

Hoofd-Hals Journaal 46

Nederlandse Werkgroep



Hoofd-Halstumoren

In dit nummer:

- Uitreiking Erepenning
- Onderzoeksdag NWHHT 2011
- Verslag huishoudelijke vergadering 2011
- Symposium PWHHT

Nederlandse werkgroep
Hoofd-Hals tumoren

Inhoudsopgave

<u>1. Redactioneel</u>	pag. 3
<u>2. Uitreiking erepenning</u>	pag. 4 & 5
<u>3. Onderzoeksdag NWHHT 2011</u>	pag. 6 t/m 38
o <u>Oratie M. van der Brekel</u>	
<u>5. Verslag huishoudelijke vergadering 2011</u>	pag. 39 t/m 42
<u>6. Symposium PWHHT</u>	pag. 43
<u>7. Voorjaarsvergaderingen KNO en NVMA</u>	pag. 45 t/m 46
o <i>Abstracts</i>	
<u>8. Proefschriften</u>	pag. 47

Klik op een titel voor snelle weergave van het onderwerp



Nederlandse Werkgroep Hoofd- Hals Tumoren

1. Redactioneel

Het Hoofd Hals Journaal is met een kleine klap in een nieuwe fase van haar bestaan aangeland. Wat ooit was begonnen als een bundeling gekopieerde A4- tjes, werd dankzij de hulp van vaste adverteerders en een bereidwillige uitgever een heus tijdschrift, compleet met ISSN nummer en bijbehorende archivering in de Koninklijke Bibliotheek.

De wereld verandert en het Hoofd Hals Journaal verandert mee. Op uw beeldscherm leest u de eerste *online* editie. Deze keuze heeft de redactie niet op eigen initiatief gemaakt maar werd ingegeven door terugtrekken van de adverteerders voor de papieren editie. Mede omdat onze inschatting was dat het heffen van abonnementsgelden niet de juiste weg was, is voor deze variant gekozen. Maar de NWHHT bevindt zich in goed gezelschap: eind vorig jaar werd bekend gemaakt dat het Amerikaanse 'Newsweek' voortaan niet meer in druk zal verschijnen en dat de Engelse 'Guardian' en 'Observer' zullen volgen.

Uiteindelijk is de verschijningsvorm niet meer dan een middel om te communiceren. Lezers en redactie moeten zich vooral bezighouden met de inhoud. Wat die inhoud betreft is er het gebruikelijke nieuws uit de NWHHT en PWHHT, het jaarverslag, relevante samenvattingen uit de wetenschappelijke vergaderingen van de verenigingen voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie en van de NWHHT zelf. De proefschriften zullen genoemd blijven. Wat u voortaan niet meer zult aantreffen is de congresagenda; deze informatie is al in ruime mate toegankelijk via het internet. Ten slotte blijft het voor een ieder die in de centra werkzaam is mogelijk om zelf kopij aan te bieden. De redactie blijft daar laagdrempelig mee omgaan.

Op deze plaats wil ik Kenneth Kross uitdrukkelijk bedanken. Hij heeft als beheerder van de NWHHT website de taak op zich genomen zorg te dragen voor de bundeling en vormgeving van de artikelen. Gezien de dynamiek die binnen de NWHHT aanwezig is, verwacht ik dat het nieuwe Journaal net zo gelezen zal worden als de papieren versie. Gelukkig bestaat er voor degenen die last krijgen van nostalgie altijd nog de mogelijkheid deze en de volgende pagina's uit te printen.

Ludi Smeele



2. Uitreiking Erepinning

Sinds 1994 staat er al één op mijn bureau, deze wordt echt van mij.

De eerste penningen werden vervaardigd bij het 10 jarig bestaan van de NWHHT, voor prof De Jong en prof. Van Slooten. Ik ken de maakster van de penning en ik ken degene die min of meer model heeft gestaan voor het origineel. Het maakt de penning voor mij eens zo waardevol.

Er is natuurlijk al een en ander gezegd over het waarom, maar misschien is het leuk om ook mijn kant van het verhaal te horen.

Najaar 1988 kwam ik door toevallige omstandigheden als herintreedster in dienst bij het Integraal Kankercentrum Midden Nederland als secretaresse voor de tumorwerkgroepen. Maar jullie weten: toeval bestaat niet. Mijn achtergrond was medische registratie (14 jr. terug) en mijn secretariële ervaring bestond uit het notuleren van de oudercommissie vergaderingen op de lagere school van mijn kinderen.

Typen deed ik met 2 vingers en mijn man had me nog snel geleerd om in te loggen op een computer. 3 werkgroepen kreeg ik, waaronder de hoofd-halstumoren. Hun eerste vergadering viel half december, en meer om mijn secretariële gebreken wat te compenseren, heb ik in de keuken van het IKMN appelbeignets staan bakken.

Ik weet niet waar het aan heeft gelegen, maar kort daarna vroeg de voorzitter van die werkgroep, ene prof. Hordijk, of ik niet de verslagen kon uittypen van een landelijke werkgroep waarvan hij secretaris was geworden, de NWHHT. Kort daarop maakte ik kennis met de voorzitter, ene dr. Roodenburg, waarvoor ik op 2 A4-tjes een soort Nieuwsbrief maakte. In dat jaar werd er door die groep nog wat vergaderd 's avonds (daar mocht ik natuurlijk niet bij zijn) maar er stond wel altijd wat lekkers klaar. In november werd ik vervolgens meegenomen naar Maastricht om kennis te maken met de overige bestuursleden. Goedgekeurd en binnengelaten in het mannenbolwerk.

De eerste jaren ben ik met name door Jan Roodenburg en Gerrit Jan Hordijk overal mee naar toe gesleept. Tot grote ergernis van de IKMN directie die mij tegenkwam op allerlei symposia en bijeenkomsten waar ik volgens hen niets te zoeken had. Maar wel leuk en heel leerzaam.

Bovendien mocht ik in Groningen een dag meelopen en was ik in Utrecht meerdere malen welkom op de OK om o.a. een laryngectomie, halsklierresectie en commado-operatie bij te wonen.

Ik denk dat die jaren en mijn Montessori achtergrond zorgden voor een betweterig trekje dat Isaäc van der Waal onlangs, tot herkenning van menig ander, (in iets andere bewoordingen) deed verzuchten dat hij mij tijdens zijn voorzitterschap zo nu en dan graag achter het behang had geplakt.

Sinds 2001 voerde ik het secretariaat vanuit mijn eigen bureau.

Het is onmogelijk om 23 jaar hier in 5 minuten uit de doeken te doen. Volgens mij heb ik geen vergadering verstek laten gaan. Ik was gewoon vrijwel altijd overal bij of werd achteraf bijgepraat. Van de eerste 2 A-4-tjes tot het huidige Hoofd-Hals Journaal. De visitaties, de Richtlijnen. De contacten die daaruit ontstonden met de paramedici hetgeen leidde tot het oprichten van de PWHHT. Peter Lohuis die fellow was in Gent en met de Vlaamse collega's naar Rotterdam kwam om eens met het bestuur van de NWHHT van gedachten te wisselen. Dat leidde weer tot het oprichten van de VlaamseWHHT.

Daarna onze eigen onderzoeksgroep en de websites.

De uitstapjes mag ik niet vergeten zoals in 1998 met 40 NWHHT-ers in het vliegtuig naar Londen voor een gezamenlijk congres met de Britse collegae. En met zijn allen naar het eerste Europese congres in Lille in 2001.

Tijdens mijn dienstjaren heb ik 5 voorzitters en 46 bestuursleden zien voorbijkomen of juist heeeel lang blijven. En het is net als met scholieren.... ze worden steeds jonger.

Het wordt beslist de hoogste tijd dat ik mijn biesen pak.

Natuurlijk neem ik met een beetje hartepijn afscheid. Maar ik geef ook met veel plezier het stokje over. Ik heb het volste vertrouwen in Quirine om mijn wat roestig geworden systeemradertjes weer eens een beetje te oliën en hier en daar wat stof weg te blazen.

En ik hoop dat ze het met evenveel plezier zal doen als ik het al die jaren heb gedaan.

Dat bakken voor alle vergaderingen heb ik 23 jaar vol gehouden. Het typen met 2 vingers trouwens ook.

En mocht iemand zich zorgen maken over geraniums of een zwart gat....

Ik ben pas op mijn 40^e weer gaan werken. Omdat mijn man, toen wij 3 tieners hadden, vroeg ik of niet iets kon doen dat betaald werd i.p.v. al mijn onbetaalde activiteiten op school de VVV, het buurthuis e.d. In de afgelopen jaren heb ik al gemerkt dat nu ik niet langer een goedwillende, zo nu en dan wat overactieve amateur ben, maar een professional, ik zeer goed in de vrijwilligersmarkt lig. Terug naar af dus.

Ik ben inmiddels bij het Rode Kruis coördinator geworden van een tracingteam, opsporing van vermiste familieleden van vluchtelingen. Dat betekent ook spreekuur houden in asielzoekerscentra en bezoek afleggen aan mensen in detentie.

Kortom, het leven blijft nog even vol verrassingen.

Ik wil met name de voorzitters bedanken voor hun vertrouwen, Jan, Isaïc, Hans Kaanders, Bernard van der Laan en last but not least René. Juist omdat jullie zo verschillend waren en ieder zijn eigen stokpaardjes had hebben we denk ik zo veel kunnen bereiken

En natuurlijk al die bestuursleden; bedankt voor jullie samen- en medewerking. We hebben hard gewerkt maar toch ook eindeloos plezier met elkaar gehad.

En niet te vergeten de gehele achterban, jullie allemaal.

Met elkaar hebben jullie er voor mij 23 geweldige jaren van gemaakt.

Ria van Heerden



3. Onderzoeksdag NWHHT 2011

Op donderdag 13 oktober 2011 vond de plenaire NWHHT-Studie Groep (NWHHT-SG) bijeenkomst plaats in het Sanadome in Nijmegen. Zoals altijd was er een goed bezochte bijeenkomst waarbij de diverse afgeronde, lopende en voorgestelde studies werden besproken. Met name over een drietal studievoorstellen die betrekking hebben op de behandeling van het oropharynxcarcinoom werd levendig gediscussieerd. Het onderwerp is dan ook actueel en de discussie spitste zich onder meer toe op de vraag of het geïndiceerd dan wel gerechtvaardigd is de behandeling van de HPV geassocieerde oropharynxcarcinomen te deïntensiveren. Daarnaast werd een overzicht gegeven van de conclusies en aanbevelingen van de heidag van de studiegroep die eerder het jaar in Utrecht heeft plaatsgevonden. Dit verslag is ook te vinden op de NWHHT website (www.nwhht.nl). Hieronder een overzicht van de besproken studies.

Tabel 1: Huidige samenstelling Stuurgroep

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	MUMC Maastricht	KNO
Rob Baatenburg de Jong	Erasmus MC Rotterdam	KNO
Jeroen Jansen	LUMC Leiden	KNO
Max Witjes	UMCG Groningen	MKA
Roy Lalisang	MUMC Maastricht	Med Oncologie
Carla van Herpen	UMC St Radboud Nijmegen	Med Oncologie
Chris Terhaard	UMCU Utrecht	Radiotherapie



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 geacceleerde radiotherapie door middel van nicotinamide en carbogeen leidt tot een verbetering van de locoregionale tumorcontrole bij patiënten met een larynxcarcinoom.

Setting:

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

Studie-design:

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

Materialen en methoden:

Patiënten met een cT2-4 plaveiselcel carcinoom van de larynx werden gerandomiseerd tussen AR (68 Gy in 36-38 dagen) of ARCON (AR plus ademen van carbogeen en innemen van nicotinamide tabletten). Om het risico op kraakbeen necrose van de larynx te beperken werd de dosis op de primaire tumor gereduceerd tot 64 Gy in de ARCON arm. Het primaire eindpunt van de studie is lokale controle. Secundaire eindpunten zijn regionale

controle, larynx preservatie, toxiciteit, ziektevrije overleving en overleving. In een translationele studie werd pimonidazol toegediend om de oxygenatie status van de primaire tumoren te bepalen.

Resultaten:

Vanaf april 2001 tot februari 2008 werden 345 patiënten geïncludeerd in deze studie. Na een mediane follow-up periode van 44 maanden, bedraagt de lokale tumor controle op 5 jaar 78% voor AR en 79% voor ARCON ($P=.80$), corresponderende larynx preservatie cijfers bedragen 84% en 87% ($P=.48$). De 5-jaars regionale controle met ARCON (93%) is significant beter vergeleken met AR (86%, $P=.04$). Deze verbetering in regionale controle wordt gezien bij patiënten met hypoxische tumoren en niet bij patiënten met goed geoxygeneerde tumoren (100% versus 55% respectievelijk, $P=.01$). Er wordt geen verschil gezien in toxiciteit tussen AR en ARCON.

Conclusie:

Hoewel geen aantoonbaar verschil in lokale controle van lokaal gevorderde larynx carcinomen is aangetoond in deze studie, wordt toch een significant verschil in regionale controle gezien ten voordele van ARCON. Dit alles bij een zelfde toxiciteit in beide armen.

De slechte regionale controle, die wordt aangetoond bij patiënten met hypoxische tumoren, verdwijnt bij het behandelen met ARCON.



