

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep

Hoofd-Hals Tumoren

In dit nummer:

1st IA00-congres ■

5^e NWHHT-SG bijeenkomst ■

FAP-neusreconstructie ■

Hogere effectiviteit door Targeted Therapy

- Hoofd-halskanker: toename mediane overleving* met 20 maanden naar 49 maanden¹
- Gemetastaseerd colorectalkanker: hoge overall respons rate[†] 20-27% in combinatie met irinotecan^{2,3,4}

Goed en hanteerbaar tolerantieprofiel

- Geen toename van de door chemo- of radiotherapie geïnduceerde toxiciteit^{1,2}



Erbixux[®]
op lijst dure
geneesmiddelen bij
hoofd-halskanker⁵

* In combinatie met radiotherapie

† Na voorbehandeling met irinotecan

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*



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

Hoofredacteur

Dr. L.E. Smeele, kaakchirurg

Eindredacteur

Dr. P.P. Knecht, kno-arts

Redactieleden

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

Prof dr. P.C. Levendag, radiotherapeut

Mw. H. Moes, logopedist

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

Dr. C.R.N. Rasch, radiotherapeut

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

Prof dr. Th. Wobbles, chirurg

Secretariaat

M.S.C. van Heerden-van Putten

Postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein

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

E-mail: vanheerden@planet.nl

Internet: www.NWHHT.nl

Bladmanagement

Kloosterhof Acquisitie Services,

Napoleonsweg 128a, 6086 AJ Neer

De heer H.G.P. Vullers

E-mail: info@kloosterhof.nl

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

Internet: www.kloosterhof.nl

Auteursrecht en aansprakelijkheid

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

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

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

ISSN-nr. 1571-6201 ■

Redactioneel

De ministerraad heeft in juni 2007 besloten dat de horeca per 1 juli 2008 rookvrij zal zijn. Met de ondernemers in deze bedrijfstak was eerder een stappenplan overeengekomen, waarbij gedurende een aantal jaren - tot 2011 - het roken stapsgewijs zou worden verminderd. Krokodillentranen bij de laatste partij uiteraard. De eet- en drinkindustrie is trouwens verenigd in een gezelschap onder de naam Koninklijke Horeca Nederland; iets om minzaam aan te denken als u door een getatoeëerde engerd met schort om wordt afgebet op een terras in de hoofdstad. De KHN vreest een omzetsdaling. Ten onrechte zo zal blijken omdat Canada, Ierland, Italië, Noorwegen, Zweden, Nieuw-Zeeland en België ons voorgingen en inmiddels duidelijk is geworden dat van afname van belangstelling voor deze bedrijfstak geen sprake is.

Onze overheid moet in consensusland ook hier weer tegenstrijdige principes huldigen. Zo is op last van de Europese Unie de minimumaccijns op sigaretten vastgesteld op 57% (een pakje van 20 stuks kost 4,11 Euro, merendeels bestaande uit accijns). Het is bekend dat een hoge prijs van sigaretten het roken doet afnemen, speciaal bij jongeren, maar niettemin wordt er aan deze accijns goed verdiend. Goed verdiend wordt er ook in de havens van Amsterdam, Rotterdam en Antwerpen waar tabak en kant en klare sigaretten worden ingevoerd voor een expanderende Europese markt. Ondanks de bovenbeschreven beperkingen stabiliseert het roken in West Europa, maar neemt het sterk toe in Oost Europa. Voor degenen onder ons die denken dat een strengere overheid en congresserende oncologen hier veel aan kunnen doen: in november 2007 congresseert de tabaksindustrie in Parijs; er worden 8000 deelnemers uit de hele wereld verwacht (inschrijfkosten \$ 20!) die gaan luisteren naar het laatste nieuws over filters, toevoegingen, verpakkingsmachines, lucifers en aanstekers.

Als hier sprake is van competitie is het wel duidelijk wie gaat winnen. Ondanks de hoge schadebedragen in de V.S. en het onlangs geopende eerste rookvrije strand ter wereld in Santa Monica, Californië, is de tegenstrever veel beter georganiseerd. En dat betaalt zich terug, letterlijk.

