 te Maastricht

1. Opening

De heer Marres opent de vergadering en heet de aanwezigen welkom.

De heer Leemans is op wereld-tournee en zit momenteel of in St. Petersburg of in Bangalore. Het is een groot succes om als Nederlandse vertegenwoordiger daaraan te kunnen deelnemen.

2. Verslag van de huishoudelijke vergadering 2009

Het verslag wordt zonder op- of aanmerkingen geaccordeerd.

3. Mededelingen

Bestuurswisseling

- In het Dagelijks Bestuur hebben een tweetal vertegenwoordigers twee termijnen er op zitten. Per 1 januari 2010 zal de heer Terhaard worden opgevolgd door Piet van den Ende, radiotherapeut te Maastricht en de heer Marres door dr. Carla van Herpen, internist-oncoloog in Nijmegen. De taakverdeling zal in de eerste DB-vergadering worden vastgesteld. Structureel overleg met de patiëntenverenigingen In 2010 werden de gesprekken met de voorzitters van de patiëntenverenigingen voortgezet. Namens de NSvG is dit Ad de Bruine, namens de Stichting Klankbord Dirk Vroom. De kwaliteitstrajecten van patiëntenverenigingen en NWHHT lopen duidelijk parallel. De patiëntenverenigingen onderschrijven ook het streven van de NWHHT naar centralisatie van zorg voor de patiënt met een tumor in het hoofd-halsgebied.

4. Jaarverslag 2009

De heer Terhaard licht de verdere onderwerpen uit het jaarverslag 2009 toe.

Lustrumcongres

In oktober 2009 vond in Utrecht het lustrumcongres van de NWHHT plaats. Aan de heren Hordijk, Van der Waal en Knecht werden door de voorzitter de erepenningen uitgereikt als dank voor hun verdiensten voor de NWHHT.

NWHHT-StudieGroep

Ook in 2009 was er sprake van een duidelijke toename van het aantal studies dat in NWHHT verband wordt voorgesteld en uitgevoerd.

Richtlijn Commissie

Deze commissie heeft in samenwerking met de VIKC de bestaande richtlijnen redactioneel aangepast, waardoor deze voortaan via Onco-line.nl te raadplegen zijn.

Overleg met IGZ

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 Gezondheidszorg over concentratie van hoofd-halsoncologische zorg vallend binnen de groep hoogcomplexere verrichtingen met een laag volume.

Hoofd-Hals Journaal

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

5. Financieel verslag 2009

De heer Marres, penningmeester, presenteert het financiële verslag. Sinds 2004 wordt het financieel overzicht door een administratiekantoor opgesteld. In 2009 zijn de

inkomsten iets hoger uitgevallen dan verwacht waardoor een batig saldo ontstond van €500. Daarmee bleef de buffer stabiel. Mede in verband met de komende veranderingen in het secretariaat zal het waarschijnlijk noodzakelijk zijn om binnenkort weer tot contributieverhoging over te gaan.

Het jaarverslag wordt goedgekeurd en de penningmeester gedechargeerd.

6. Gesprekken met IGZ

De heer Smeele deelt mede dat de NWHHT in het afgelopen jaar de gesprekken met IGZ heeft voortgezet. Als uitgangspunt werd 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). Deze conceptnota werd uitgebreid in het algemeen bestuur besproken. Gezien de vragen die er bij de werkgroepen met een 2e behandellocatie leefden is het bestuur bij deze werkgroepen langs gegaan om een en ander nader toe te lichten. Vervolgens is de tekst voorgelegd aan de wetenschappelijke verenigingen en besproken met de patiëntenverenigingen en de VIKC. Ook de wetenschappelijke verenigingen zijn akkoord gegaan; alleen de NVRO heeft een voorbehoud gemaakt wat betreft de radiotherapie. De definitieve tekst is opgestuurd naar IGZ. De volgende fase is een politieke beslissing. De NWHHT wacht dit af.

7. NWHHT-SG

De heer Takes, voorzitter van de Studiegroep van de NWHHT deelt mede dat er in september in het VUmc een succesvolle 1^e bijeenkomst voor jonge onderzoekers werd georganiseerd.

En zoals deze 14e oktober heeft laten zien nemen ook de onderzoeksvoorstellen binnen de Studiegroep nog steeds toe. Om de voortgang van het opstarten van studies te bespoedigen werden afspraken ge-

maakt over de te volgen procedures en werd besloten om een maandelijks telefonisch overleg in te stellen. In het afgelopen jaar werd verbetering van een duidelijk herkenbare identiteit 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.

De wens voor een herkenbare template met logo voor powerpoint presentaties over NWHHT studies werd gerealiseerd en het Bestuur werd gevraagd om een éénduidige naam voor de NWHHT in het Engels vast te stellen. Gekozen werd voor Dutch Head and Neck Society.

De heer Hiilgers oppert dat internationaal 'Dutch' vaak met 'Duits' wordt geassocieerd en dat 'Netherlands' misschien te prefereren valt. *Mevrouw Van Herpen* stelt daar tegenover dat ook werkgroepen uit andere disciplines zoals bijv. de 'Dutch Colorectal Cancer Group' (DCCG) internationale bekendheid genieten.

8. Richtlijn Commissie

De heer Smeele deelt mede dat nu de bestaande richtlijnen permanent gepubliceerd zijn, dit voor het Bestuur aanleiding is geweest na te denken over aanvullende richtlijnen. In dat verband blijkt dat er behoefte is aan richtlijnontwikkeling op het gebied van neus- en neusbijholletumoren en speekselklier tumoren. Daarnaast is de richtlijn van mondholte- orofarynxcarcinoom aan een up-date toe. De VIKC is bereid de NWHHT daarbij te begeleiden. Er zal een subsidie aanvraag moeten worden ingediend bij de Orde. Voorts buigt een werkgroep zich onder leiding van de pathologen over een richtlijn voor de halsklierzwelling bij onbekende primaire tumor.

De heren Van Es en Marres zijn hier namens de NWHHT bij betrokken. *De heer van Es* geeft aan dat de pathologen het format hebben opgezet en dat de richtlijn niet, zoals in 1984 de zwelling in de hals in de breedste zin van het woord beslaat. Het gaat in deze PA-richtlijn alleen om aange-toonde maligniteit. Geen zwellingen bij kinderen, geen non-Hodgkin lymfoom.

9. Website

Mevrouw Van Heerden presenteert de hernieuwde website van de NWHHT. Deze is gebouwd door Comphaan in een ontwerp van Jelger van Heerden (zoon). Hierop is ook de tijdens deze dag door de Studiegroep gebruikte template gebaseerd. De 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. *De heer Kross* zou bij dit streven graag behulpzaam zijn en biedt zich aan als webmaster. Hij is ook betrokken bij de website van de KNO-vereniging en stelt die ervaring graag ten dienste van de NWHHT. Zijn aanbod wordt in dank aanvaard.

10. Wetenschappelijke vergadering 2011

De heer Marres geeft aan dat de werkgroep Nijmegen-Arnhem aan de beurt is om de wetenschappelijke vergadering in 2011 te organiseren. Er is nog geen onderwerp vastgesteld. Suggesties zijn welkom.

11. Wat verder ter tafel komt/ Rondvraag

Mevrouw Van Herpen deelt mede dat de Nederlandse Vereniging voor Oncologie op 4 november a.s. haar 50-jarig bestaan viert met een Milestonedag over 'Jongeren en kan-

ker' in de Rode Hoed in Amsterdam. Zij beveelt dit congres van harte aan.