Lopende studies:

NWHHT 2008-01 A randomised study of docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) as neoadjuvant chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (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 geaccelereerde 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 geaccelereerde 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, oropharynx, larynx en hypopharynx (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 65 van de beoogde 70 patiënten geïncludeerd. Na 35 gerandomiseerde patiënten heeft er een tussentijdse toxiciteitsanalyse plaatsgevonden. Ook na 50 gerandomiseerde patiënten heeft deze plaats gevonden. De resultaten hiervan zijn nog niet bekend.



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 geïnccludeerd: 37 patiënten per arm (duur: 36 maanden). Patiënten 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. nasopharynxcarcinoom (7) voldoende nier-, lever- en beenmergfunctie.

Stand van zaken:

De TyvTax studie was aanvankelijk open in het UMCN en het NKI-AVL. Later zijn het VUMC en het UMCG aan de deelnemende centra toegevoegd en was de verwachting dat de accrual zou toenemen. Op dit moment zijn 29 van de beoogde 74 patiënten in deze studie geïnccludeerd. Gezien de lage accrual is besloten om de TyvTax studie na inclusie van 30 patiënten te sluiten. Vervolgens zal gestart worden met een analyse van de geïnccludeerde patiënten.



Kosten effectiviteit en effectiviteit van profylactische behandeling met antibiotica tijdens concomitante chemo-radiotherapie 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 benodigd.

Stand van zaken:

De studie heeft een ZonMw VEMI subsidie gekregen. De studie is op 1 december 2011 van start gegaan in het UMCN. Er wordt een oproep gedaan voor participatie van andere centra.



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 HNSCC.

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:

Subsidie van ZonMw is verkregen. Onderzoeker is aangesteld. Multicenterstudie is recent gestart.



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 nasopharynx brush (als toekomstig alternatief voor een biopsie) 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 goedkeuring en derhalve geen inclusie.



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 nasopharynx carcinoom (NPC) te gebruiken als therapeutisch doelwit. In EBV positief NPC zit het EBV "verstopt" in een latente toestand als gevolg van methylatie 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).

Setting:

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 Nasopharynxcarcinoom 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.



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

geïncubeerd. 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 2009-01 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 en type chirurgische interventies, radiologische verbetering, kwaliteit van leven en kosten-effectiviteit.

Inclusie

De belangrijkste inclusiecriteria zijn WHO performance status 0-2, laatste radiotherapie meer dan 6 maanden geleden, in opzet curatieve radiotherapie van tenminste 55 Gy waarbij het aangedane deel van de mandibula in het veld moet hebben gelegen, recidief histologisch uitgesloten m.b.v. biopt,

osteoradionecrose langer dan 3 maanden aanwezig.

In ieder arm zijn 66 patiënten nodig.

Geschatte inclusietijd 3-4 jaar.

Exclusie

De belangrijkste exclusiecriteria zijn eerdere HBOT behandeling, contra indicatie voor HBOT ter beoordeling van de artsen van het Instituut voor hyperbare geneeskunde (lvHG), bisphosphonaat behandeling in de medische voorgeschiedenis, metastasen op afstand, primaire- of recidief tumor in het aangedane gebied of maligniteiten elders

Stand van zaken

Het aantal geïncludeerde patiënten ligt momenteel sterk achter op de prognose. Veel mensen willen om uiteenlopende redenen niet meedoen met name vanwege de mogelijke tijdsinvestering die inloting in de experimentele groep met HBOT met zich meebrengt. Een aantal exclusie criteria is verwijderd waardoor er naar verwachting meer patiënten in de studie kunnen worden geïncludeerd zonder de kwaliteit van de studie te schaden

Inmiddels in aansluiting gevonden bij de DAHANCA groep in Denemarken. Deze groep doet een vergelijkbare studie en kampt met herkenbare problemen rond de inclusie van patiënten.



Eerder voorgestelde studies:

Behandeling huidtoxiciëit 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 huidtoxiciëit, 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 huidtoxiciëit 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% crème; 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 maar indien verder geen interesse tot participatie bestaat zal de studie worden ingetrokken.



**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. Secondaire eindpunten zijn interobserver overeenkomst, kwaliteit van leven, patiënten perspectief 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 orgaan sparende behandeling (van een initieel technisch resectabele tumor) worden geïncludeerd.

Stand van zaken:

ZonMw subsidie is toegekend. Inventarisatie leerde dat het beleid ten aanzien van het verrichten van (routinematig) onderzoek bij responsevaluatie bij de diverse NWHHT centra verschillend is. Dit is een potentieel

beperkende factor voor de uitvoering van dit protocol in NWHHT-verband. Mogelijk dat indien te weinig centra meedoen follow-up in plaats van onderzoek onder narcose toegestaan moet worden.



DW-MRI vs. FDG-PET voor het opsporen van recidief larynx en hypopharynxcarcinoom: kosten-effectiviteits studie (Chris Terhaard, Juliette Driessen 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/hypopharynxca na RT voor directe laryngoscopie met het nemen van bipten, 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 hypopharynxcarcinoom 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 hypopharynxcarcinoom

Stand van zaken:

In het UMCU loopt op dit moment een studie naar de diagnostische capaciteit van DW-MRI bij het opsporen van recidief hoofd-hals

tumoren na (chemo)radiatie. In deze studie includeren wij gedurende 2 jaar 75 patiënten welke op klinische gronden worden verdacht van een lokaal recidief van een oropharynx-larynx- of hypopharynxcarcinoom minder dan 3 jaar na (chemo)radiatie. Deze patiënten ondergaan naast de reguliere beeldvorming (FDG-PET) ook een DW-MRI. De referentiestandaard is de aan- of afwezigheid van een histologisch bewezen lokaal recidief na 6 maanden. De voorlopige resultaten zijn veelbelovend.

In de toekomst heeft het UMCU de intentie om in NWHHT verband een multicenter trial op te zetten betreffende opsporing recidief larynxtumoren na radiotherapie om te kijken of deze techniek ook multicenter toepasbaar is. Met oog op deze verdere ontwikkelingen is het UMCU op zoek naar centra's welke mee willen werken aan een reproduceerbaarheid studie voorafgaand aan een voorstel voor een landelijke trial. 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.



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

Doel van de studie:

Het Nationaal Programma Kankerbestrijding, de tumorspecifieke richtlijnen en de recente 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 een haalbaarheidsstudie van het OncoKompas 1.1, 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. Het voorstel is om de evaluatie van het OncoKompas te starten bij patiënten met hoofd-halskanker in samenwerking met de NWHHT.

Studie design:

Prospectief evaluatieonderzoek.

Setting:

Het OncoKompas is geënt op OncoQuest, de Lastmeter, het PreventieKompas, en de bovengenoemde richtlijnen. Er is een expertteam samengesteld met artsen, verpleegkundigen, fysiotherapeuten, een diëtist, maatschappelijk werker, psycholoog, theoloog, filosoof en leden van de Stichting Klankbord en de NSVG, de BVN en Stichting Olijf om de inhoud vast te stellen. Op het portaal kunnen patiënten in een beveiligde omgeving vragenlijsten invullen over fysieke, psychische en sociale kwaliteit van leven, levensvragen en lifestyle, waarmee automatisch en in real-time een gezondheidsprofiel wordt opgesteld. Het OncoKompas heeft generieke en tumor specifieke modules. Met behulp van onderliggende beslissingsondersteunende algoritmes worden op basis van dit individuele welzijnsprofiel automatisch adviezen gegeven en worden patiënten op het juiste pad gezet wat betreft leefstijl interventies en (paramedische) nazorg.

Inclusie:

In januari-februari 2012 zal het OncoKompas 1.0 getest worden door 10 zorgprofessionals

en 10 patiënten en zo nodig geoptimaliseerd tot OncoKompas 1.1. Vervolgens wordt gedurende 2 maanden een nulmeting uitgevoerd in de verschillende participerende centra bij in totaal 100 patiënten 3 maanden–2 jaar na in opzet curatieve behandeling van hoofd-halskanker. Daarna worden 100 andere patiënten gevraagd het OncoKompas zelfstandig te gebruiken, met terugkoppeling naar een verpleegkundige, de zorgnavigator. Primaire uitkomstmaten betreffen haalbaarheid en zorggebruik (o.a. mate van participatie, aantal verwijzingen naar en gebruik van zelfhulpprogramma's en psychosociale en paramedische zorg, patiënttevredenheid). Secundaire uitkomstmaten betreffen zelfeffectiviteit (o.a. MAC), kwaliteit van leven (o.a. EORTC QLQ-C30 en QLQ-HN35) en leefstijl (rookgewoonte, alcoholgebruik, bewegen, voeding).

Stand van zaken:

KWF Kankerbestrijding/Alpe d'HuZes, Stichting Achmea Gezondheid en de NDDO Stichting hebben subsidie toegekend voor de ontwikkeling en evaluatie van het OncoKompas. Een kwantitatief en kwalitatief behoefteonderzoek is uitgevoerd bij patiënten en een multidisciplinair zorgteam. Er is een prototype ontwikkeld en een usability test uitgevoerd. Op basis van de gegevens van die studies en in samenwerking met het expertteam is het OncoKompas verbeterd. Momenteel wordt het OncoKompas 1.0 gebouwd door het NIPED.

Vervolg:

OncoKompas 1.1 zal in dit landelijke pilot bij hoofd-halskanker patiënten geëvalueerd worden in samenwerking met de NWHHT. Op basis van de bevindingen van deze haalbaarheidsstudie zal het OncoKompas verder geoptimaliseerd worden. Na afloop van deze haalbaarheidsstudie, zal een subsidieaanvraag worden ingediend bij KWF/Alpe d'HuZes om het OncoKompas geschikt te maken voor alle vormen van kanker en een landelijk implementatieonderzoek uit te voeren.

Nieuwe voorstellen:

Radiotherapy alone versus chemoradiotherapy for advanced stage HPV-associated oropharyngeal carcinoma, a randomized phase II study. (Hans Kaanders, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie:

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met HPV geassocieerde tumoren minder agressieve behandeling nodig hebben en derhalve een minder toxische behandeling zouden kunnen krijgen. Prospective studies zijn nodig om te bepalen wat de meest geschikte behandeling voor deze ziekte entiteit is. Dit is des te belangrijker omdat in de laatste 2 decades het aandeel van HPV positieve tumoren sterk stijgt.

Primair doel is de effectiviteit van geaccelereerde radiotherapie alleen vs geaccelereerde chemoradiotherapie te bepalen in gevorderd stadium HPV/geassocieerde oropharynxcarcinomen. Primair eindpunt is locoregionale controle. Belangrijkste secundaire eindpunten zijn toxiciteit, kwaliteit van leven, overall en ziektevrije overleving

Studie design:

Randomiseerde fase II multicenter studie met stratificatie voor centrum en oropharynx subsite.

Setting:

De studie wordt vanuit het UMC St Radboud geïnitieerd en alle NWHHT centra worden uitgenodigd te participeren, ook bij het nadenken over de studie opzet.

Inclusie:

Primair, HPV positief, oropharynxcarcinoom, stadium III of IV, M0 en (functioneel) irresectabel. Leeftijd tussen 18 en 70 jaar. WHO performance status 0/2. Adequate leukocytenaantal en lever- en nierfunctie.

Stand van zaken:

Het voorstel is over de studie opzet met vertegenwoordigers van alle NWHHT centra van gedachten te wisselen en te komen tot een landelijk studie m.b.t. het HPV geassocieerde oropharynxcarcinoom.

Cisplatin or Cetuximab and conventional versus redistributed radiation for advanced head and neck cancer (ARTFORCE studie) (Coen Rasch, AvL/NKI, Amsterdam)

Doel van de studie:

Doel van de studie is te testen of radiotherapie dosisescalatie/redistributie de lokale controle verbetert en of Zr89 Cetuximab behandelingspecifieke uitkomst voorspelt.

Studie design:

4-armige gerandomiseerde studie
Alle patiënten ontvangen ZR89 Cetuximab voor chemoradiatie. Vervolgens worden patiënten gerandomiseerd in een van de 4 armen

1. Wekelijks Cisplatin + conventionele RT 70 Gy 35 fracties
2. Wekelijks Cisplatin + geredistribueerde RT 84 Gy 35 fracties
3. Wekelijks Cetuximab + conventionele RT 70 Gy 35 fracties
4. Wekelijks Cetuximab + geredistribueerde RT 84 Gy 35 fracties

Setting:

De studie is geïnitieerd vanuit AvL/NKI in samenwerking met een aantal Europese centra. Internationale multicenter studie. Er zijn 360 patiënten benodigd.

Inclusie:

Inclusie: Stadium III-IV T3-4 HNSCC
Exclusie: Niet in staat tot ondergaan van een van de behandelingsarmen; larynxcarcinoom.

Stand van zaken:

De studie is geïnitieerd door waaronder

Determination of Epidermal growth factor receptor-inhibitor (cetuximab) versus Standard Chemotherapy (cisplatin) early And Late Toxicity Events in Human Papilloma Virus-positive oropharyngeal squamous carcinoma (De-ESCALaTE study) (Hisham Mehanna, Coventry, UK)

Doel van de studie:

Onderzoeken of Cetuximab met radiotherapie t.o.v. de huidige standaard van chemoradiotherapie in HPV positieve oropharynxcarcinomen resulteert in minder morbiditeit, betere kwaliteit van leven en betere kosten-effectiviteit.