Ludi Smeele
Hoofredacteur

Afscheidscollege

6

Oratie

12

1st IAOO-congres

28

5e NWHHT-SG bijeenkomst

22

FAP-neusreconstructie

40

<i>Redactioneel</i>	3
<i>In memoriam: Prof.dr. P.H.M. De Mulder</i>	5
<i>Afscheidscollege Prof.dr. G.J. Hordijk</i>	6
<i>Oratie Prof.dr. H.A.M. Marres</i>	12
<i>Verslag 5e bijeenkomst NWHHT-StudieGroep</i>	22
<i>Verslag Landelijke paramedische werkgroep HHO</i>	25
<i>1st World Congress of the International Academy of Oral Oncology</i>	28
<i>Voorjaarsvergadering KNO-vereniging</i>	29
<i>Minutes EORTC Head and Neck Cooperatieve Group Brussels March 2007</i>	33
<i>Minutes IFHNOS Governing Council May 2007</i>	38
<i>FAP-neusreconstructie</i>	40
<i>Referaat</i>	43
<i>Proefschrift van J.R. de Boer</i>	44
<i>Proefschrift van P. Braam</i>	45
<i>Proefschrift van O.B. Douwes Dekker</i>	46
<i>Proefschrift van M. L. Triesscheijn</i>	47
<i>Wetenschappelijke vergadering NWHHT 30 november 2007</i>	50
<i>Congresagenda</i>	50

In memoriam prof.dr. P.H.M. De Mulder

*prof. dr. C.J.A. Punt
prof. dr. H.A.M. Marres*

Op 7 april. j.l. is Prof.dr. Pieter H.M. De Mulder thuis in alle rust op 57-jarige leeftijd overleden. De wijze waarop hij gedurende bijna 8 jaar met zijn ziekte heeft geleefd, heeft bij ons allen veel bewondering en respect afgedwongen. Pieter was sinds 1983 staflid van de afdeling Medische Oncologie in het UMC St Radboud, en zijn benoeming tot hoogleraar in de Immunotherapie van Kanker volgde in 1996. In 2000 volgde hij Prof.dr. Theo Wagener op als hoofd van de afdeling Medische Oncologie. Zijn specifieke interesses gingen uit naar de tumor immunologie, kwaliteitscontrole van de behandeling van kanker, hoofd-hals carcinomen, en urogenitale carcinomen. Met name op dit laatste gebied werd hij nationaal en internationaal beschouwd als een expert.

Pieter was mede oprichter van de Nijmeegse hoofd-halswerkgroep en de eerste medisch oncoloog die nauw betrokken was bij de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren. Hij maakte van 1991 – 2000 deel uit van het bestuur waarvan van 1995 – 1999 in het Dagelijks Bestuur. Hij heeft daarin altijd een stimulerende en bindende rol gespeeld.

Leiderschap werd Pieter op een bijna vanzelfsprekende wijze gegund, door zijn persoonlijkheid en omdat zijn prioriteit altijd bij de inhoud lag. Mede dankzij zijn inspanningen kwamen begin jaren negentig Prof.dr. Carl Figdor en zijn Tumor Immunologische groep uit Amsterdam naar het UMC St Radboud. Daarnaast heeft hij vele andere belangrijke bestuursfuncties vervuld in binnen- en buitenland, zoals het voorzitterschap van de Quality Assurance Committee en Scientific Audit Committee van de EORTC. Recent was hij benoemd als voorzitter van de Wetenschappelijke Raad van het KWF. Bovenal was hij een wijze en kundige dokter, een gedreven onderzoeker en een inspirerend opleider voor studenten en artsen.



Voortgang en Stilstand?

**Afscheidscollege uitgesproken
op vrijdag 25 mei 2007 in de Domkerk te Utrecht**

prof.dr. G.J. Hordijk



Mijnheer de voorzitter van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht;
Mijnheer de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied;
Mijnheer het afdelingshoofd van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het UMC Utrecht;
Zeer gewaardeerde toehoorders.

Nu, bijna 25 jaar na mijn benoeming tot hoogleraar Keel-, Neus- en Oorheelkunde in oktober 1982, sta ik weer voor u voor mijn afscheidscollege. De titel is niet zoals mijn oratie 'Stilstand en Voortgang', maar 'Voortgang en Stilstand?' De oplettende lezer zal reeds gezien hebben dat er een vraagteken is toegevoegd.

Waarom een zo weinig originele titel: Is er dan in de afgelopen 25 jaar geen voortgang geweest of is er nog steeds sprake van stilstand?

Er is sprake van een enorme voortgang, zowel op het gebied van de diagnostiek als op het gebied van de therapie. Was in 1982 de eerste generatie CT-scanner nog 'de top', thans worden de *high-resolution multislice-spiral* CT-scans beelden gematched met de beelden van de MRI- en de PET-scanner. Voorwaar diagnostische hoogstandjes. Bijna elke radicale tumorresectie is mogelijk. De radialis onderarmlap en de fibulalap worden veelvuldig toegepast, maar vrije, vaat-gesteelde huidlappen, spierlappen en botlappen kunnen over het gehele lichaam worden geworven. De radiotherapie heeft door een verbeterd inzicht in de radiobiologie een

enorme sprong voorwaarts gemaakt. Ook de combinatie van radio- en chemotherapie geeft in studieverband een beduidend betere overleving. Orgaanpreservatie en overleving lijken met een kleine 10% toe te nemen. Kortom, voortgang alom.