12. Uitreiking van de erepenningen

Aan het eind van deze vergadering deelt de heer Marres mede dat hij namens het bestuur van de NWHHT een tweetal erepenningen wil uitreiken.

De eerste wordt toegekend aan dr. Maarten de Boer: als mede-oprichter van de NWHHT, voor zijn jarenlange betrokkenheid bij de patiëntenverenigingen, de psychosociale begeleiding van patiënten en het logboek. De tweede aan prof.dr. Frans Hilgers:

voor zijn wetenschappelijke output en zijn werk op het gebied van de spraak- en reukrevalidatie na laryngectomie. En vanwege het feit dat veel van de huidige hoofd-halschirurgen in Nederland met veel plezier een deel van hun fellowship in het AvL-NKI hebben doorgebracht.

13. Sluiting

Niets meer aan de orde zijnde dankt de voorzitter de aanwezigen voor hun inbreng en sluit de vergadering.

ERBITUX
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

2011-03-04-0102
Referenties: 1. Bonner JA et al. N Engl J Med 2006; 350:1408. 2. Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-127.
Verkoort 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. **Indicaties:** 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 (≥ 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 erythrodysesthesie) 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 anti-neoplastische 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 lichaamsoverpvlak. 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:** Injectieflacon met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EUJ1/04/281/002 en 005, laatste aanpassing november 2010. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.

Als u vindt dat kankeronderzoek niet mag stoppen



Steun de voortgang van het wetenschappelijk kankeronderzoek. Neem KWF Kankerbestrijding op in uw testament. Bel met de afdeling bijzondere giften en nalatenschappen op (020) 570 05 00.

KWF
KANKER
BESTRIJDING



Nieuws van de PWHHT

Het allereerste begin van de PWHHT was op 23 oktober 2001 in Utrecht. Op die dag vond een oriënterend gesprek plaats op initiatief van de NWHHT. Aanwezig waren Hans Kaanders, Maarten de Boer en Ria van Heerden namens de NWHHT. Aanwezige paramedici waren Marieke Hakkesteeft logopedist, Ad Kerst fysiotherapeut, José Klomp, verpleegkundig specialist en Ans van Stijgeren, diëtist. Doel was de mogelijkheden te onderzoeken voor samenwerking tussen de verschillende paramedische disciplines. Tijdens de bijeenkomst werd de wens uitgesproken om, in navolging van de NWHHT, een landelijk paramedische werkgroep op te richten. Twee disciplines werden nog gemist in de toekomstige werkgroep, mondhygiëne en maatschappelijk werk. Enkele jaren later werd ook de radiotherapeutisch laborant toegevoegd. Langzamerhand begon de werkgroep vorm te krijgen. In 2003 werd de oprichting van de Paramedische Werkgroep Hoofd Hals Tumoren gevierd met een symposium. Dit eerste symposium werd al meteen goed bezocht en gewaardeerd. Het bleek aan een behoefte bij paramedici te voldoen, vooral omdat alle disciplines deelnamen. De PWHHT organiseert sindsdien elke twee jaar een symposium. Leden van de PWHHT zijn vertegenwoordigers van hun disciplines. Het

lidmaatschap van de eigen landelijke beroepsgroep is dan ook voorwaarde voor lidmaatschap van de PWHHT. Gestreefd wordt naar een vertegenwoordiging uit alle centra voor hoofd-hals oncologie. Sinds de oprichting zijn al veel ledenwisselingen geweest. Soms doordat een lid een andere baan kreeg, maar soms ook doordat de eigen instelling er geen tijd in wilde investeren. Anders dan medici, kunnen paramedici minder vrij over hun tijd beschikken. Moeilijkheid is ook dat in veel instellingen de paramedicus niet onder de afdeling hoofd-hals valt, maar onder een instellingsbrede afdeling (zoals revalidatie of voedingsdienst). Toch is het gelukt dat alle disciplines weer in de PWHHT vertegenwoordigd zijn.

Tijdens de laatste vergadering van de PWHHT op 14 december 2010 werd afscheid genomen van vier leden van het eerste uur. Marieke Hakkesteeft, Ad Kerst (secretaris), José Klomp (voorzitter) en Hester van der Lei. Met de komst van vijf nieuwe leden is de PWHHT weer compleet. De nieuwe groep is al weer druk bezig om het nieuwe symposium voor te bereiden. Noteert u alvast 3 februari 2012 in de Jaarbeurs in uw agenda

De PWHHT is te bereiken via pwhht@yahoo.com



Najaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

*Samenvattingen van de presentaties op het gebied van de hoofd-halsoncologie
Nederlandse Vereniging voor Kaakziekten, Mond- en Aangezichtschirurgie
54e najaarsvergadering 4 en 5 november 2010 te Haarlem*

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

S.A.H.J. de Visscher¹, S. Kasakova², 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, Groningen

²Centre for Optical Diagnostics and Therapy, Erasmus Medical Centre, 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 op een niet-invasieve wijze te meten in weefsel (1). In een dierstudie werd de betrouwbaarheid van deze nieuw ontwikkelde techniek onderzocht.

Materiaal en methode

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. FDPS kan mTHPC betrouwbaar bepalen in de lever en in iets mindere 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.

Literatuur

In vivo quantification of chromophore concentration using fluorescence differential path length spectroscopy. Kruijt B, Kasakova S, de Bruijn HS, van der Ploeg-van den Heuvel A, Sterenborg HJ, Robinson DJ, Amelink A. J Biomed Opt. 2009 May-Jun;14(3):034022.

Invasiediepte als voorspeller van halsklierstatus bij T1 mondholte- en orofarynxcarcinomen

L.I. Melchers¹, E. Schuurings², J.E. Vander Wal¹, J.L.N. Roodenburg¹

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

²Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Inleiding

Patiënten met een cT1N0-mondholtecarcinoom worden in principe niet behandeld met een halsklierdissectie

(HKD). Toch toont een aanzienlijk deel bij follow-up conversie in de hals. De invasiediepte van de primaire tumor is een voorspeller van occulte metastasen.

Echter, vanaf welke invasiediepte een HKD verricht moet worden, is niet duidelijk. Het doel van deze studie is om invasiediepte als voorspeller van

halskliermetastasen te onderzoeken en een afkapwaarde voor het verrichten van een HKD voor te stellen.

Materiaal en methode

Uit onze database met clinicopathologische en follow-up data van alle primaire hoofd-hals tumoren behandeld in de Werkgroep Hoofd-Halsoncologie van het UMCG in de periode 1997-2008, zijn alle cT1+pT1 mondholt- en orofarynx plaveiselcelcarcinomen geselecteerd (91 tumoren). De invasiediepte is gemeten op

HE-coupees volgens de richtlijn mondholt- en orofarynxcarcinoom. De halsklierstatus is bepaald aan de hand van de histopathologische beoordeling van een halsklierdissectie of minimaal twee jaar follow-up.

Resultaten

Voorlopige resultaten tonen een gemiddelde invasiediepte van 3,63 mm in de N0 en 5,56 mm in de N+ groep ($p < 0.001$). Naast invasiediepte is ook cN-status een significante voorspeller van de halsklierstatus in multivariate regressie analyse. ROC-analyse resulteert in een optimaal

afkappunt voor de voorspelling van de halsklierstatus van 4,59 mm, met een positief voorspellende waarde van 50% en negatief voorspellende waarde van 85%.