Studie design:

Gerandomiseerde klinische trial voor behandeling van HPV positief oropharynxcarcinoom met 2 armen:

1. Cetuximab met radiotherapie
2. Cisplatin en radiotherapie

Cetuximab: 400mg/m² 1 week voor start radiotherapie gevolgd door wekelijkse dosis van 250mg/m²

Cis-platin: 3 dosis van 100mg/m² op dag 1, 21 en 42 vanaf start radiotherapie

Radiotherapie: 70Gy in 35F.

Primaire uitkomst ernstige late toxiciteit.

Secundaire uitkomst acute toxiciteit, overleving, recidief, kwaliteit van leven, slikfunctie, "health economics".

Setting:

Internationale multicenter studie geïnitieerd vanuit Coventry, UK

Inclusie:

Belangrijkste inclusie criteria zijn

1. AJCC Stage III-IVa (T3N0-T4N0, en T1N1-T4N2c) oropharynxcarcinoom
2. HPV positief met c-ISH en p16 positief met immunohistochemie
3. Leeftijd 18-70

Belangrijkste exclusie criteria zijn

1. Distant metastasis, i.e. stage IVc disease
2. T1-2N0 geclassificeerd
3. HPV+ patienten die N2b, N2c of N3 geclassificeerd zijn en meer dan 10 pack years hebben omdat deze een slechtere prognose hebben dan de rest van de HPV positieve patienten (Ang, NEJM, 2010).

Stand van zaken:

Interesse in deelname wordt gepeild in diverse Europese centra.



Implementation of Gene expression profiling and sentinel node procedure in decision making on treatment of the N0 neck (Robert Takes, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie:

Recent is de NWHHT studie ter validatie van het genexpressieprofiel voor lymfkliermetastasering afgerond en de resultaten zullen worden gepubliceerd. De resultaten bevestigen de uitkomsten van de initiële studie en zijn in principe klinisch bruikbaar. De vraag is in welke vorm een eventuele implementatiestudie het best kan worden uitgevoerd.

Studie design:

Beoogde prospectieve studie in voorbereiding

Setting:

Multicenter studie in NWHHT verband

Inclusie:

Patiënten met een T1 of T2 N0 mondholtcarcinoom.

Stand van zaken:

Er zal in eerste instantie zal een besliskundig model worden gemaakt om inzichtelijk te maken welke (combinatie) van modaliteiten het best in een prospective setting kunnen worden onderzocht. Vervolgens zal een studie opzet worden gemaakt en opnieuw voorgesteld



Oratie M. van der Brekel

HOOFD-HALS ONCOLOGIE ONDER SPANNING



UNIVERSITY OF AMSTERDAM

Amsterdam Center for Language and Communication

Oratie Michiel van den Brekel
Faculteit der Geesteswetenschappen (FGW-ACLC)
Universiteit van Amsterdam

15 november 2012

Mevrouw de rector magnificus, mijnheer de decaan

Beste vrienden, familie en collegae

Patiënten met kanker in het hoofd-hals gebied gaan door een periode met enorme spanningen. Behoudens de zorg of zij het wel gaan overleven, moeten zij zich overgeven aan de behandelende artsen en verliezen de controle over een groot deel van hun handelen. Wanneer de kanker is “genezen”, rest er veelal een fors aantal functionele beperkingen en bovendien de spanning omtrent het echt genezen zijn. Een goede voorlichting door het behandelende team, ook over de te verwachten handicaps is cruciaal voor de patiënt om een goede keuze te kunnen maken tussen de mogelijke behandelingen.

In de komende vijfenveertig minute zal ik trachten u een indruk te geven over wat deze patiënten meemaken. Ook ga ik u vertellen waarom dit vak voor mij altijd een boeiend en spannend vak is geweest, wat ik tot nog toe allemaal heb gedaan en wat de mijn plannen en de uitdagingen van mijn leerstoel zijn.

Het onderzoek dat is voortgekomen uit de samenwerking van het ACLC (Amsterdam Center for Language and Communication) van de Universiteit van Amsterdam en het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis richt zich op een betere revalidatie en counseling van patiënten. Wij brengen de beperkingen op het gebied van stem, articulatie en slikken bij verschillende tumoren en verschillende behandelingen in kaart om patiënten beter voor te kunnen lichten en meer gericht te kunnen trainen. Ook werken wij mee aan het ontwikkelen van spraakherkenning software waarmee de spraakverstaanbaarheid en een veelheid aan akoestische parameters bij patiënten met afwijkende spraak automatisch kunnen worden gescoord om handicap en effect van therapie meer objectief te kunnen meten. De rol van verbaal en non-verbaal taalgebruik tussen arts en patiënt zal middels “conversation analysis” van de gesprekken in de spreekkamer verder worden uitgediept.

Onze inspanningen als team zullen de komende jaren hopelijk leiden tot verbetering van de organisatie van de zorg, en betere counseling en revalidatie van patiënten.

Om u een beeld te geven van de patiënten waarmee wij te maken hebben wil ik beginnen met een film van een patiënte, Mw B., die vorig jaar op de TV is geweest. Wij hebben uiteraard van te voren toestemming aan patiënte gevraagd haar behandeling te mogen filmen en uit te zenden. U zult zien dat zij erg gespannen is, vooral over de handicaps die zij aan haar behandeling gaat overhouden. Ze vraagt zich minder af of ze wel zal genezen.

Wij kunnen van te voren helaas niet voorspellen wie zal reageren op de bestraling en zal genezen en wie veel klachten overhoudt na en aan de behandeling. Maar het onze taak als arts om te trachten een patiënt hierover zo goed mogelijk voor te lichten om samen een goed doordachte keuze te kunnen maken. U kunt zich misschien voorstellen dat veel patiënten in deze fase eigenlijk in zo'n stress situatie zitten dat ze die keuze niet goed doordacht kunnen en willen maken en haar overlaten aan ons. Om de bias van chirurg en radiotherapeut zoveel mogelijk te beperken nemen we die beslissingen altijd in een multidisciplinaire bespreking waar alle specialismen bij aanwezig zijn.

Bij de patiënte in de film was de keuze niet erg gelukkig en u zult zien dat zij, hoewel de tumor nu al meer dan een jaar weg is, fors gehandicapt is gebleven. Achteraf hadden we misschien moeten kiezen voor bestraling i.p.v. die robot operatie, en hadden we de hals electief moeten behandelen, maar helaas kunnen wij op individueel niveau niet bepalen bij wie welke behandeling de beste is.

Een groot deel van het onderzoek dat ik heb gedaan is erop gericht om beter te kunnen bepalen welke behandeling voor een patiënt de meest optimale is. Dus te trachten de behandeling meer te individualiseren. Tijdens mijn verdere betoog zal ik af en toe terugkomen op het verhaal van Mw B. De uitdagingen in patiëntenzorg en mijn interesse in het onderzoek naar allerlei aspecten van de hoofdhals oncologie hebben ertoe geleid dat ik nu hier sta.

Onderzoek:

Mijn onderzoeksgebied is erg breed. Misschien wel te breed om nog allemaal te behappen, maar op een of andere manier komt er steeds iets bij en gaat er zelden iets af. Ik zal kort ingaan op een deel van de onderzoeksgebieden die mij de afgelopen jaren hebben bezig gehouden. Wat ik hierin ook duidelijk wil maken is dat alle projecten teamwerk zijn en mijn rol soms beperkt en soms meer intensief is geweest. Het centrale thema is eigenlijk steeds het individualiseren van diagnostiek en behandeling

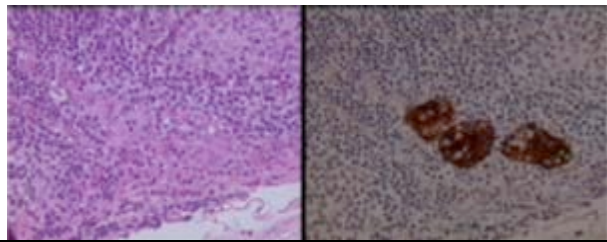
- Diagnostiek halskliermetastasen en beleid klinisch negatieve hals
- Opsporen van micrometastasen
- Muizenmodel
- Voorspellen respons radiotherapie en chemoradiatie
- Kwaliteit van leven en revalidatie

Imaging:

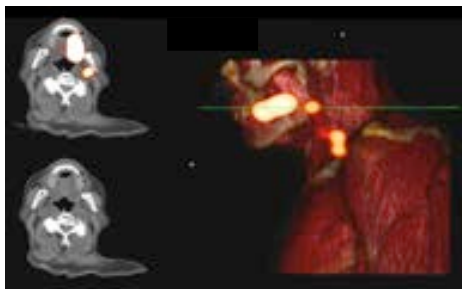
Het promotieonderzoek waaraan ik in 1989 begon heeft mijn interesse om onderzoek te doen gevormd. Ik had ik het geluk een klinisch zeer relevant onderzoek te mogen doen dat nog steeds vrij actueel is. Het betrof een KWF project geschreven door Prof Jonas Castelijns, Dr Herbert Stel en Prof Gordon Snow. Wij waren destijds een van de eersten die trachtten om middels MRI kleine metastasen in hals lymfeklieren zichtbaar te maken. Uiteindelijk bleek echter dat echografie aangevuld met gerichte aspiratie van cellen uit de lymfeklieren veel betrouwbaarder was om halskliermetastasen aan te tonen dan wel uit te sluiten. Prof. Baatenburg de Jong die nu in Rotterdam werkt had deze techniek enkele jaren daarvoor al beschreven en eigenlijk zijn mijn resultaten van 20 jaar geleden nu nog steeds geldig.

Later hebben wij getracht in een onderzoek met Ruud Brakenhoff en Eline Nieuwenhuis om met echogeïde punctie van de schildwachtklier en detectie van tumorcellen met moleculaire technieken om deze techniek verder te verbeteren. De oorzaak van de fout negatieve onderzoeken bleek echter

te berusten op de hoge incidentie van uitsluitend micrometastasen en dat is ook de oorzaak dat de sensitiviteit van alle beeldvormende technieken de afgelopen jaren niet verder is verbeterd en de ruimte voor verdere verbetering ook zeer beperkt is.

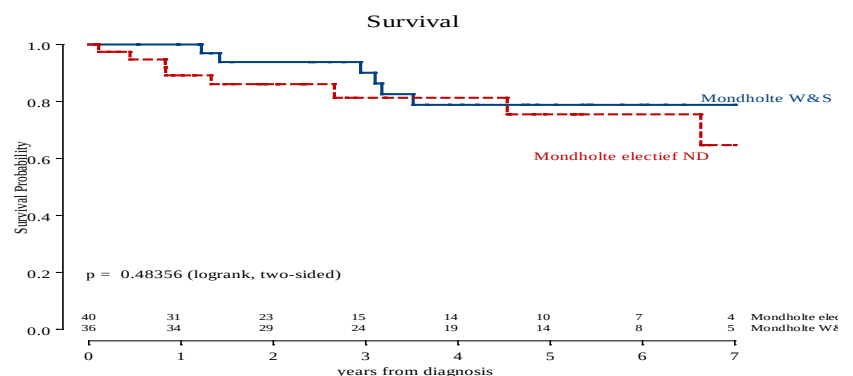


Voorbeeld micrometastase



Uit de casus van Mw B. heeft u al kunnen opmaken dat wij na al die jaren nog steeds kleine uitzaaiingen in de halsklieren missen. Op dit moment doen binnen ons instituut dr Martin Klop, dr Omgo Nieweg, dr Fijs van Leeuwen en dr Renato Valdes Olmos samen met Prof Remco de Bree uit het VUmc onderzoek om te kijken of de schildwachtprocedure, die bij melanomen en borstkanker veel wordt gebruikt, ook bij tumoren in de mond van waarde kan zijn.

Dit imaging onderzoek heeft destijds in vele landen geleid tot een verandering ten aanzien van het beleid van de klinisch negatieve hals. En hoewel wij dus nog steeds kleine metastasen missen met dit beleid, hebben we wel aan kunnen aantonen dat het voor de patiënten uiteindelijk geen verschil maakt in de prognose of wij nu wel of niet uit voorzorg de hals opereren.



In 2000 ben ik in het NKI-AvL gaan werken. Hier ben ik nog steeds betrokken bij verscheidene radiologische research projecten en binnenkort zal Wouter Lodder promoveren op een onderzoek dat door Prof Fons Balm, dr Frank Pameijer en mij werd geïnitieerd en begeleid.

Het mooie van het werken in het NKI-AvL is dat je samen kunt werken in een groep collegae en ook verpleging en andere professionals die allemaal gefascineerd bezig zijn met zowel patiëntenzorg als onderzoek.

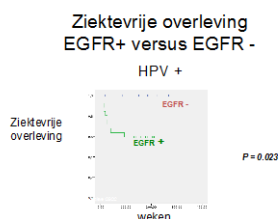


Markers:

Tot in de jaren 90 van vorige eeuw deden wij veel zeer mutilerende ingrepen voor grotere tumoren in de mond en keel. Het gevolg hiervan was dat de meeste van onze patiënten ernstig gemutileerd werden en wanneer zij genezen waren van hun kanker slechts zelden hun oude werk en sociale leven weer konden oppakken. Eind jaren 90 werd een combinatie van chemotherapie en bestraling geïntroduceerd vanuit de Verenigde Staten. In het NKI-AvL hebben dr Bing Tan, Prof Coen Rasch en dr Jan Schornagel samen met vele anderen destijds een grote landelijke studie geïnitieerd om verschillende vormen van chemoradiatie met elkaar te vergelijken. Hiermee konden ook de ver gevorderde tumoren in circa 50% genezen worden .

Sinds 2001 heb ik samen met prof Adrian Begg, prof Fons Balm, dr Conchita Vens, dr Volkert Wreesman, prof Coen Rasch en dr Frank Hoebbers in verschillende projecten uitgezocht of we konden voorspellen welke patiënten met chemoradiatie of bestraling genezen konden worden en welke patiënten een andere behandeling zouden moeten krijgen. In verschillende onderzoeken is gekeken naar mogelijk voorspellende factoren:

- Klinische factoren;
- Radiologische factoren;
- Eiwit expressie (IHC);
- Comparative Genomic Hybridization;
- Gen expressie;
- Deep sequencing;
- Micro-RNA expressie;
- Korte termijn kweken.

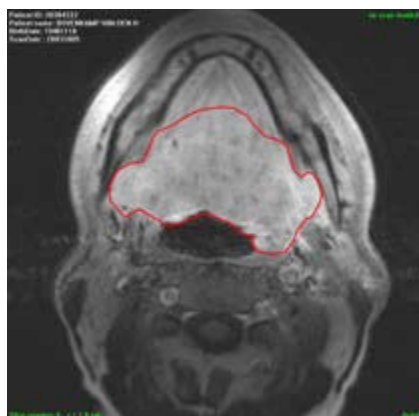


De analyses worden bij dit soort onderzoek deels gedaan door overlevingscurves te maken. In deze illustratie zie u een zogenaamde Kaplan Meier curve waarin de overleving wordt getoond van patiënten met een keeltumor die HPV gerelateerd is. Deze is afkomstig van een gezamenlijk project van Jimmy Pramana met de universiteit van Maastricht en het VUmc. Patiënten met een HPV gerelateerde tumor hebben een betere overleving. Dat is een bekende bevinding en er wordt nu steeds meer nagedacht over een alternatieve behandeling bij

deze HPV positieve tumoren. Binnenkort starten wij samen met dr Lotje Zuur, Prof. Gemma Kenter en Prof John Haanen een trial waarin wij deze patiënten ook met een therapeutisch vaccin zullen gaan behandelen.

In de grafiek ziet u dat alleen de HPV positieve patiënten die EGFR negatief zijn een goede overleving hebben. Dat is belangrijk om te weten want er wordt nagedacht om patiënten met een HPV positieve tumor minder intensief te gaan behandelen. Dat moet dan uitsluitend gedaan worden in de groep die geen EGFR overexpressie heeft uiteraard. Uiteindelijk moet dergelijk onderzoek leiden tot een meer geïndividualiseerde behandeling, maar zover is het nog niet.

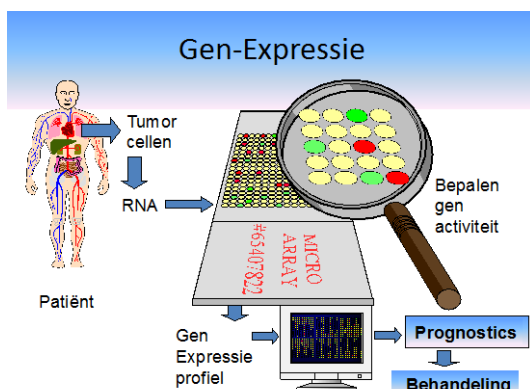
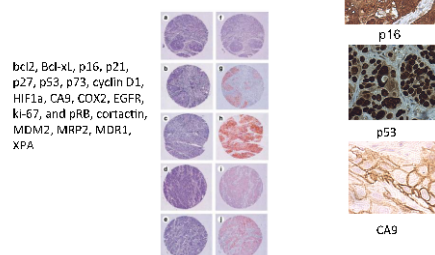
In het promotie onderzoek van Guido van den Broek, hebben we uitgezocht of er klinische, radiologische of moleculaire markers te vinden waren waarmee we konden voorspellen welke patiënten met bestraling of chemoradiatie genezen konden worden.



Dr. Guido van den Broek heeft voornamelijk gewerkt aan radiologische technieken en immunohistochemische markers om respons te voorspellen. Zijn modellen hebben aangetoond dat vooral het volume van de tumor zeer belangrijk is om de kans op genezing te voorspellen. Hoewel wij uit verscheidene onderzoeken weten dat dit echt zo is, hebben wij onze radiologische collegae nog steeds niet kunnen overtuigen om standaard een volumemeting te doen. Met het intekenen van de tumor door de radiotherapeuten is het een kleine stap om dit in de toekomst wel te gaan doen.

Later hebben wij geprobeerd om met immunohistochemie beter te voorspellen wie zal reageren op bestraling. Hoewel wij wel markers konden vinden, bleek de betrouwbaarheid ervan toch tegen te vallen. Ook is de interpretatie van immunohistochemie niet altijd eenduidig.

Immunohistochemie

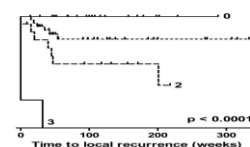


In 2004 zijn wij gestart met genexpressie onderzoek om naar een voorspellend profiel te zoeken voor radiotherapie en chemoradiatie. Hierbij wordt uit de primaire tumor RNA geïsoleerd en wordt gemeten hoeveel messenger RNA van ieder afzonderlijk gen aanwezig is. Zo kun je bepalen welke genen tot expressie komen in de tumor en dit correleren met het klinisch beloop. Inmiddels zijn er een aantal profielen geïdentificeerd die een belangrijke rol spelen bij de gevoeligheid voor radiotherapie en chemoradiatie. Jimmy Pramana zal hier binnenkort hopelijk op promoveren.

Op deze illustratie ziet weer een Kaplan Meier curve waarop te zien is dat het genexpressie profiel, samen met klinische factoren als HPV status en locatie van de tumor goed kunnen voorspellen bij wie locoregionale controle wordt verkregen. HPV negatieve tumoren en mondholte tumoren doen het slechter en ook patiënten met een zogenaamd Chung profile hebben een slechtere prognose.

Combinatie model lokale controle

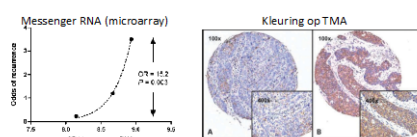
1. tumor locatie 2. Chung profiel 3. HPV status



NKI-AVL

CD44 in larynx carcinomen

- CD44 hangt samen met lokaal recidief na RT in larynx ca. patiënten
- Data van microarray gevalideerd mbv kleuring



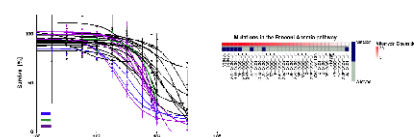
Monique de Jong heeft bij kleine larynx carcinomen in een multicenter studie ook gekeken naar genexpressieprofielen en heeft toen heel verrassend gevonden dat van de meer dan 20.000 geteste genen, vooral de expressie CD44 bepalend was voor het risico op een lokaal recidief. Zij heeft dit gevalideerd op een grotere patiëntengroep met immunohistochemie.

Op dit moment zoeken wij samen met prof

Marcel Verheij, prof Adrian Begg en Monique de Jong uit wat de rol van CD44 is voor radiosensitiviteit en welke biologische processen hierbij een rol spelen. Mogelijk is dit gen een marker voor de hoeveelheid stamcellen, maar het speelt waarschijnlijk ook een rol bij epitheliale mesenchymale transitie ofwel EMT. Ook zal Monique een micro-RNA profiel in deze tumoren gaan bepalen. Dit vervolg project zal hopelijk binnenkort starten.

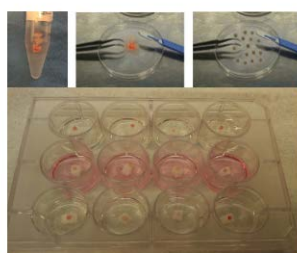
DNA reparatie defecten

- Deep sequencing
- Gevoeligheid voor PARP inhibitor
- Binnenkort start clinical trial



Sinds enkele jaren is het in het NKI mogelijk om het genoom van een tumor in zijn geheel of voor een groot deel helemaal in kaart te brengen. We noemen dat “deep sequencen”. Prof Rene Bernards heeft net vandaag een subsidie van circa 30 miljoen euro gekregen om hier verder onderzoek naar te gaan doen in een samenwerking met onder ander het UMCU (Hubrecht laboratorium). Samen met dr Volkert Wreesmann, Caroline Verhagen, prof Adrian Begg, David Vossen en Conchita Vens zijn wij daar 3 jaar geleden ingesprongen en hebben nu circa 500 genen bij 150 tumoren helemaal in kaart gebracht. Waar wij vooral naar op zoek zijn, zijn mutaties en andere fouten in de DNA reparatiegenen, zoals de Fanconi genen. Inmiddels is wel duidelijk dat ongeveer 15% van de patiënten deze afwijkingen hebben. Hierdoor kan deze groep beter behandeld worden met medicijnen die specifiek gebruik maken van deze DNA reparatie defecten, zoals PARP inhibitoren. Binnenkort zullen wij een klinische trial starten met deze nieuwe middelen en het is natuurlijk een erg mooi voorbeeld van hoe een basaal onderzoek uiteindelijk ook uitmond in een klinisch onderzoek. Laten we hopen dat we een deel van de patiënten hier beter mee kunnen helpen.

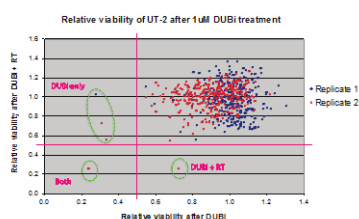
Korte termijn kweken



Hoewel er nog enkele andere research projecten lopen met het NKI is dit het laatste dat ik even kort wil bespreken. Sinds 2 jaar onderzoekt dr Lotje Zuur in het lab van prof Sjaak Neefjes en prof Huib Ova de mogelijkheid om tumor cellen korte tijd in kweek te brengen. Amy Dohmen is de onderzoekster en noemt dit project “vet cool”. Wat wij proberen is om tumoren van patiënten enkele dagen in kweek te houden en in die tijd te bepalen voor welke middelen de tumoren gevoelig zijn. Het is gebleken niet eenvoudig te zijn om tumoren korte tijd te laten groeien,

maar het lijkt erop dat wij een redelijk functionerend systeem hebben gevonden met tissue cultures.

DUB inhibitoren library



De libraries van Huib Ovaa met duizenden nieuwe mogelijke medicijnen zijn wij momenteel aan het screenen. Op dit plaatje ziet u een library van een heel nieuwe klasse middelen, de DUB inhibitoren. U kunt zien dat enkele van deze stoffen een veelbelovend effect laten zien op deze hoofd-hals cellijn. En er ook DUB inhibitoren lijken te zijn die de bestralingsgevoeligheid van een tumor doen toenemen.

Al deze onderzoeken zijn voor de hoofd-hals oncologie erg belangrijk, want wanneer wij in de toekomst over betrouwbare voorspellers van therapierespons kunnen beschikken, dan kunnen we een patiënt een veel persoonlijker behandeladvies geven dan dat wij nu kunnen. In het geval van Mw B. hadden we dan bijvoorbeeld beter onderbouwd kunnen kiezen tussen primaire bestraling dan wel chirurgie.

ACLC en revalidatie:

Mijn leerstoel betreft een heel ander onderzoeksgebied en gaat over stem en spraak stoornissen bij patiënten met hoofd-halskanker. De leerstoel komt voort uit een samenwerking tussen het Amsterdam Center for Language and Communication, het ACLC, een onderzoeksschool binnen de faculteit der Geesteswetenschappen en het NKI-AvL. Mijn voorganger Prof. Frans Hilgers heeft de weg gebaand voor deze leerstoel waarin wij ons richten op pathologische spraak en communicatie bij hoofd-hals kanker patiënten. Als arts ben ik in het Bungehuis toch een beetje een vreemde eend in de bijt, maar het combineren van de kennis van linguïsten en communicatie experts met mijn kennis op het gebied van hoofd-halskanker biedt vele mogelijkheden.

Articulatie



The University of Iowa

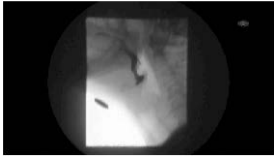
Erik Bresch, Department of Electrical Engineering, University of Southern California

De spraak kan op meerdere manieren nadelig worden beïnvloed bij patiënten met een tumor in mond en keelholte. De beheersing van de zeer fijne motoriek die nodig is om goed te articuleren komt in gevaar wanneer patiënten worden geopereerd of bestraald op keel en mondholte. In de volgende video wil ik u laten zien hoe wij met behulp van bewegingen van de tong, het verhemelte, de farynx en de lippen het basis geluid dat door de stembanden wordt geproduceerd omzetten in verstaanbare spraak. Een erg mooie MRI opname hiervan is te zien in de film van de Universiteit van Southern California.

Wij mensen zijn uniek is de beheersing van de fijne motoriek en de coördinatie van ademhaling en fonatie die nodig is om complexe spraak of gebarentaal te produceren. Wij kunnen zelfs sneller spreken dan wij kunnen luisteren.