Conclusie

De tumor invasiediepte verschilt significant tussen N0 en N+ tumoren. De optimale sensitiviteit/specificiteit wordt bereikt bij een afkapwaarde van 4,59 mm. Een invasiediepte $\geq 4,59$ mm in een T1 tumor is een indicatie voor het verrichten van een halsklierdissectie

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. Merkkx¹

¹Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

²Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

³Afdeling KNO-heelkunde en Hoofd-Halschirurgie, Academisch Ziekenhuis, Maastricht

⁴Afdeling Moleculaire Celbiologie, Academisch Ziekenhuis, Maastricht

Introductie

Orale leukoplakie is een relatief veel voorkomende aandoening van het slijmvlies van de mondholt. 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 om te kijken of DNA ploëdie van aanvullende, voorspellende waarde kan zijn bij de maligne transformatie van premaligne slijmvliesafwijkingen.

Materiaal en methoden

Alle patiënten ($n=102$) die in de periode 1991-2008 de afdeling MKA-chirurgie van het UMC St Radboud te Nijmegen bezochten, in verband met een histopathologische bevestigde leukoplakie van de mondholt, zijn geïnccludeerd in deze retrospectieve studie. De follow-up werd hierbij in kaart gebracht. Vervolgens werd een ploëdiebepaling m.b.v. 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 (chromosomen 1 en 7) gedaan. Om synchrone laesies uit te sluiten, diende de tijd tussen de gestelde diagnoses minimaal zes maanden te bedragen.

Resultaten

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

Conclusie

Aneuploëdie premaligne laesies hebben een significante hogere kans op maligne transformatie dan diploëdie premaligniteiten. In combinatie met de huidige histopathologie lijkt een ploëdiebepaling een belangrijk instrument om premaligne laesies met een hoog risico op maligne ontaarding te identificeren.

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

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. Schuurings⁸, E.J.M. Speel⁹, R.H. Brakenhoff¹⁰, R.J. Baatenburg De Jong¹¹, P.J. Slootweg¹², F.C.P. Holstege², R.P. Takes¹³

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

²Afdeling Fysische Chemie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

³Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

⁴Agendia, NKI-AvL, Amsterdam

⁵Afdeling KNO, NKI-AvL, Amsterdam

⁶Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

⁷Afdeling KNO, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁸Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁹Afdeling Moleculaire Celbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

¹⁰Afdeling KNO, VU medisch centrum, Amsterdam

¹¹Afdeling KNO, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

¹²Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

¹³Afdeling KNO, 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.

Materiaal en methode

Tumorweefsel uit de mondholte en de orofarynx werden verzameld in acht

verschillende oncologiecentra in Nederland. Genexpressie werd geanalyseerd met behulp van 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 halsklierstatus.

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.

Literatuur

1. Roepman P et al, Nat Genet. 2005 Feb; 37(2):182-6
2. Roepman P et al, Cancer Res. 2006 Feb 15; 66(4): 2361-6.

Het lipcarcinoom: pas op voor een wolf in schaapskleren

S.J. Nurmohamed, R.J.J. Van Es

Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Inleiding

Het plaveiselcelcarcinoom van de onderlip wordt vaak vroeg gediagnosticeerd: 85% bevindt zich bij ontdekking in stadium I-II. De therapie is veelal chirurgisch, al behoort primaire

radiotherapie ook tot de mogelijkheden. De chirurgie van de onderlip wordt uitgevoerd door MKA-chirurgen, KNO-artsen, dermatologen, plastisch chirurgen en algemeen chirurgen. Een profylactische behandeling van de hals wordt in deze

stadia vaak niet verricht, omdat de kans op regionale metastasering varieert tussen de 5% en 15%. Op het moment dat de diagnose plaveiselcelcarcinoom wordt gesteld, is het van belang de patiënt te infor- >>

>>

meren over het disseminatierisico en gedurende vijf jaar de patiënt oncologisch te controleren. Indien de kliniek van de initiële behandelaar hiervoor niet is ingericht of gekwalificeerd, is een verwijzing noodzakelijk.

Materiaal en methode

In onze kliniek zijn in de periode 2004-2009 718 patiënten behandeld wegens een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied. Deze groep bevatte 28 lipcarcinomen; 27 T1-2 en één T3. Van stadium I-II ontwik-

kelde 3/27(11%) een halsconversie. Drie patiënten werden verwezen met een halsconversie, na een eerder elders behandeld lipcarcinoom.

Resultaten

Aan de hand van een aantal casus wordt toegelicht hoe een aanvankelijk klein lipcarcinoom zich openbaart als een wolf in schaapskleren. Deze wolven laten zich vooralsnog niet herkennen op basis van histologie. Mogelijk dat toekomstige ontwikkeling in biomarkers en micro-arrays daar verbetering in kan brengen.

Literatuur

- Squamous Cell Carcinoma of the Lip, A clinical study. Proefschrift JGAM de Visscher, 1999
- Studies on Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip. Proefschrift PJJ Gooris, 2002
- Bucur A, Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. J Craniomaxillofac Surg 2004;32:16-18.

Grote diepe –kwab-tumoren in de glandula parotis en hun benadering: een tweetal casus

A.J. Rinksma, J.P.O. Scheerlinck, A. Van Veen

Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Inleiding

Inzicht geven in de chirurgische benadering van grote diepe-kwab-tumoren van de glandula parotis in de parafaryngeale ruimte.

Methode

Een tweetal casus zal worden besproken. Beide patiënten hadden een pleomorf adenoom in de glandula parotis. De afwijkingen waren van dusdanige grootte, dat niet kon worden volstaan met alleen een transcervicale benadering. Er werd gekozen voor een L-osteotomie van de mandibula om een goede toegang naar de afwijkingen te verkrijgen en de pleomorf adenomen te verwijderen. De nervus facialis en nervus alveolaris inferior werden gespaard. De patiënten werden poliklinisch een jaar vervolgd op recidief en

complicaties. De voor- en nadelen van een L-osteotomie t.o.v. een midline split van de mandibula worden besproken

Resultaat

Bij beide patiënten werden de pleiomorf adenomen in toto verwijderd dmv een L-osteotomie. Postoperatieve radiotherapie was bij een patiënt noodzakelijk wegens de marginale resectie. Postoperatieve complicaties traden niet op. Zowel de n.facialis en n.alveolaris inferior waren bij beide patiënten postoperatief intact en de occlusie was als voorheen.

Conclusie

De L-osteotomie is een goed alternatief voor het verwijderen van grote diepe-kwab-tumoren, gezien de makkelijke toegankelijkheid van de parafaryngeale ruimte.

Literatuur

- Giant deep lobe parotid gland pleiomorphic adenoma involving the parapharyngeal space. Report of three casus and review of the diagnostic and therapeutic approaches. Sergi B, Limongelli A, Scarano E, Fetoni A R, Paludetti G. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2008 Oct;28(5):26 1-5.
- Does routine preoperative imaging of parotid tumours affect surgical management decision making? Cheung RL, Russell AC, Freeman J. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jun;37(3):430-4.
- Transoral and combined transoral-transcervical approach in the surgery of parapharyngeal tumors. Betka J, Chovanec M, Klozar J, Taudy M et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 May;26(5):765-72.

Vrij gevasculariseerde (bot)lappen voor reconstructie van de mandibula; complicaties en succes

J.T.M. Van Gemert, A. VID Bilt, R.J.J. Van Es, A.J.W.P. Rosenberg, E.M. Van Cann, R. Koole
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Inleiding

Analyse van de resultaten van mandibulareconstructies met botlap en fasciocutane lap met reconstructieplaat. Welke factoren zijn van invloed op complicaties en succes en hoe verloopt functioneel gebitsherstel?