Slikken en verslikken



Behalve voor de spraak, is de tong beweeglijkheid en een intacte farynx ook van belang voor een goede slikbeweging. In de animatie is te zien wat er precies gebeurt bij het slikken en hoe het ook mis kan gaan.

Helaas is het zo dat een deel van onze patiënten slechts een zeer beperkt dieet kan gebruiken of soms helemaal niet meer kunnen eten.

Dat is niet alleen het geval na uitgebreide operaties, maar helaas ook frequent na behandeling met chemoradiatie. Dit heeft enerzijds te maken met verlittekening en vormveranderingen na de behandeling, anderzijds ook met gevoelsuitval en beschadiging van motorische zenuwen.

Binnen onze afdeling worden verschillende projecten uitgevoerd om het slikken na behandeling te verbeteren. Dr Lisette van der Molen is vorig jaar gepromoveerd bij prof Frans Hilgers op een project waarin zij heeft aangetoond dat het nuttig is om al voor en tijdens de behandeling intensief te trainen. Op dit moment is Sophie Kraaijenga als promovendus gestart om ook weer te kijken of we de groep patiënten die niet of nauwelijks kunnen slikken, meer gericht kunnen trainen. Hiervoor wordt onder andere de therabyte omgebouwd in een device waarmee specifieke spiergroepen getraind kunnen worden. Ook gaan wij een aantal nieuwe chirurgische technieken uitproberen om de slikfunctie te verbeteren.

Dysphagie project



Negatieve Effecten CCRT



Stem voor en 6 Maanden na CCRT



Bij het slikken en spreken zijn deels dezelfde spieren en zenuwen betrokken. De bewegingen bij articulatie zijn echter veel ingewikkelder dan die bij het slikken en het geluidssignaal kan veel gedetailleerder geanalyseerd worden. Hoewel een gestoorde slikfunctie een grotere invloed heeft op de kwaliteit van leven, kan een veranderde spraak ook zeker

nadelig zijn voor het zelfbeeld en de sociale interactie. Zo kan een gestoorde articulatie ook de indruk wekken dat een patiënt dronken is of leiden tot een verminderde verstaanbaarheid. Met enkele film- en geluidsfragmenten zal ik u schetsen welke impact het spreken kan hebben op een hoofd-hals kanker patiënt.

Morbiditeit en Acceptatie
Glossectomie



Partiële Glossectomie



De afgelopen jaren zijn door dr Corina van As, dr Lisette van der Molen, dr Maya van Rossum, dr Petra Jongmans, dr Irene Jacobi in Rob van Son meerdere corpora van stemopnames van hoofd-hals kanker patiënten verzameld. De nadruk lag in eerste instantie op patiënten na een laryngectomie. Deze patiënten hebben geen stembanden meer, en mijn voorganger prof Frans Hilgers heeft veel onderzoek gedaan naar de stemvorming bij deze patiëntengroep. Meer recent zijn ook stemopnames verzameld van patiënten voor en na chemoradiatie en wij zijn begonnen om bij alle patiënten met mondholte, orofarynx en larynxtumoren de stem en spraak voor en na behandeling in kaart te brengen.

Omdat de articulatie en stemgeving vaak worden beschadigd door tumor en behandeling, en wij ons richten op een zo goed mogelijke revalidatie van deze patiëntengroep is het van groot belang om te kunnen meten of revalidatie oefeningen effectief zijn, en welke oefeningen voor welke patiënt het meest geschikt zijn. Helaas is in de logopedische literatuur nog maar weinig goed onderzoek hiernaar

gedaan en ontbreekt het vaak aan “evidence based” trainingsprogramma’s en richtlijnen. Een belangrijke oorzaak hiervoor is dat spraakverstaanbaarheid, de stem en verschillende parameters van articulatie subjectief moeilijk meetbaar zijn.

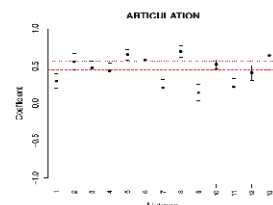
Betrouwbaarheid expert meting

- 13 logopedisten, beoordelen tekst bij 55 CCRT patiënten op 3 tijdstippen (5-7 punt likert-scale)
- Articulatie, accent, stemkwaliteit, snelheid, verstaanbaarheid, nasaliteit
- Interindividuele correlatie
 - Articulatie: 0.75
 - Stemkwaliteit: 0.66

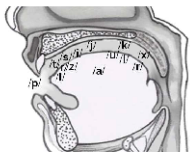
Tot op heden wordt meestal aan een panel van ervaren luisteraars gevraagd de spraak te beoordelen. Dit is enerzijds erg subjectief en omslachtig, en bovendien is de variatie in beoordelingen groot. Recent heeft Rene Clapham 13 jonge logopedisten een tekst laten beoordelen op articulatie, accent, stemkwaliteit, snelheid, nasaliteit en verstaanbaarheid. Bij de intra-individuele betrouwbaarheid bleek dat de articulatie in 87% gelijk werd gescoord. Voor stemkwaliteit was de score echter slechts 55%. Tussen de verschillende logopedisten was de correlatie iets minder en was 0,75 voor articulatie en 0,66 voor stemkwaliteit.

Hier ziet u een voorbeeld van hoe logopedisten het in meer of minder mate met elkaar eens zijn. Weergegeven is de bijdrage van de parameters articulatie op spraakverstaanbaarheid. U kunt zien dat deze per logopedist nogal verschilt. Sommigen vinden het een heel belangrijke parameter, terwijl het bij anderen nauwelijks meespeelt.

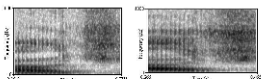
Spraakverstaanbaarheid niet altijd helder:
Invloed articulatie op verstaanbaarheid



Akoestische analyse van articulatie



- Voor en na behandeling meten van nasaliteit, verschil i-a-u, en uitspraak van 12 medeklinkers bij verschillende tumoren
- Nasaliteit nam af na behandeling tonsil-nasopharynx kanker
- Uitspraak medeklinkers werden allen negatief beïnvloed, ook na een jaar
- Akoestische analyse geeft objectieve en gedetailleerde data over de functies die worden aangetast en kan richting geven aan gerichte training
- Toekomst: automatiseren



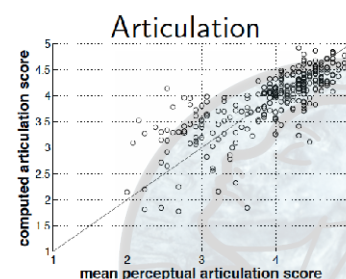
Akoestische analyse van stemopnames en spectrogrammen

door dr Irene Jacobi heeft aangetoond dat deels afhankelijk van de bestralingsvelden er stoornissen ontstaan van tong en farynxmobiliteit. Met name fricatieven, waarbij het spraakkanaal deels wordt afgesloten om een klinker uit te kunnen spreken, zoals bijvoorbeeld de klank “s” en ook plosieven waarbij het spraakkanaal helemaal wordt afgesloten, zoals bijvoorbeeld de klank “t” worden door patiënten moeilijker uitgesproken. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat de mobiliteit en kracht van de tong verminderd zijn door chemoradiatie. Deels compenseren patiënten dat met andere

klanken, maar ook blijkt dat training en voorkomen van non-use van de spieren een gunstig effect heeft.

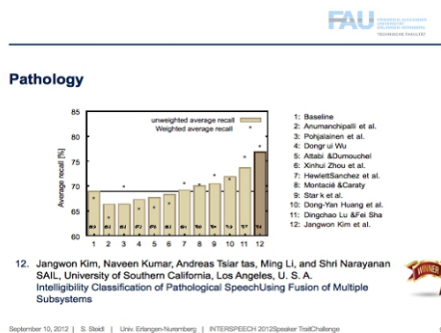
Het voordeel van deze akoestische analyses met spectrogrammen is dat er objectieve data worden verkregen die een leidraad bieden voor de therapie. We gaan proberen deze analyses in de toekomst verder te automatiseren.

Wanneer de verschillende articulatie parameters en vooral de verstaanbaarheid objectief en zonder variatie betrouwbaar door een spraak herkenning computer gemeten zouden kunnen worden, zou dat voor de dagelijkse praktijk en voor onderzoek grote voordelen opleveren. Routine objectieve analyse van multiële stem en spraak parameters wordt dan mogelijk en betaalbaar. Sinds 3 jaar zijn wij dan ook bezig om een dergelijk systeem te bouwen. Dr Rob van Son, als directe begeleider van Rene Clapham leidt dit onderzoek dat inmiddels heeft geleid tot enkele mogelijk bruikbare systemen. Spraak herkenning software is in Nederland niet aanwezig, en wij hebben het geluk een



goede samenwerking te hebben met onder andere prof Jean Pierre Martens en dr Catherine Middag van de universiteit van Gent (ELIS) en Joseph Keshet van de universiteit van Chicago. Met hen samen zijn wij momenteel bezig om spraakherkennings-software te trainen voor pathologische Nederlandse spraak. Op bovenstaande figuur ziet u de correlatie weergegeven van de gemiddelde score van de logopedisten met die van de computer voor wat betreft articulatie. U ziet dat er een heel redelijke correlatie lijkt te zijn. In de lagere scores zijn de voorspellingen moeilijker.

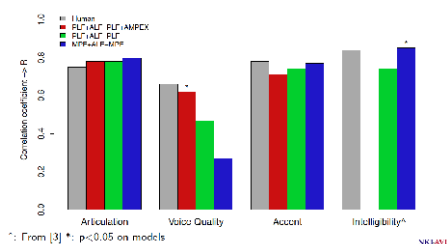
Interspeech Challenge



Recent is ons corpus van spraakopnames van Nederlandse teksten na chemoradiatie in een challenge van Interspeech beoordeeld door meer dan tien verschillende instituten in de wereld met hun eigen spraakherkennings-software en eigen algoritmen. Hieruit zijn enkele systemen naar voren gekomen die redelijk betrouwbaar de spraakverstaanbaarheid kunnen scoren. Binnenkort zal hieraan een special issue van het Computer Speech and Language gewijd worden. Momenteel trachten wij de Gentse spraakherkenner toepasbaar te maken voor het beoordelen en vervolgen van de spraakverstaanbaarheid bij patiënten tijdens en na hun behandeling.

De manier waarop een computer de stem beoordeeld is uiteraard anders dan hoe een luisteraar dat doet. Zo bleek in de challenge dat de parameters zoals bv. de "aangenaamheid" tot nog toe vrijwel niet zijn te kwantificeren. De hoop bestaat echter dat wij door training een betrouwbare beoordeling door de computer kunnen verkrijgen van zeer veel articulatieparameters die dan gericht getraind kunnen worden. Ik heb goede hoop dat dit uiteindelijk zal leiden tot een bruikbaar systeem waardoor therapeuten en patiënten gericht revalidatietrajecten kunnen volgen.

Correlatie tussen individuele luisteraar en computer en het gemiddelde van de 13 luisteraars

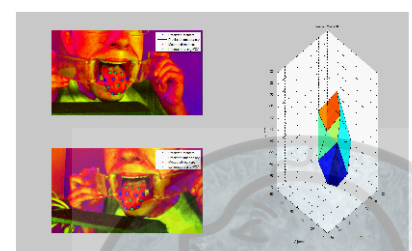


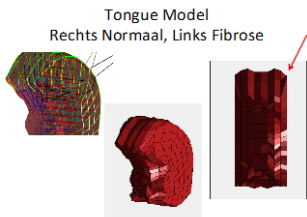
De correlatie tussen verschillende computer methoden en de logopedisten is hier in staafdiagrammen weergegeven. U ziet dat de computer het heel redelijk doet. In ieder geval vergelijkbaar met de luisteraars. Zeker voor articulatie is de computer erg goed. Voor stemkwaliteit is de computer hier veel minder omdat alleen het AMPEX systeem uit Gent naar de pitch kijkt. Voor spraakverstaanbaarheid is er een goede score. Zoals ik al zei hopen wij de komende jaren dit systeem verder te optimaliseren en geschikt te maken voor gebruik in de routine praktijk. Hiervoor is de samenwerking met Gent en Leuven verder

geïntensiveerd.

De kennis die wij nu in huis hebben op het gebied van articulatie en stemgeving bewijst ook zijn diensten bij onderzoek van prof Fons Balm, prof Ludi Smeele, en dr Rob van Son, samen met Maarten van Alphen van de Universiteit van Twente. In dit onderzoek willen wij een model maken van de mond-keelholte om uiteindelijk een operatie of bestraling modelmatig te kunnen nabootsen. In een operatie worden delen van de tong en de zenuwen verwijderd terwijl bij bestraling de beweeglijkheid verandert en dit heeft gevolgen voor de functie. Wanneer wij dit goed kunnen voorspellen en modelmatig een defect, litteken en reconstructie kunnen nabootsen biedt dit mogelijkheden om een patiënt beter voor te lichten en de optimale reconstructie te plannen.

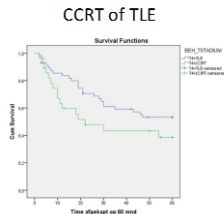
3D Modelling of Tongue





Op dit moment wordt de beweeglijkheid van de tong en lippen in kaart gebracht. De beweeglijkheid en stijfheid van de tong en ook het EMG signaal worden nu in het computermodel ingebouwd. Uiteindelijk hopen wij met dit model de gevolgen van de operatie of bestraling goed te kunnen nabootsen om zo een patiënt beter te kunnen counsellen.

Een gerelateerd onderzoeksproject wordt door Jacqueline Timmermans, samen met dr Irene Jacobi en Liset Lansaat uitgevoerd bij patiënten met vergevorderde larynx carcinomen en laryngectomie patiënten.

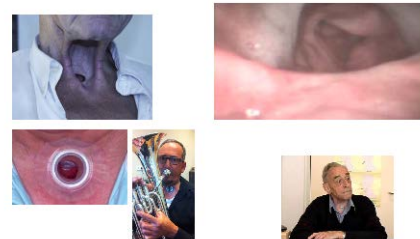


Er is op dit moment een tendens om ook patiënten met vergevorderde larynx carcinomen te behandelen met orgaan-sparende behandelingen zoals bestraling en chemoradiatie. Dit heeft uiteraard grote voordelen voor de patiënt wanneer het lukt een functionerend strottenhoofd te behouden. Tot voor kort werd er eigenlijk altijd vanuit gegaan dat we deze behandeling redelijk straffeloos konden uitvoeren omdat wanneer de tumor recidiveerde of onvoldoende in regressie ging we vrijwel altijd nog een operatie uit konden voeren. Recent is echter in een aantal publicaties

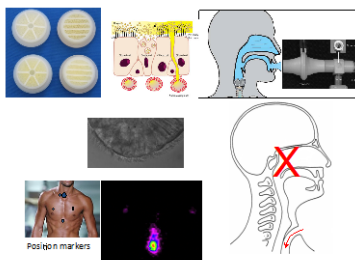
gebleken dat de afgelopen 15 jaar de overleving van patiënten met larynx kanker is afgenomen, in tegenstelling tot de meeste andere tumoren. Statistische analyse van deze patiëntengroepen heeft nu geleerd dat deze afgenomen overleving vrijwel zeker te wijten is aan het toegenomen inzetten van bestraling en chemoradiatie bij vergevorderde larynxtumoren. Dit is van de ene kant natuurlijk verontrustend, maar van de andere kant is het zo dat een individuele patiënt misschien best bereid is om een verminderde kans op genezing op de koop toe te nemen wanneer hij of zij daarmee een hogere kans heeft op behoud van een functionerende larynx. Op dit moment is het van belang meer exacte getallen en percentages voor de verschillende tumor stadia te berekenen om patiënten goed uit te kunnen leggen wat de keuzes voor hem persoonlijk inhouden.

Wanneer een laryngectomie is uitgevoerd, betekent dat zeker niet dat een patiënt niet meer kan spreken. In Nederland, waar meer dan een eeuw geleden al de slokdarm spraak voor het eerst werd beschreven door prof Burger uit Amsterdam is altijd veel onderzoek gedaan naar prothetische spraak. Bij normale spraak wordt het geluid geproduceerd door trillende stembanden, maar na een laryngectomie zijn deze verwijderd en komt het geluid tot stand door trillingen in de nieuw gevormde farynx. Het maken van die nieuwe farynx is dan ook een vorm van phonochirurgie. Veel zaken zijn nog niet voldoende uitgezocht m.b.t. tot het optimaliseren van die nieuwe farynx als geluidsbron. De optimale omtrek en manier van sluiting berusten eigenlijk niet op echte "evidence" maar veel meer op "expert opinion". Hopelijk kunnen we daar met dit onderzoek meer inzicht in krijgen.

Geluidsbron van Spraak



Er zijn de afgelopen jaren veel vorderingen gemaakt op het gebied van revalidatie na laryngectomie. De samenwerking tussen Frans Hilgers en ons hele team in het NKI-AvL en ATOS in Zweden is een goed voorbeeld van wederzijdse bevruchting tussen een klinische afdeling met veel research belangstelling en de industrie. De korte lijnen tussen industrie en onze afdeling heeft geleid tot voordelen voor beide partijen maar vooral ook tot een betere revalidatie van de patiënten.



Niet alleen op het gebied van spraakrevalidatie zijn steeds betere stemprotheses ontwikkeld, maar ook op het gebied van luchtweg revalidatie heeft het onderzoek van onze groep geleid tot de ontwikkeling van betere hulpmiddelen. Op dit moment doet Cindy van de Boer samen met dr Saar Muller, prof Klaus Zuechner, prof Frans Hilgers en prof Bert van der Baan onderzoek naar betere meetmethodes om HME filters te kunnen graderen en kijkt ook naar het effect van deze HME's op de cilia functie in de luchtpijp.

De interesse van Frans Hilgers en onze afdeling in revalidatie heeft er sinds twee jaar toe geleid dat wij als eersten in Nederland een eigen revalidatie afdeling hebben opgezet speciaal voor hoofd-halskanker patiënten. Dit in samenwerking met de Reade revalidatiekliniek in Amsterdam.

Sinds kort is Elin Derks onderzoek bij ons komen doen en ook dat vind ik weer erg spannend. Bovendien heeft zij vanuit het ACLC haar promotievoorstel zelf geschreven, iets dat ik nog niet gezien heb bij promovendi uit de geneeskunde faculteit. Zij zal ook door prof Neil Aaronson, prof Olga Fisher en dr Anne Banning begeleid worden.

In dit onderzoek willen wij middels "conversation analysis" een aantal aspecten van de arts-patiënt communicatie verder uitzoeken. Als taalwetenschapper is zij vooral geïnteresseerd in taalkundige aspecten die een rol spelen in de communicatie. Een van de zaken die wij gaan bekijken is of er een rol kan zijn voor het invullen van een vragenlijst door de patiënt, de lastmeter, om de communicatie met de arts te verbeteren. Patiënt en arts zullen hiervoor worden gefilmd tijdens het consult om verbale en non-verbale communicatie te bekijken.

Artsen hebben de neiging zaken die zij niet weten, onzeker over zijn of waaraan zij weinig kunnen doen te vermijden. Bovendien is er uiteraard sprake van een vrij expliciete rolverdeling die niet altijd positief is voor het oplossen van problemen.

(From Beach et al., 2005: 902-903)

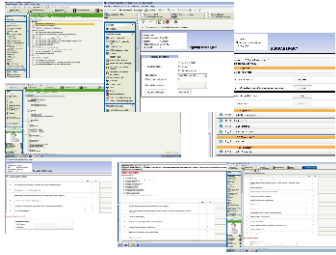
- PAT: "To your brain."
- DOC: "Then yeah. The (...) I'm sure you've done a lot of research on melanoma. [and are]"
- PAT: [Mm hm.] ((Patient smiles.))
- DOC: "aware of"
- PAT: "Where it can go."
- DOC: "Where it can go."
- PAT: "Everywhere. (0.5)"
- DOC: "h. Yes."
- PAT: (Now we have) ah a friend of mine- (...) a friend- (...) it wrapped around the stem of his brain. > Jihh [Like] oh my God I - [Mm hm.]
- DOC:

In het transcript van een gesprek tussen arts en patiënt hiernaast is te zien dat die communicatie niet altijd vlekkeloos verloopt. Het betreft een patiënt die behandeld is voor een melanoom en zoekt naar geruststelling dat ze ziektevrij is. De dokter heeft net symptomen opgenoemd om te vragen of zij daar last van heeft en noemde hierbij ook vergeetachtigheid en hoofdpijn. Patiënte is bang voor hersenmetastasen maar wordt niet echt gerustgesteld en krijgt ook geen eerlijk antwoord.

Een aantal punten vallen op. Met name dat de patiënt vertelt over een vriend met metastasen en eigenlijk wilt horen dat zij die niet heeft. De dokter is niet heel zeker van zijn zaak en wil of kan haar niet geruststellen of begrijpt alle hints niet. Je kunt nog veel meer zaken halen uit dergelijke transcripties en de filmopnamen.

Elin gaat dus binnenkort hiermee bij ons starten en ik ben erg benieuwd naar haar resultaten. Ik hoop uiteraard dat we met bruikbare resultaten komen die voor de toekomst onze communicatie kunnen verbeteren.





In het kader van deze communicatie is het elektronisch patiënten dossier helaas wel een bedreiging. Op dit plaatje staan enkele van de vele computerschermen weergegeven die wij bij een patiënt moeten invullen. Nu zijn hierbij nog niet eens anamnese, onderzoeken en aanvragen weergegeven. Ik schat dat ik per patiënt 40-60 vinkjes moet aanklikken om alles in te vullen. Een groot deel hiervan komt voort uit de behoefte de kwaliteit te verbeteren door de dokter te laten bevestigen dat zorgvuldig alles is gecontroleerd en uitgelegd. Ik moet

mij nu echter regelmatig verontschuldigen naar de patiënt toe voor het feit dat ik continu naar mijn scherm zit te kijken. Veel non-verbale communicatie gaat langs mij heen en de patiënt durft mij niet te storen met mijn registratiewerk. Ik snap uiteraard dat het EPD grote voordelen heeft, maar ik zie ook erg veel bezwaren.

Organisatie van zorg:

Onbetrouwbaarheid van Onderzoeken

	Upstaging	Technique	Echografist	Sensitiviteit (%)
Van den Brekel 1992	62 pNO 3%	additional section IHC	1	9
Nieuwenhuis 2003	23 pNO 22%	E48 Q RT-PCR	2	29
			3	45
			4	53

Table 2. Interobserver kappa values of 10 pathologists.

Pathologist	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	X	0.62	0.50	0.45	0.34	0.52	0.45	0.49	0.70	0.32
2	0.71	X	0.45	0.70	0.60	0.36	0.50	0.30	0.52	0.55
3	0.61	0.51	X	0.52	0.43	0.21	0.63	0.19	0.39	0.46
4	0.57	0.66	0.45	X	0.59	0.16	0.58	0.21	0.43	0.63
5	0.66	0.56	0.66	0.61	X	0.22	0.49	0.17	0.14	0.43
6	0.66	0.46	0.47	0.47	0.61	X	0.24	0.61	0.44	0.21
7	0.52	0.51	0.50	0.65	0.47	0.27	X	0.21	0.53	0.73
8	0.33	0.36	0.24	0.22	0.21	0.21	0.20	X	0.42	0.19
9	0.51	0.51	0.52	0.47	0.56	0.27	0.62	0.23	X	0.39
10	0.61	0.61	0.70	0.75	0.56	0.37	0.60	0.24	0.61	X

Table shows results of interobserver kappa values of 10 pathologists during the first scoring round (right upper half) and second scoring round (left lower half, italics). Only 1 kappa value reached 0.75.

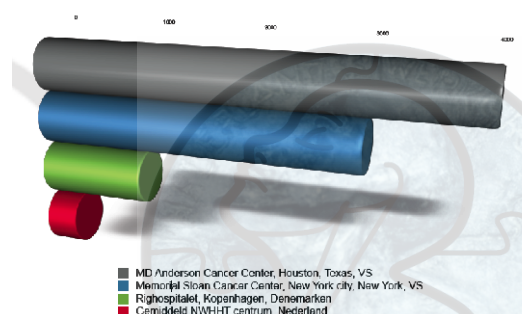
Een belangrijk aspect dat in veel van mijn klinische onderzoeken naar voren is gekomen is dat alle onderzoeken waarop wij onze besluitvorming baseren een bepaalde mate van onbetrouwbaarheid hebben. Zo is gebleken dat bijna de helft van alle kleine metastasen in de hals niet opgespoord kan worden met radiologische technieken en belangrijker: er is een groot verschil in betrouwbaarheid tussen de verschillende radiologen. Ook de betrouwbaarheid van het histopathologisch onderzoek valt tegen. Pathologen zien circa 10-20% van de micrometastasen in lymfeklieren over het hoofd.

Belangrijke criteria als kapseldoorbraak worden verschillend geïnterpreteerd. In een onderzoek waarin ik 10 pathologen 30 coupes liet beoordelen bleek dat pathologen het regelmatig met elkaar oneens zijn over dit criterium. Dit alles is van groot belang omdat wij als klinici blind varen op het rapport van de patholoog en tegenwoordig patiënten niet alleen bestralen wanneer er sprake is van kapseldoorbraak, maar bovendien chemotherapie geven tijdens de bestraling.

Het werk van radiologen en pathologen kan veel gemakkelijker gewogen en beoordeeld worden dan dat van behandeld artsen. Er zijn eigenlijk nauwelijks publicaties die verschillen in kwaliteit tussen verschillende chirurgen of radiotherapeuten aantonen. Wel is er steeds meer literatuur waarin wordt aangetoond dat er grote verschillen zijn in de behandel resultaten van verschillende klinieken. Een rode draad in deze publicaties is dat klinieken die veel patiënten met een bepaalde aandoening behandelen het over het algemeen beter doen. Oefening baart kunst blijkaar.

In Nederland heeft de hoofd-halsoncologie altijd voorop gelopen in het concentreren van zorg in enkele centra. Daardoor wordt het overgrote deel van de patiënten behandeld door specialisten die daar dagelijks mee bezig zijn, hetgeen uiteraard kwaliteit verhogend werkt. Toch zijn de Nederlandse hoofd-hals centra allemaal vrij klein in vergelijking tot de toonaangevende centra in de wereld en is onze voortrekkersrol zeker aan het afnemen.