Patiënten en methode

Bij 83 patiënten vond in de periode 1998 tot 2008 reconstructie van de mandibula plaats; 68 met een gevasculariseerde (bot)lap en 15 met een fasciocutane lap met reconstructieplaat. Geslacht, leeftijd, ASA classificatie, rookgedrag, locatie en type defect, type vrije lap, radiotherapie, aantal osteotomieën en fixatiemethode

de werden geanalyseerd. Hierbij werden alleen complicaties in het hoofd-hals gebied, welke opnieuw chirurgie nodig hadden, gescoord. Follow-up was ten minste twee jaar. Multivariate associaties tussen factoren en complicaties en succes werden uitgevoerd met logistische regressie-tests (SPSS 15,0 voor Windows). Daarnaast werd de dentale functie en dentale rehabilitatie geanalyseerd.

Resultaten

51 (61%) Patiënten waren twee jaar na reconstructie nog in leven. Bij botlappen ($P=0,000$) en, onverwacht, roken voorafgaand aan de operatie ($P=0,004$) bleken reconstructies succesvoller. Betrokkenheid van de symfyse gaf meer complicaties

in het eerste jaar. Aan het einde van de studieperiode waren 37 (45%) patiënten in leven, waarvan 32 (39%) succesvol gereconstrueerd en 14 (17%) met functioneel gebitsherstel, waarvan 10 (12%) met implantaten.

Conclusie

Mandibulareconstructie met een botlap geeft niet minder complicaties, maar is wel succesvoller dan een fasciocutane lap met reconstructieplaat. Een beperkt aantal patiënten eindigt met functioneel gebitsherstel en ondergaat dentale rehabilitatie. Het verdient de voorkeur dentale rehabilitatie te doen na succesvolle reconstructie.

Evaluatie van microvasculaire reconstructieve hoofd-halschirurgie te Nijmegen (2005-2009)

C. Coppen, F. Dieleman, R. Barkhuysen, S. Berge, T. Merckx
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Inleiding

Microvasculaire chirurgie is niet meer weg te denken binnen de functionele reconstructie in de hoofd-hals chirurgie. Het is bekend dat resultaten van dergelijke reconstructies nauw samenhangen met expertise.

Materiaal en methode

In het kader van een kwaliteitsanalyse werd over de periode 2005-2009 het slagingspercentage, uitgedrukt in "flap-survival", geëvalueerd en vergeleken met gegevens uit de literatuur (126 patiënten met 131 vrije transplantaten). Het betrof 72 free radial forearm flaps, 31 anterolateral thigh flaps, 19 fibulaflaps, 8 distal crista iliaca arterieflaps en één peroneusflap. In dit onderzoek werd alleen gekeken naar flap-survival met

complicaties zoals uitgevoerde revisie van de anastomose en (partiële) necrosectomie.

Resultaten

Er deden zich 18 microchirurgische complicaties voor (13,8%), waarbij uiteindelijk volledige verlies van het vrije implantaat ontstond bij 12 flaps (9,2%). Een succesvolle salvage-operatie door middel van een re-anastomose kon uitgevoerd worden in zes gevallen. In de literatuur worden overall slagingspercentages genoemd van 85% tot en met 99%. Vooralsnog lijken factoren gerelateerd aan operateur, acceptorsite en tumor gerelateerde factoren geen statistisch significante invloed te hebben op het succes van microvasculaire reconstructies. Er kan geconcludeerd worden dat over een periode van vijf jaar de failure rate van de vrij gevasculariseerde transplantaten in onze kliniek

vergelijkbaar is met de literatuur.

Literatuur

- Brown JS, Magennis P, Rogers SN, Cawood JI, Howell R, Vaughan ED. Trends in head and neck microvascular reconstructive surgery in Liverpool (1992-2001). Br J Oral Maxillofac Surg 44 (2006) 364-370
- Rosenberg AJWP, Van Cann EM, Bilt R van der, Koole R, Es RJJ van. A prospective study on prognostic factors for free-flap reconstructions of head and neck defects. Int J Oral Maxillofac Surg 38(2009) 666-670
- Wong CH, Wei FC. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction. Head Neck 32(2010) 1236-1245

Reconstructie van de neus met de axiale frontonasale lap

S. Bolouri, M.O. De Lange, F.B.T. Perdijk, P.J. Van Strijen
 Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
 Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel

Inleiding

De incidentie van maligne huidtumoren is in de afgelopen 40 jaar fors gestegen. De meest voorkomende locatie is het gelaat, en hier met name de neus. Ter reconstructie van de neus zijn vele technieken beschreven; één is de axiale frontonasale lap volgens Marchac. Doel van dit onderzoek is om de ervaringen met deze lap te evalueren.

Materiaal en methoden

Van januari 2008 tot augustus 2010 werden 255 defecten na resectie van huidtumoren in het gelaat plastisch gesloten. Hiervan waren 102 op de neus gelokaliseerd. Reconstructie met

de axiale frontonasale lap werd bij 26 patiënten toegepast. De follow-up was drie tot twaalf maanden, gemiddeld negen maanden.

Resultaten

Bij 21 van 26 reconstructies was het postoperatieve beloop zonder complicaties. Randnecrose trad bij drie patiënten op. Postoperatieve infecties leidden bij twee patiënten tot secundaire granulatie. Het esthetisch resultaat was bij 24 patiënten fraai. Bij één patiënt werd vijftien maanden postoperatief een correctie uitgevoerd.

Conclusie

Neusreconstructies na resectie van ma-

ligne huidtumoren zijn een toenemend probleem. Om defecten op de neusrug en de neuspunt te sluiten, is de axiale frontonasale lap volgens Marchac een betrouwbare keuze. De resultaten zijn esthetisch goed en de littekens in de periferie van de neus gelegen.

Literatuur

- Marchac D, Toth B: The axial frontonasal flap revisited. *Plast reconstr Surg.* 1985, 76(5): 686-94
- Rieger RA: A local flap for repair of the nasal tip. *Plast reconstr Surg.* 1967, 40 (2): 147-9

Primaire behandeling van het ameloblastoom: 40-jaar ervaring

D. Hertog, I. Van Der Waal
 Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, VU medisch centrum/ACTA, Amsterdam

Inleiding

In deze presentatie zal de ervaring met de primaire behandeling van het ameloblastoom in het VU medisch centrum worden besproken.

Methode

In de periode tussen september 1969 en september 2009 zijn vijftientwintig patiënten behandeld voor een primair ameloblastoom. Retrospectief is gekeken naar geslacht, leeftijd, lokalisatie, preoperatieve diagnose, therapie, histopathologisch subtype, follow-up en percentage recidieven. Bij elf patiënten was preoperatief de diagnose ameloblastoom overwogen. De minimale follow-up bedroeg vijf

jaar; twintig patiënten voldeden aan dit criterium. Hiervan zijn vijf patiënten primair behandeld door middel van radicale chirurgie met een resectiemarge van 1,5-2,0 cm. De overige vijftien patiënten zijn conservatief behandeld door middel van enucleatie.

Resultaten

Bij geen van de met radicale chirurgie behandelde patiënten is een recidief opgetreden. Bij acht (53%) van de vijftien conservatief behandelde patiënten hebben zich een of meer recidieven ontwikkeld. Opeenvolgende recidieven volgen elkaar steeds sneller op. Zes van deze acht patiënten werden alsnog succesvol behandeld met radicale chirurgie; de twee andere patiënten weigerden een dergelijke chirurgi-

sche ingreep.

Conclusie

Radicale chirurgie is de behandeling van voorkeur met een marge van 1,5-2,0 cm, met wellicht een uitzondering voor het relatief zeldzame unicysteuze ameloblastoom. Postoperatief dienen patiënten minimaal tien jaar gevolgd te worden. Het is een dilemma, wanneer preoperatief de diagnose ameloblastoom niet is overwogen: direct aanvullend alsnog behandelen door middel van radicale chirurgie of regelmatig controleren. Uiteindelijk hebben zeven van de uitsluitend conservatief behandelde patiënten geen recidief ontwikkeld.

Tom W. Geurts

Universiteit van Amsterdam

3 december 2010

Promotor: prof. dr. A.J.M. Balm

Co-promotores: dr H.M. Klomp en

dr M.L.F. van Velthuisen

ISBN: 978-90-9025771-6



Secundaire longlaesies na hoofd-hals carcinoom: Diagnose - Differentiatie - Screening - Survival

Patiënten die een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HNSCC) overleven, hebben een hoog risico op het ontwikkelen van een tweede primair longcarcinoom of longmetastase. Van alle tweede primaire carcinomen bij deze patiëntengroep komt 23% tot 30% voor in de long. Longmetastasen omvatten 66% van alle metastasen op afstand van HNSCC met een incidentie variërend van 1,6% tot 25%, afhankelijk van het tumorstadium. Voor patiënten met een larynxcarcinoom in de voorgeschiedenis is het risico op een tweede primaire longkanker het hoogst. Lange tijd werden conventionele thoraxfoto's gebruikt als standaardprocedure om tweede longcarcinomen op te sporen, maar de sensitiviteit van deze beeldvorming blijft laag (35%). Hoewel CT-scanonderzoek sensitiever is (80%), heeft deze methode een lage specificiteit, door detectie van veel niet maligne laesies. 18F-FDG PET/CT is nog sensitiever, maar de specificiteit is wederom relatief laag. Ondanks de technische vooruitgang in beeldvormingstechnieken, is de meerwaarde van screening op secundaire longkanker bij HNSCC patiënten nog steeds niet wetenschappelijk aangetoond. Een belangrijke onderdeel van de discussie om wel of niet te screenen, naast het vraagstuk van de meerwaarde van vroegdetectie voor overleving, is het risico op overdiagnostiek. Ook een betrouwbare differentiatie tussen tweede primaire longkanker en metastase lijkt van belang. Daarnaast wordt vaak verondersteld dat radiologische screening voor patiënten te belastend zou zijn.

Het proefschrift probeert antwoord te vinden op de voorgaande vragen. Uit ons onderzoek is gebleken dat patiënten tijdens de follow-up geen psychologische problemen ondervinden van de radiologische screening. Daarnaast is na bestudering van de literatuur en verwer-

king van Nederlandse epidemiologische gegevens, in dit proefschrift vastgesteld dat een prospectieve gerandomiseerde klinische trial om de meerwaarde van screening wetenschappelijk aan te tonen met de huidige beschikbare beeldvormingstechnieken als nagenoeg onhaalbaar moet worden beschouwd.

Tevens lijkt het van groot belang om een betrouwbaar onderscheid te maken tussen een tweede primaire longkanker of metastase. Dit maakt de ontwikkeling van specifiekere diagnostische methoden noodzakelijk, die idealiter preoperatief worden uitgevoerd met minimaal invasieve procedures. Het proefschrift beschrijft verder de ontwikkeling van een moleculaire methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van LOH analyse (Loss of Heterozygosity) en TP53 mutatieanalyse, om longmetastasen en tweede primaire longcarcinomen van elkaar te onderscheiden. Uitkomsten van dit onderzoek zijn in een algoritme verwerkt, waarmee een betrouwbaar onderscheid gemaakt kan worden tussen tweede primaire longkanker en metastase. Hierdoor is komen vast te staan dat er in tegenstelling tot eerdere klinische interpretaties, in ca 50% van de gevallen sprake is van een tweede primaire longtumor in plaats van een veronderstelde metastase. Opmerkelijk was dat de overlevingspercentages van moleculair gedefinieerde longmetastasen identiek waren aan die van tweede primaire longtumoren. Verder bleek dat in geselecteerde patiënten, die eerder curatief behandeld zijn voor HNSCC, resectie van secundaire longkanker geassocieerd is met gunstige overleving (5-jaars overleving 30% (95%; betrouwbaarheidsinterval 19-42)), in het bijzonder bij adenocarcinomen.

Renske J. Scheenstra

Universiteit van Amsterdam

16 februari 2011

Promotor: Prof. dr. F.J.M. Hilgers

Co-promotor: dr. S.H. Muller

ISBN: 978-90-816686-1-3

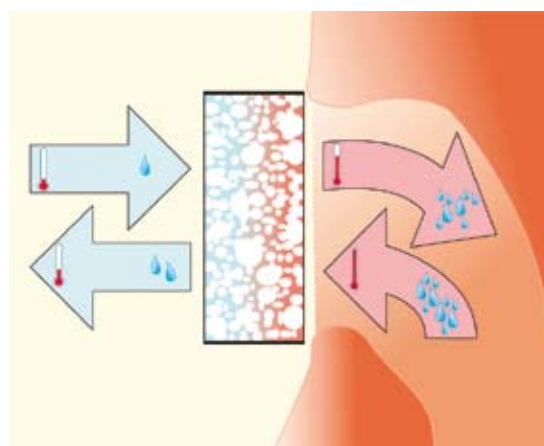
Patiënten die een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HNSCC) overleven, hebben een hoog risico op het ontwikkelen van een tweede primair longcarcinoom of longmetastase. Van alle tweede primaire carcinomen bij deze patiëntengroep komt 23% tot 30% voor in de long. Longmetastasen omvatten 66% van alle metastasen op afstand van HNSCC met een incidentie variërend van 1,6% tot 25%, afhankelijk van het tumorstadium. Voor patiënten met een larynxcarcinoom in de voorgeschiedenis is het risico op een tweede primaire longkanker het hoogst. Lange tijd werden conventionele thoraxfoto's gebruikt als standaardprocedure om tweede longcarcinomen op te sporen, maar de sensitiviteit van deze beeldvorming blijft laag (35%). Hoewel CT-scanonderzoek sensitiever is (80%), heeft deze methode een lage specificiteit, door detectie van veel niet maligne laesies. 18F-FDG PET/CT is nog sensitiever, maar de specificiteit is wederom relatief laag. Ondanks de technische vooruitgang in beeldvormingstechnieken, is de meerwaarde van screening op secundaire longkanker bij HNSCC patiënten nog steeds niet wetenschappelijk aangetoond. Een belangrijke onderdeel van de discussie om wel of niet te screenen, naast het vraagstuk van de meerwaarde van vroegdetectie voor overleving, is het risico op overdiagnostiek. Ook een betrouwbare differentiatie tus-

"The influence of a Heat and Moisture Exchangers (HMEs) on tracheal climate in laryngectomized individuals. Toward optimal pulmonary rehabilitation"

sen tweede primaire longkanker en metastase lijkt van belang. Daarnaast wordt vaak verondersteld dat radiologische screening voor patiënten te belastend zou zijn. Het proefschrift probeert antwoord te vinden op de voorgaande vragen. Uit ons onderzoek is gebleken dat patiënten tijdens de follow-up geen psychologische problemen ondervinden van de radiologische screening. Daarnaast is na bestudering van de literatuur en verwerking van Nederlandse epidemiologische gegevens, in dit proefschrift vastgesteld dat een prospectieve gerandomiseerde klinische trial om de meerwaarde van screening wetenschappelijk aan te tonen met de huidige beschikbare beeldvormingstechnieken als nagenoeg onhaalbaar moet worden beschouwd.