Aantal nieuwe mucosale HNSCC



Ik ben van mening dat we moeten streven naar verdere schaalvergroting om een aantal redenen. De voornaamste reden is dat je als grote kliniek veel interessanter bent voor industriële partners en geldverstrekkers om onderzoek mee te doen. De meeste trials hebben veel patiënten nodig en die heb je nu eenmaal vooral in grote centra. Verder is het zo dat een aanzienlijk deel van patiëntengroepen bestaan uit patiënten met erg weinig voorkomende tumoren die verder geconcentreerd zouden moeten worden in enkele grotere centra voor de kwaliteit van zorg. Ik ben dan ook een groot voorstander van verdere concentratie van de hoofd-hals oncologische zorg. Op dit moment zijn wij plannen aan het maken om onze oncologische activiteiten samen te voegen met die van het UMCU in Utrecht, en ik denk dat deze fusie kansen biedt om te komen tot een centrum dat zich kan meten met de grote centra in Europa. Helaas zijn op ziekenhuis niveau de gesprekken van het NKI-AvL met het AMC en het VUmc vastgelopen. Omdat wij echter als hoofd-hals groep al jaren deel uitmaken van de KNO afdeling in het AMC en nu Prof Smeele van onze afdeling ook hoogleraar kaakchirurgie in het AMC is geworden is de kans nog steeds aanwezig dat ook de Amsterdamse hoofd-halschirurgie samen met ons tot een hechte en grotere groep samengevoegd kan worden. Het ijzer is heet, en nu bestaat de kans om een grotere speler in Europa te worden. Het is wat dat betreft dan ook een spannende tijd

Reputatiestress:



Ik heb u zojuist een overzicht gegeven van wat mij wetenschappelijk vooral heeft bezig gehouden. Hoewel prestaties uit het verleden helaas geen garanties voor de toekomst inhouden, worden hoogleraren toch benoemd op basis van die prestaties. De oude Grieken geloofden dat goede ideeën kwamen aanwaaien met de wind, waardoor degene die het idee kreeg er zelf eigenlijk niet echt verdienste voor had. Van de andere kant lag er dus ook weinig druk op die persoon om steeds met nieuwe ideeën en inzichten te komen. Dat is tegenwoordig totaal anders. Door het jaarlijks meten van de wetenschappelijke output van hoogleraren en hieraan

eer en financiële middelen te koppelen ligt er een grote druk om goed te presteren en zo hoog mogelijk in de wetenschappelijke "ranking" te komen. Dit wordt wel reputatiestress genoemd. Hoewel enige druk nooit kwaad kan, en prestaties beloond moeten worden is het probleem dat voornamelijk wordt gekeken naar eerste en laatste auteurschappen bij wetenschappelijke artikelen en aantallen afgeleverde promovendi. Dit is eigenlijk niet logisch omdat vrijwel alle medische onderzoeken gedaan worden door groepen van personen en samenwerkende klinieken. Deze druk en beloningsstructuur leidt helaas soms tot oneigenlijke praktijken. De gevallen van echte fraude zijn jullie allemaal bekend uit de recente landelijke geschiedenis. Op kleinere schaal corrupteert het echter ook de auteursvolgorde en het promotorschap. Verkeerde argumenten spelen hierin helaas een toenemende rol.

Ik ben blij dat ik in het NKI-AvL die druk om te publiceren tot nog toe niet echt voel en hoop dat ik ook in het ACLC voor mijn plezier en uit nieuwsgierigheid onderzoek kan doen en begeleiden zonder dat dit continu gemeten en beoordeeld wordt.



Dankwoord:

Mijn dank gaat allereerst uit naar het College van bestuur van de Universiteit van Amsterdam, het Bestuur van de faculteit Geesteswetenschappen en dan met name de decaan. Ook het bestuur van het ACLC ben ik dankbaar.

In mijn betoog heb ik de namen genoemd van een groot deel van de mensen waarmee ik heb samengewerkt. Die ga ik dus niet allemaal nogmaals bedanken. Ik ga dit dankwoord dus niet te lang maken. Hopelijk stoot ik niet teveel mensen hierdoor tegen de borst.

Sinds mijn komst naar het AvL heeft Frans Hilgers mij steeds nauw betrokken bij het onderzoek dat hij leidde. Hij had de Provox stemprotheses ontwikkeld in de jaren 80 en vele andere producten om het leven van laryngectomie patiënten te veraangename. Hij combineert een focus op revalidatie en kwaliteit van leven met een tomeloze energie om onderzoek te doen en die kennis uit te dragen. Mijn betrokkenheid bij dit onderzoek heeft uiteindelijk geleid tot de overname van de leerstoel "oncologie gerelateerd stem en spraakstoornissen". Mijn dank daarvoor.

Met Fons Balm heb ik in vele klinische en translationele projecten samengewerkt. Helaas kon hij niet hier aanwezig zijn, maar zijn doorzettingsvermogen en inventiviteit om steeds weer nieuwe onderzoeken te bedenken en te begeleiden zijn ook medebepalend geweest voor mijn carrière.

Mijn directe collega's uit het AvL: Lotje Zuur, Bing Tan, Martin Klop, Peter Lohuis en Baris Karakullukcu ben ik erg dankbaar voor al hun inzet waardoor ik ook regelmatig tijd heb om zaken te doen buiten de patiëntenzorg. Betere collega's kan ik mij niet wensen. Met name wil ik bedanken Ludi Smeele die over een maand hier zal staan en met wie ik al bijna 25 jaar samenwerk en die ook al jaren een goede vriend is.

In het Lab wil ik noemen Adrian Begg en Conchita Vens met wie ik met veel plezier steeds heb samengewerkt. Dankzij jullie begeleiding in het lab hebben we al een heel aantal promovendi kunnen begeleiden. Ik hoop dat ook de samenwerking met Sjaak neefjes en Huib Ovaa zal uitgroeien tot een groot succes.

De directie van het NKI AVL bedank ik voor hun vertrouwen in mij en voor de kansen die ze mij gegeven hebben.

Zonder Rob van Son, Irene Jacobi en Lisette van der Molen zou ik al dat onderzoek met het ACLC niet kunnen doen. Veel dank.

Ook de andere collega's en leden van de werkgroep wil ik bedanken, met name Jan Paul de Boer, Margot Tesselaar, Olga Hamming, Arash Navran en Judi van Diessen, veel dank voor de samenwerking, zowel voor wat betreft patiëntenzorg als op het gebied van onderzoek. Ook de overige radiotherapeuten, chirurgen, internisten, radiologen, pathologen, fysici en alle collega's uit het NKI-AvL veel dank.

Alle leden in het revalidatie team, de OK-, poli- en afdelingsmedewerkers: heel veel dank.

Alle studenten en artsen die onderzoek voor mij hebben gedaan veel dank voor al jullie werk en goede ideeën.

Marion en ook Henny, zonder jullie ston zou het runnen van de afdeling helemaal niet mogelijk zijn



Hoewel de samenwerking met het AMC onder druk staat, en ik hoop dat dit een tijdelijke zaak is, toch ook veel dank voor de collega KNO artsen, radiotherapie, plastische chirurgie en kinderoncologie voor de plezierige samenwerking in het AMORE team.

The sponsors of our department I thank a lot. ATOS medical is a long lasting sponsor. The KWF, Strating, Verwelius, stichting de hoop, Brunel, NWO, ZonMW en vele andere gulle gevers bedank ik hartelijk.

Mijn ouders wil ik bedanken voor het alle goeds wat ze voor mij hebben gedaan. Ik ben blij dat jullie hier beiden nu aanwezig kunnen zijn.

Mijn gezin en ook mijn ex vrouw wil ik bedanken voor alle steun al die jaren. Mijn drukke baan is niet altijd gemakkelijk geweest voor het gezin.

Mijn oudste dochter Nathalie kon hier niet zijn, maar Evelien en Liselotte ik ben trots op jullie alle drie om wie jullie zijn.

Last but not least ben ik erg blij en gelukkig met Karen, mijn partner. Wat goed dat wij elkaar tegen kwamen.

Ik heb gezegd.



4. Verslag huishoudelijke vergadering 2011



Verslag van de huishoudelijke vergadering van
de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren gehouden op
13 oktober 2011 te Nijmegen

Aanwezige bestuursleden:

C.R. Leemans (voorzitter), mw. C.M. van Herpen, A.P.M. Langeveld, L.E. Smeele, mw. M.S.C. van Heerden (verslag)

1. Opening

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

2. Verslag van de huishoudelijke vergadering 2010

Het verslag wordt zonder op- of aanmerkingen geaccordeerd.

3. Mededelingen

Bestuurswisseling

De heer Leemans heeft er twee termijnen in het Dagelijks Bestuur op zitten, waarvan 5 jaar als voorzitter en treedt af.

Per 1 januari 2012 zal de heer Smeele hem opvolgen.

De vacature in het D.B. zal worden ingevuld door de heer Merkx, kaakchirurg in Nijmegen.

De heer Leemans geeft een overzicht van 5 jaar voorzitterschap; deze is als bijlage toegevoegd.

Secretariaatswisseling

Per 1 januari 2012 verlaat Ria van Heerden na 23 jaar de NWHHT in verband met haar pensionering eerder dit jaar.

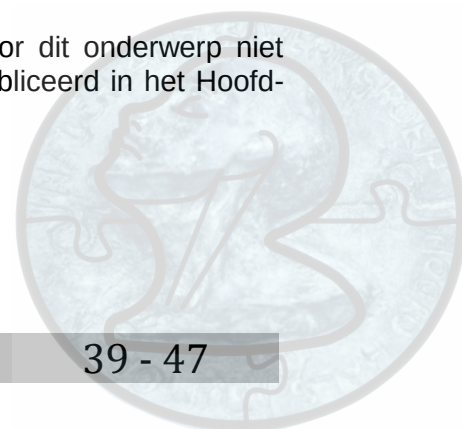
Zij zal worden opgevolgd door Quirine van der Kuip.

Structureel overleg met de patiëntenverenigingen

In 2011 werden de gesprekken met de patiëntenverenigingen voortgezet. Ook de PWHHT is bij dit overleg vertegenwoordigd.

4. Jaarverslag 2010

De heer Van den Ende is onverwacht niet aanwezig waardoor dit onderwerp niet verder wordt toegelicht. Het jaarverslag 2010 zal worden gepubliceerd in het Hoofd-Hals Journaal van oktober.



5. Financieel verslag 2010

De heer Langeveld, penningmeester, presenteert het financiële verslag. Er is over 2010 een klein batig saldo maar er staat nog een werkgroep 'in het krijt'. Al met al lijkt het niet noodzakelijk om tot contributieverhoging over te gaan. Het jaarverslag wordt goedgekeurd.

6. Gesprekken met DSCA, IKNL en ZN

De heer Smeele deelt mede dat de NWHHT in de zomer heeft gesproken met de DSCA (Dutch Surgical Colorectal Audit). Sinds enige jaren registreren de algemeen chirurgen daar hun resultaten. De DSCA is een onderdeel van de DICA (Dutch Institute for Clinical Auditing) dat in de toekomst gaat samenwerken met het IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland). Zij zijn bereid de NWHHT te helpen met het opzetten van een eigen audit. Het NWHHT bestuur heeft ZN om financiering gevraagd. De komende maanden zal er in een kleine commissie een dataset worden samengesteld. Volgend jaar zal dit voorstel aan alle werkgroepen worden voorgelegd. *De heer Rasch* informeert naar de inbreng van ZN. Ook andere ziektekosten-verzekeringen bijv. Achmea willen zich onderscheiden in kwaliteit en hebben daar geld voor over.

De heer Marres informeert of er ook een rol is weggelegd voor de patiëntenverenigingen. Geantwoord wordt dat de patiëntenverenigingen er bij zullen worden betrokken zodra er outcome parameters zijn.

Mevrouw Verhoef deelt mede dat de longartsen bij DICA registreren en dat daar een behoorlijk prijskaartje aan hangt.

Tevens waarschuwt zij dat bij Achmea de data herleidbaar zijn op ziekenhuis en zelfs op dokter. Daar zou dus goed over moeten worden nagedacht.

De heer Van Es stelt voor om te proberen de financiering van de wetenschappelijke verenigingen te krijgen. Die hebben daar beslist ook geld voor over en zijn onafhankelijk.

7. NWHHT-SG

De heer Takes, voorzitter van de StudieGroep van de NWHHT deelt mede dat er in september in Groningen een succesvolle 2^e bijeenkomst voor jonge onderzoekers heeft plaatsgevonden.

En deze 13^e oktober heeft de StudieGroep laten zien dat onderzoek nog volop in de belangstelling staat.

In het voorjaar werd door de Stuurgroep een heidag gehouden met als doel:

- o Evalueren van de voortgang van onderzoeksprotocollen die binnen NWHHT verband zijn geaccordeerd en uitgevoerd.
- o Benoemen van elementen die bijdragen tot succes dan wel leiden tot vastlopen van een studieprotocol en voorstellen formuleren voor verbetering van toekomstige studies.
- o Evalueren functioneren Research StuurGroep (RSG). Visie op de rol van de RSG voor de komende 5 jaar.