Tevens lijkt het van groot belang om een betrouwbaar onderscheid te maken tussen een tweede primaire longkanker of metastase. Dit maakt de ontwikkeling van specifiekere diagnostische methoden noodzakelijk, die idealiter preoperatief worden uitgevoerd met minimaal invasieve procedures. Het proefschrift

beschrijft verder de ontwikkeling van een moleculaire methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van LOH analyse (Loss of Heterozygositeit) en TP53 mutatieanalyse, om longmetastasen en tweede primaire longcarcinomen van elkaar te onderscheiden. Uitkomsten van dit onderzoek zijn in een algoritme verwerkt, waarmee een betrouwbaar onderscheid gemaakt kan worden tussen tweede primaire longkanker en metastase. Hierdoor is komen vast te staan dat er in tegenstelling tot eerdere klinische interpretaties, in ca 50% van de gevallen sprake is van een tweede primaire longtumor in plaats van een veronderstelde metastase. Opmerkelijk was dat de overlevingspercentages van moleculair gedefinieerde longmetastasen identiek waren aan die van tweede primaire longtumoren. Verder bleek dat in geselecteerde patiënten, die eerder curatief behandeld zijn voor HNSCC, resectie van secundaire longkanker geassocieerd is met gunstige overleving (5-jaars overleving 30% (95%; betrouwbaarheidsinterval 19-42)), in het bijzonder bij adenocarcinomen.



Principe van de werking van een warmte en bevochtigen uitwisselaar ("Heat and Moisture Exchanger; HME). Tijdens de uitademing is de lucht warm en vochtig, de HME is relatief koud, waardoor het water op de basis (foam-achtige substantie) van de HME condenseert. Bij de volgende inspiratie wordt relatief koude en droge omgevingslucht geïnspireerd, waardoor het reeds eerder gecondenseerde water uit de HME weer verdampt.

Lenka Vermeeren

Universiteit van Amsterdam

Promotiedatum: 21 januari 2011

Promotores: Prof. dr. A.J.M. Balm
(hoofd-halschirurgie),

Prof. dr. S. Horenblas (urologie)

Co-promotores: Dr. R.A. Valdés

Olmos (nucleaire geneeskunde),

Dr. O.E. Nieweg (oncologische
chirurgie) ISBN: 978-90-9025930-7

De sentinel node biopsie kan worden toegepast om op minimaal invasieve wijze het regionale lymfeklierstation te stadiëren. Sentinel nodes in het hoofd-halsgebied zijn op conventionele lymfoscintigrafiebeelden moeilijk te lokaliseren, als gevolg van de complexe anatomische verhoudingen. Hetzelfde geldt voor sentinel nodes die in het bekken of retroperitoneaal gelokaliseerd zijn.

SPECT-CT

SPECT-CT is een nieuwe detectietechniek waarbij de beeldvorming van de radioactiviteit (single photon emission computed tomography: SPECT) met de beeldvorming van de anatomie (radiographic computed tomography: CT) gecombineerd wordt.

Het proefschrift toont aan dat door het gebruik van SPECT-CT meer sentinel nodes worden geïdentificeerd en ook extra-nodale opname van het radiofarmacon, zoals contaminatie van de huid, kan worden aangetoond. Zo detecteerde SPECT-CT een extra sentinel node bij zestien procent van de patiënten met een hoofd-halsmelanoom en werd bij meer dan de helft van deze patiënten de chirurgische aanpak aangepast op basis van de SPECT/CT beelden. SPECT-CT is geïndiceerd bij patiënten met een complex lymfedrainagepatroon, ook omdat de exacte anatomische locatie van de sentinel nodes op SPECT/CT zichtbaar wordt.

Mini-gammacamera

Een mini-gammacamera maakt per-

Sentinel nodes in complex areas: innovating radio-guided surgery

operatieve beeldvorming van sentinel nodes mogelijk. Op het scherm kunnen tijdens de operatie radioactieve klieren in het chirurgische veld worden gevisualiseerd, waarbij na excisie van een sentinel node eventuele resterende radioactiviteit getoond wordt. Een Jodium-125 bron, geplaatst op een chirurgisch instrument, blijkt tevens op het scherm van de gammacamera als pointer voor het zoeken naar de sentinel node te kunnen fungeren. Deze beeldvorming draagt bij aan de detectie van meer sentinel nodes bij patiënten met een hoofd-halsmelanoom en bij patiënten met prostaatkanker.

Nieuwe mogelijkheden voor sentinel-node detectie

Voldoende tracer uptake door de sentinel node is noodzakelijk om de klier te kunnen visualiseren. Het vermeerderen van de deeltjes van de radiotracer heeft geleid tot een significante verbetering van pre- en per-operatieve sentinel node visualisatie bij vijftig patiënten met prostaatkanker.

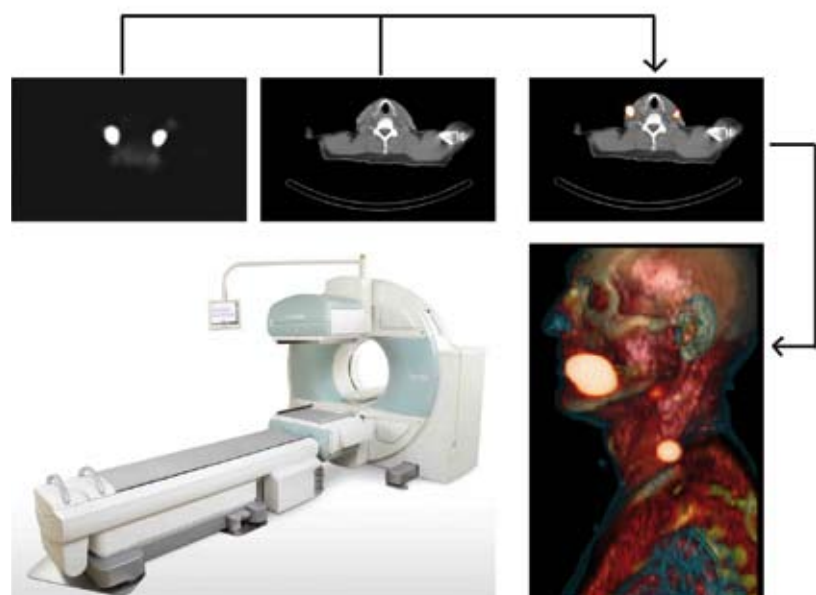
Daarnaast wordt de haalbaarheid van sentinelnode detectie bij para-aortale sentinel nodes, lymfoscintigrafie bij patiënten met niertumoren en sentinel node biopsie bij pati-

enten met een recidief prostaatacarcinoom na eerdere behandeling aangetoond.

Als laatste beschrijven we de lymfedrainage en sentinel node diagnostiek bij patiënten met meer dan één tumor in de borst, door gebruikmaking van multiële intratumorale injecties met de radiotracer in iedere tumor afzonderlijk. Hierbij wordt bij 71% van de patiënten aanvullende sentinel nodes gevonden, die lymfeafvoer van de kleinere tumoren ontvangen.

Algemene conclusies en toekomstvisie

Het gebruik van SPECT-CT heeft aangetoond dat deze beeldvorming potentieel als routine procedure kan worden gebruikt voor patiënten met lastig te interpreteren planaire beelden. Een mini-gammacamera maakt per-operatieve beeldvorming van sentinel nodes mogelijk en leidt eveneens tot de detectie van meer sentinel nodes. Verdere aanpassing van detectiesystemen is mogelijk. Gangbare radiotracers kunnen worden verbeterd door aanpassing van de deeltjesconcentratie en het toevoegen van fluorescente kleuring aan het radiofarmacon en daarnaast is er ruimte voor nieuwe indicaties voor sentinelnode diagnostiek.



Afbeelding 1

Farzaneh van Voorst van Beest-Farshadpour

Universiteit Utrecht

4 februari 2011

Promotores: prof. dr. R. Koole,

prof. dr. G.J. Hordijk,

prof. dr. P.J. Slootweg

ISBN: 978-90-39354971

Niet rokende en niet drinkende patiënten met plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied, een specifieke populatie

Vergeleken met alle patiënten met PCC in Nederland waren niet rokende en niet drinkende patiënten voornamelijk vrouwen (73% versus 26%), hadden een hoge leeftijd ten tijde van incidentie (gemiddeld 73 versus 64 jaar), veel mondholte tumoren (66% versus 25%) en vooral stadium I (34%) en IVA (30%) tumoren. Er was een hoge incidentie van tweede primaire tumoren (16%) met name uitgaande van de mondholte.

In een studie naar de prognostische waarden van tabak en alcohol werden multivariate en univariate overleving analyses verricht voor 2012 patiënten waarvan 183 zonder en 1829 met tabak- en alcoholgebruik. Ziekte specifieke overleving (sterfte door primaire tumor of recidief of tweede primaire tumor) was niet significant beïnvloed door tabak en alcohol gebruik (relatieve risico (RR) 1.26, RR 1.34, respectievelijk). De overall survival (sterfte ongeacht de oorzaak) daarentegen was wel significant beter voor de niet rokers en niet drinkers vergeleken met de rokers en drinkers (RR 1.5) hoogstwaarschijnlijk door minder (ernstige) comorbiditeit.

Voorts werd een analyse verricht naar de immunohistochemische expressie van biomarkers, p53 en Ki67, in normale mucosa naast tumoreus veranderde mucosa voor vier verschillende groepen: patiënten zonder tabak- en alcoholgebruik met enkele en multiple tumoren en patiënten met tabak- en alcoholgebruik met enkele en multiple tumoren. Het doel van dit onderzoek was om te beoordelen of er een relatie bestaat tussen deze biomarkers en tabak- en alcoholgebruik en tussen deze biomarkers en ontwikkeling van multiple tumoren. Immunohistochemisch verspreid voorkomen dan wel clusters van p53 en het voorkomen van suprabasale expressie van Ki67 werden beoordeeld. p53 toonde een hogere expressie in rokers en drinkers vergeleken met niet rokers en niet drinkers.

Ki-67 expressie werd niet beïnvloed door tabak- en alcoholgebruik. Beide biomarkers toonden een vergelijkbare expressie in patiënten met een enkele tumor en met multiple tumoren. Derhalve werd de significantie van deze biomarkers voor het aanduiden van premaligne mucosale veranderingen betwifteld.

De aanwezigheid van Humaan papilloma virus (HPV) in tumorcellen uitgaande van de orofarynx van 16 patiënten **zonder** gematcht met 16 patiënten **met** tabak- en alcoholgebruik werd onderzocht. HPV detectie werd verricht met behulp van twee verschillende PCR tests, FISH en biomarker p16INK4A. Patiënten zonder tabak- en alcoholgebruik hadden meer HPV-positieve tumoren (75% versus 13%). Overall- en ziekte-specifieke overleving waren beter voor patiënten met HPV-positieve vergeleken met patiënten met HPV-negatieve tumoren ($p=0.027$, $p=0.039$, respectievelijk). Gen expressie data gevonden met DNA microarray techniek toonde 49 genen met een verschillende expressie in groepen met ($n=89$) en zonder tabak- en alcoholgebruik ($n=15$). Onder andere 7 genen gerelateerd aan Interferon- γ (IFN- γ) waren 'downregulated'. Deze genen spelen een belangrijke rol in het controleren van de respons van het immuunsysteem op pathologische processen. Tevens werden 2 genen verbonden aan de NFkB pathway gedetecteerd met een 'upregulation'. NFkB beheerst in belangrijke mate de (TRD/TRAIL-gemedieerde) apoptose. Op basis van de gevonden genen lijken de niet rokende en niet drinkende patiënten een andere immuun respons op het ontwikkelen van een maligniteit te hebben dan patiënten met tabak- en alcoholgebruik. Dit wijst mogelijk op een andere onderliggende carcinogenese bij deze groep patiënten.

Het onderwerp van dit proefschrift betreft patiënten met plaveiselcelcarcinomen (PCC) van het hoofd-halsgebied die nooit tabak gerookt of alcohol gedronken hebben. De benodigde data zijn verzameld uit een database van het Universitair Medisch Centrum Utrecht waarin alle patiënten met hoofd-halstumoren sinds 1980 zijn geregistreerd. Gedurende de periode 1980-2003, werden 4404 patiënten met PCC uitgaande van de lip, mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx geregistreerd waarvan 195 patiënten (4.4%) geen tabak of alcohol gebruikten.

Caroline M. Speksnijder

Universiteit Utrecht

31 mei 2011

Promotores: Prof.dr. R. Koole,

prof.dr. M.A.W. Merks en

dr. A. van der Bilt

ISBN: 978-90-393-5559-6

Functie na oraal oncologische interventie, reconstructie en rehabilitatie

Desondanks worden patiënten nog steeds geconfronteerd met verslechtering of verlies van essentiële orale functies, zoals kauwen, tongfunctie, lipsluiting, spreken en slikken. Wanneer een halsklierdissectie nodig was, kan ook de nek- en schouderfunctie aangedaan zijn. De afname van functie kan worden veroorzaakt door de tumor zelf, maar ook door de oncologische interventie. Chirurgie kan resulteren in defecten van het weefsel, afhankelijk van de locatie en grootte van de tumor en de eventuele aanwezigheid van cervicale lymfklier metastasen. Radiotherapie kan bijvoorbeeld leiden tot problematische fibrosering, die in de loop van de tijd kan verergeren. Dit proefschrift beschrijft wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van de oraal oncologische interventie, reconstructie en rehabilitatie op de functie van de mond, nek en schouders. De resultaten van het onderzoek zijn gebaseerd op ervaringen van de patiënten en op objectief gemeten functies van de patiënten vóór en na behandeling van de mondkanker. De resultaten vergroten de kennis over de verslechtering en het herstel van de mondfunctie bij patiënten behandeld voor mondkanker na interventie, reconstructie en rehabilitatie.

Allereerst werd een retrospectief onderzoek uitgevoerd naar de beleving van de orale functie bij 158 patiënten, die werden behandeld voor orale maligniteit. Op deze wijze werd informatie verkregen over het oraal functioneren van deze patiënten over de periode tot vijf jaar na de oncologische interventie. Daarnaast werden 145 nieuwe patiënten met mondkanker geworven voor een prospectieve evaluatie van de orale functie. Exclusiecriteria waren eerdere of gelijktijdige tumoren, cognitieve stoornissen en onvermogen tot het begrijpen van de Nederlandse taal. Tevens werden 60 gezonde mensen van overeenkomstige leeftijd gerekruteerd om hun resultaten te vergelijken met die van de patiënten die behandeld werden voor mondkanker.