8. Richtlijn Commissie

De heer Smeele deelt mede dat er bij de SKMS een verzoek is ingediend voor de revisie van de richtlijn van mondholte- orofarynxcarcinoom en het ontwikkelen van een richtlijn voor neus- en neusbijholtetumoren en speekselkliertumoren. Hij hoopt daar volgend jaar mee te kunnen beginnen.

Voorts heeft een werkgroep, gecoördineerd door de pathologen, een richtlijn opgesteld voor de onbekende primaire tumor. De heren Van Es, Terhaard en Marres

waren hier vanuit de NWHHT bij betrokken. Deze richtlijn ligt nu ter accordering bij de wetenschappelijke verenigingen.

Het staat als een file op internet en het blijkt lastig om daar het hoofd-hals gedeelte uit te halen. Afgesproken is dat de heer Roodenburg en de heer Smeele de commentaren van NVMKA en NWHHT zullen bundelen.

De heer Merkx stelt dat er nauwelijks iets is veranderd aan hoe je om moet gaan met een zwelling in de hals, vergeleken met de eerdere richtlijn. De heer Marres stelt dat dit geen richtlijn was maar een consensus bijeenkomst over de diagnostiek. En zeker niet zoals nu evidence based. Wat de therapie betreft zijn er wel degelijk wijzigingen.

De heer van Es geeft aan dat het format werd opgelegd door de pathologen. De NWHHT heeft mede uit financiële overwegingen mee gedaan. Hij stelt voor om eerst de afronding van deze richtlijn af te wachten en dan te bepalen welke onderdelen gebruikt kunnen worden voor de hoofd-halsoncologie en wat er met een klier in de hals moet gebeuren.

9. Website

Mevrouw Van Heerden deelt mede dat de website van de NWHHT onverwacht hoge bezoekersaantallen trekt. In september 2011 waren er 2.892 unieke bezoekers. Oktober telt tot nu toe ruim 100 bezoekers per dag. Het merendeel van deze bezoekers komt er via zoekmachines (met name Google) en er wordt vooral gezocht op de trefwoorden 'lymfeklieren' en 'klieren in de hals'.

De meest bezochte pagina's zijn die van de algemene aspecten met daarin de diverse lokalisaties. Zij voegt daar aan toe dat deze teksten door prof. Vermey werden aangeleverd voor de eerste website in 2004 en dat het boek waaruit deze afkomstig zijn, inmiddels is herzien. Een up-date voor deze zo vaak geraadpleegde pagina's lijkt dus noodzakelijk.

Voorts staat er sinds kort ook een logo op de homepage met de tekst:

"This site complies with the [HONcode standard for trustworthy health information: verify here.](#)"

HON staat voor Health On the Net en deze organisatie heeft als eerste een gedragscode uitgevaardigd voor medische sites. Zij hebben de website inmiddels toegevoegd als HON gecertificeerde site (gratis), een verzamelpunt voor betrouwbare en geloofwaardige websites op het internationaal medisch web.

Er zijn momenteel 7.400 sites gecertificeerd in 118 landen, in 35 talen.

10. Wetenschappelijke vergadering 2012

In 2012 zal de werkgroep van het ErasmusMC aan de beurt zijn om de wetenschappelijke vergadering te organiseren. De heer Baatenburg de Jong geeft aan dat zij zich al aan het prepareren zijn.

11. Wat verder ter tafel komt/ Rondvraag

De heer Terhaard bericht dat de NVRO bezig is een landelijk, platform voor hoofd-halstumoren op te richten.

De heer Merkx informeert wie daar lid van kunnen worden en vervolgens, op het antwoord "in ieder geval de radiotherapeuten" of deze dan in ieder geval aan een HHOC verbonden moeten zijn.

De heer Terhaard deelt mede dat dit niet het geval is. Alle RT-afdelingen zijn aangeschreven met het verzoek een vertegenwoordiger aan te leveren voor dit platform.

De heer Uppelschoten deelt mede dat men in Alkmaar van Achmea een formeel verzoek heeft gekregen om het rapport van de NWHHT-visitatie van september jl. aan te leveren. Hij heeft daarop geantwoord dat dit een intern rapport is.

Een verzekeraar heeft naast kwaliteit ook andere oogmerken. Het zou voldoende moeten zijn als de NWHHT aangeeft dat een centrum erkend is als preferred partner.

De heer Roodenburg informeert of Achmea het wel bij de NWHHT kan opvragen?

Het is een verslag waar ook interne gesprekken in staan. Daar moet je voorzichtig mee zijn.

De heer Leemans stelt voor dit aan een jurist te vragen.

De heer Roodenburg wil van de gelegenheid gebruik maken om zijn waardering uit te spreken over het voorzitterschap van de heer Leemans.

Voorts is hij namens de NVMKA met de heer Lubsen namens de KNO aan het kijken in hoeverre de oncologie opleidingen op elkaar kunnen worden afgestemd en gemoderniseerd. Er ligt een concept dat nu bij de beide verenigingen getoetst wordt.

12. Uitreiking van de erepenning

Aan het eind van deze vergadering deelt de heer Leemans mede dat hij namens het bestuur van de NWHHT een erepenning wil uitreiken aan Ria van Heerden nu zij in verband met haar pensionering na 23 jaar de NWHHT verlaat.

Sluiting

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

02/11/11/rvh/NWHHT/huishoudelijke vergadering 2011



5. Symposium PWHHT

Het is alweer een tijd geleden dat het PWHHT congres “blik op de toekomst” plaatsvond. Herinneren doen we het nog goed en niet alleen door de “spoorperikelen “

Het was een goed bezochte, enerverende dag met veel interessante presentaties.

Ondanks het feit dat er een aantal mensen eerder weg gingen, (in de hoop wel een rijdende trein te treffen) bleef de zaal ook voor de laatste twee presentaties goed gevuld.

Uit de evaluatie bleek dat in het algemeen men het een leuk en leerzaam congres vond, en met name de presentaties over de rol van virussen bij kanker, “Translationele radiotherapie” en de “Kwetsbare Ouderen” veel indruk hebben gemaakt.

Al met al kunnen wij als bestuur van de PWHHT op een geslaagde dag terug kijken.

Naar verluidt is iedereen uiteindelijk toch huiswaarts geraakt....

Namens de PWHHT,

Marianne Arts,
Voorzitter



6. Voorjaarsvergaderingen KNO en NVMA

26. Maxime mondopening bij patiënten behandeld voor Mondkanker: Een eenjarig prospectieve studie

J.G.H. WETZELS¹, M.A.W. MERKX¹, R. KOOLE², C.M. SPEKSNIJDER^{1,2}

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

²Zorgeneheid Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Inleiding

Patiënten met mondkanker kunnen een beperkte mondopening (trismus) ontwikkelen door de oncologische behandeling. Dit kan leiden tot afgenomen kwaliteit van leven.

Materiaal en methode

In deze prospectieve studie werd maximale mondopening bestudeerd en werden risicofactoren voor trismus onderzocht. Maximale mondopening werd bij 145 patiënten gemeten kort voor de behandeling en vier tot zes weken, zes maanden en twaalf maanden na de behandeling. Dit werd geanalyseerd met 'linear mixed-effects models'. Logistische regressie werd gebruikt om de kans op trismus na twaalf maanden te bepalen op basis van klinische gegevens voorafgaand aan de behandeling.

Resultaten

Patiënten die alleen chirurgie ontvingen, lieten een significant herstel zien zes maanden na de behandeling en een stabilisatie na twaalf maanden. Patiënten die primaire of postoperatieve radiotherapie ontvingen, lieten geen significant

herstel zien na zes en twaalf maanden. Daarnaast hadden tumorlocatie, tumorstadium en alcoholgebruik ook een significant onafhankelijk effect op de maximale mondopening. Wanneer trismus twaalf maanden na de behandeling aanwezig was, was deze het sterkst geassocieerd met de maximale mondopening voor de oncologische behandeling (odds ratio [OR], 0.869 per mm), postoperatieve radiotherapie (OR, 18.912), mandibulaire (OR, 7.844), maxillaire tumorbetrokkenheid (OR 7.771) en primaire radiotherapie (OR 4.680). Dit model was sterk significant ($p < .000$) en voorspelde trismus in onze studiegroep met 87% sensitiviteit en 89% specificiteit.

Conclusie

Uit deze studie blijkt dat bij mondkanker zowel primaire als postoperatieve radiotherapie en maxillaire of mandibulaire tumorbetrokkenheid de grootste risicofactoren voor het afnemen van de maximale mondopening zijn en daarmee de kans op trismus verhogen.



28. De cN0 Hals: Behandelen of niet behandelen? Diagnostisch algoritme met 'Gene-Expression profiling' en schildwachtlierprocedure doorbreekt cycliciteit

F.K.J. LEUSINK¹, R.J.J. VAN ES², R. DE BREE³, R.J. BAATENBURG DE JONG⁴, S.R. VAN HOOFF⁵, F.C.P. HOLSTEGE⁶, P.J. SLOOTWEG⁷, R.H. BRAKENHOFF⁸, R.P. TAKES⁹

Afdelingen Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie^{1,2}, Molecular Cancer Research^{5,6}, Keel-, Neus- en Oorheelkunde^{3,4,8,9} en Pathologie⁷, Universitair Medisch Centrum, Utrecht^{1,2,5,6}, VU medisch centrum, Amsterdam^{3,8}, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam⁴, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen^{7,9}

Inleiding:

De afgelopen twintig jaar is nauwelijks vooruitgang geboekt in detectie van kleine carcinoommetastasen in de cN0-hals. In ca. 30% bestaan occulte metastasen, die klinisch manifest worden indien de hals onbehandeld blijft. De steeds terugkerende vraag is: "Behandelen of niet behandelen?". "Een selectieve halsklierdissectie of follow-up met echografie?" Beide opties geven geen voldoening en resulteren in over- of onderbehandeling.

In deze analyse worden diverse aspecten besproken van de twee meest belovende nieuwe detectietechnieken: gene-expression profiling (GEP) en de schildwachtlierprocedure (SWKp). Een nieuw diagnostisch algoritme wordt voorgesteld, waarin beide modaliteiten zijn geïntegreerd, om behandeling van patiënten met een cN0-hals te optimaliseren.

Materiaal en methode:

Middels Pubmed werden alle studies over de diagnostiek van lymfkliermetastasen van het mondholte plaveiselcel carcinoom (in Engelse literatuur) van 2000 tot juni 2012 geanalyseerd.

Resultaten:

Met een nieuw diagnostische algoritme, waarin GEP en een eventuele SWKp geïntegreerd zijn, kan overbehandeling gereduceerd worden van 70%

naar 0% en wordt een onderbehandeling van 6% acceptabel geacht. Na halsconversie is bij deze 6% achteraf alsnog een behandeling van de hals nodig.

Conclusie:

Dit nieuwe diagnostische algoritme waarin GEP en de SWKp worden toegevoegd aan de huidige diagnostiek, kan leiden tot een reductie van het aantal occulte lymfkliermetastasen. Gezien de negatief voorspellende waarden van deze technieken kan dit aantal zodanig gereduceerd worden dat enkel follow-up middels echografie van de hals een acceptabele strategie zal zijn voor patiënten met een cT1-2N0 mondholte plaveiselcarcinoom.

Referenties:

Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N, et al. An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2005; **37**: 182-86
Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 2459-64
Leusink FK, van Hooft SR, Roepman P, et al. Validation of a gene expression signature for assessment of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; in press



29. Behandeling van het keratoacanthoom met intralesionaal methotrexaat

J.G.A.M. DE VISSCHER¹, R. BLANKEN², E.H. VAN DER MEIJ¹

¹Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Medisch Centrum, Leeuwarden

²Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum, Leeuwarden

Inleiding:

Het keratoacanthoom (KA) wordt beschouwd als een variant van een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Klinisch en histologisch is het onderscheid tussen een KA en een invasief groeiend PCC bijzonder moeilijk. Behandeling is daarom noodzakelijk. De voorkeursbehandeling is excisie maar de grootte en/of lokalisatie van de tumor kan leiden tot ongewenste morbiditeit en een cosmetisch onaantrekkelijk resultaat.

Materiaal en methode:

Bij zestien patiënten werd een voor KA verdachte afwijking behandeld met intralesionale toediening van methotrexaat.

Resultaten:

Bij veertien patiënten was er na gemiddeld vier weken een volledige remissie van de afwijking na een- of tweemaal injectie met MTX. Twee patiënten reageerden onvoldoende op

behandeling; de afwijking verdween slechts gedeeltelijk. Er vond excisie plaats waarbij het bleek te gaan om een PCC.

Conclusie

Bij verdenking op een KA is intralesionale toediening van MTX een eenvoudige behandeling en een uitstekend alternatief voor chirurgische verwijdering. Nauwgezette follow-up is noodzakelijk.

Referenties:

Annest NM, VanBeek MJ, Arpey C, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2007;56:989-93

Blanken R, Visscher JGAM de. Behandeling van het keratoacanthoom met intralesionaal methotrexaat. Ned Tijdschr Oncol 2010;7:168-73



7. Proefschriften

22.06.2012: **Frank Datema** promoveerde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op zijn proefschrift "Survival prediction in head and neck cancer - impact of tumor and patient specific characteristics".

14.05.2012: **Bart Wensing** promoveerde aan de Radboud Universiteit Nijmegen op zijn [proefschrift](#): "The Clinically Negative Neck in Oral Squamous Cell Carcinoma. An update on pre-operative imaging and follow-up".