Het onderzoek in dit proefschrift toonde aan dat een sterkere achteruitgang in functie optreedt bij patiënten met grotere tumoren en een hogere mate van lymfkliermetastasen. Grotere tumoren en meer uitgebreide lymfkliermetastasen in de hals worden met een uitgebreidere therapie behandeld. In ons onderzoek zagen we geen verdere significante functieafname als gevolg van de radiotherapie in de periode kort na chirurgie en kort na radiotherapie. Op korte termijn had bestraling dus geen significant effect op de functie. Echter, op dat moment zouden mogelijke effecten van radiotherapie op de functie overschaduwd kunnen zijn door de gevolgen van de chirurgische ingreep. Een aantal functies herstelden gedeeltelijk in het eerste jaar na de interventie. Herstel van functie was minder evident bij patiënten met een meer intensieve chirurgische ingreep. Waarschijnlijk heeft herstel meer tijd nodig voor deze patiënten. Onze retrospectieve studie leerde dat na vijf jaar een deel van de patiënten behandeld voor mondkanker nog steeds een verminderde speekselproductie, dentale status, kauwfunctie en lipcompetentie rapporteert.

Onderzoek naar revalidatie interventies, zoals (orofaciale) fysiotherapie, logopedie en diëtetiek, is van belang voor een verdere verbetering van de (orale) functie na interventie. De fysiotherapeut, gespecialiseerd in training en optimalisatie van de mobiliteit van het musculoskeletale stelsel, kan helpen om herstel van (orale) functies te maximaliseren. De evaluatie van fysiotherapeutische interventies, bij voorkeur door gerandomiseerde klinische studies, kan informatie verschaffen of deze revalidatiebehandeling succesvol is bij het verder verminderen van de beperkingen in functie.

In Nederland neemt de incidentie van mondkanker steeds meer toe. Vooruitgang in (reconstructieve) chirurgie, radiotherapie en chemotherapie zorgt echter voor een toename van de overleving en betere locoregionale controle. Daarnaast wordt gewerkt aan behoud en herstel van de orale functie en kwaliteit van leven na de behandeling van de kanker.

UITNODIGING

-

Noteer alvast in uw agenda!

-

UITNODIGING



Wetenschappelijke vergadering NWHHT 13 en 14 oktober 2011 Sanadome, Nijmegen

De wetenschappelijke vergadering van de NWHHT vindt dit jaar plaats op donderdag 13 en vrijdag 14 oktober in het Sanadome in Nijmegen. Het thema dit jaar luidt:

Vorm en functie

programma

Donderdag 13 oktober:

researchbijeenkomst
Presentatie van afgerond, lopend,
eerder voorgesteld onderzoek en nieuwe voorstellen
door leden van de NWHHT-werkgroepen
Huishoudelijke vergadering
Borrel
Diner

Vrijdag 14 oktober:

congres
Presentaties op uitnodiging
Presentaties op basis van abstracts
Borrel

abstracts:

Voor het congres op 14 oktober zal een beperkt aantal sprekers worden benaderd. Indien u over 'Vorm en functie' een interessante voordracht wilt houden, wordt u van harte uitgenodigd om een abstract in te dienen. Dit kan via het abstractformulier op de website www.paoheyendael.nl.

www.paoheyendael.nl

Het NWHHT congres wordt in 2011 georganiseerd door PAO-Heyendael van het UMC St Radboud Nijmegen in samenwerking met de Hoofd-Halswerkgroep Nijmegen-Arnhem. Bezoek www.paoheyendael.nl voor meer informatie over het programma, de inschrijving en het indienen van abstracts.

Workshop-/Congres aankondigingen

2011

5 - 7 oktober 2011

4th European Head and Neck Course
2011 Amsterdam

13 -14 oktober 2011

NWHHT wetenschappelijke
vergadering
'Vorm en functie' Nijmegen



2012

19-21 april 2012

5th European Conference on Head and
Neck Oncology
Poznan (Polen) 2012

24 en 25 mei

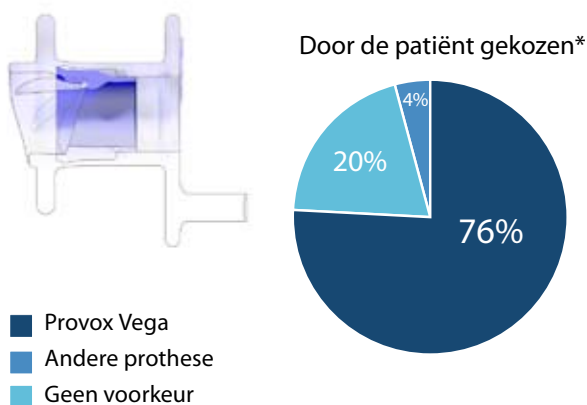
5th International symposium on sentinel
node biopsy in head and neck cancer.
Trippenhuis Amsterdam.



Spreken 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.

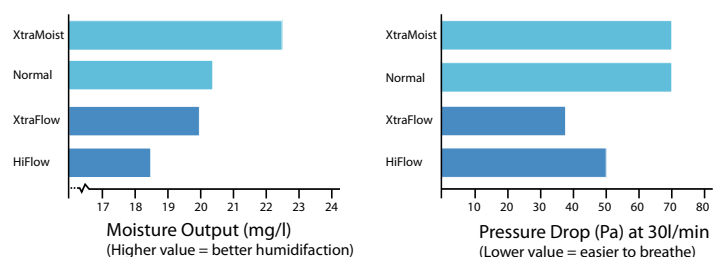
Provox Vega – de keuze van de patiënt



* • 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 specialisten 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

*Wilt u deelnemen aan het derde
LPR symposium op 26 september a.s.?
(vul voor meer informatie de coupon in)*

RESTECH Dx-pH: Reflux diagnostiek in de bovenste luchtwegen

Laryngopharyngeale reflux kan leiden tot uiteenlopende klachten op KNO-gebied; zoals globus, chronisch keel schrapen, stembandproblemen en OSAS. De gasvormige laryngopharyngeale reflux wordt gemeten met behulp van de unieke Dx-pH sonde, die voorzien is van een gepatenteerde sensor in de tip op het uiteinde van de transnasale probe. Door het gebruik van een dunne, flexibele probe en draadloze data-overdracht is dit systeem zeer patiëntvriendelijk. In de grafische weergave van de meetresultaten is het mogelijk om een duidelijke correlatie waar te nemen tussen de symptomen en de gemeten pH-waarde.

- Laryngopharyngeale reflux diagnostiek
- Dunne, flexibele en patiëntvriendelijke probe
- Draadloze data-overdracht van transmitter naar device
- Nauwkeurige grafische presentatie voor analyse



Wilt u meer informatie over het unieke Restech Dx-pH systeem? Vult u dan deze coupon in.
U kunt dit sturen naar antwoordnummer 10248, 2700 VB Zoetermeer of faxen naar: 079-593 5009.

Voorl. en naam: _____

Functie: _____

Ziekenhuis: _____

Afdeling: _____

Plaats: _____

E-mail: _____

- ☐ Demonstratie/proefplaatsing Restech
- ☐ Brochure Restech
- ☐ Afspraak met Account Manager
- ☐ Ik ontvang graag meer informatie over het 3de LPR symposium op 26 september a.s.
- ☐ Ik geef toestemming om digitale informatie van Atos Medical te ontvangen