Is er dan sprake van stilstand?

Ik citeer uit de publicatie *Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database*¹ (het acronym SEER staat voor *Surveillance Epidemiology and End Results*: dit is de kankerregistratie van het *National Cancer Institute* en omvat 10% van alle tumoren in de Verenigde Staten): 'Ondanks voortgang in de diagnostiek en behandeling van hoofd-halskanker is er weinig bewijs van

verbetering in de 5-jaars overleving als we de laatste decennia beschouwen'.

Is het vraagteken een indicatie dat aan deze bewering wordt getwijfeld?

In zijn met de *Mosher Award* bekroonde, zeg maar een cum laude, thesis voor *The Triological Society/The American Laryngological, Rhinological and Otolological Society*, schreef Hofman² in 2006 dat na nadere analyse van onder andere dezelfde SEER-gegevens en de gegevens van de *National Cancer DataBase* gesteld moet worden dat de prognose van het larynxcarcinoom (strottenhoofd-kanker) – er was beschikking over 158.426 patiëntengegevens van in de jaren 1985 tot 2001 behandelde patiënten – in de loop der tijd een verslechtering liet zien. Deze bevinding is des te meer opvallend, omdat het larynxcarcinoom de enige van de 24 onderzochte tumorlocaties is die deze negatieve trend in levensverwachting toont.

Nu zijn bovenstaande onderzoeken gebaseerd op data van twee kankerregistraties uit de Verenigde Staten, die weliswaar enorme patiëntenaantallen bevatten, maar niet landelijk dekkend zijn en daarom onderhevig kunnen zijn aan selectiebias. Het is daarom goed hier te melden dat Nederland sinds 1989 een goed functionerende en landelijk dekkende kankerregistratie kent.

Dus was het na 10 jaar landelijk registreren, en meten is weten, tijd voor een feestje. Er waren meerdere redenen om feest te vieren. Uit de beschouwen trends na 10 jaar kankerregistratie³ (de eerste reden) bleek dat na een sterke toename van het aantal nieuwe patiënten met kanker – deze toename was voor vrouwen meer uitgesproken dan mannen – het aantal nieuwe patiënten met kanker bij mannen na 1994 afnam, terwijl de stijging bij de vrouwen afvlakte en een stabiel niveau toonde (de tweede reden). Tevens, en

dat is zeer verheugend, was er in die periode een onmiskenbare en duidelijke afname van de sterfte aan kanker, de daling was bij mannen overigens meer uitgesproken dan bij vrouwen. De *estimated annual percentage change* bij mannen was -1,2% en bij vrouwen -0,4%, een goede derde reden.

Toch zijn er altijd tumorgroepen die zo'n feestje bederven. Een 'echte' toename in kankersterfte werd waargenomen voor het farynxcarcinoom (keelholte-kanker) bij mannen en voor mondholte-tumoren bij vrouwen. Bij het larynxcarcinoom wordt een evidente daling in voorkomen bij mannen niet gevolgd door een gelijke daling in kankersterfte: deze blijft gelijk. Bij vrouwen wordt de duidelijke stijging in voorkomen van strottenhoofd-kanker voorbijgestreefd door een nog sterkere stijging in de mortaliteit. Deze cijfers bevestigen het reeds door onderzoekers in de Verenigde Staten uitgesproken vermoeden dat de prognose van het hoofd-halscarcinoom in het gunstigste geval gelijk gebleven is, maar dat de prognose voor de totale groep hoofd-halstumoren lijkt af te nemen. Nauwkeurige bestudering is dus vereist. In dit college zal ik derhalve de volgende drie vragen stellen:

1. Zijn de hoofd-halstumoren de afgelopen 25 jaar veranderd: Zijn de tumoren 'slimmer geworden'?

2. Zijn de dokters, de hoofd-halsoncologen, in de afgelopen 25 jaar veranderd: Zijn de dokters misschien 'dommer geworden'?

3. Zijn de patiënten in de afgelopen 25 jaar veranderd?

1. Zijn de hoofd-halstumoren veranderd: Zijn de tumoren slimmer geworden?

Ik beperk mij in deze bespiegeling tot het plaveiselcel-carcinoom, omdat deze het overgrote deel vormt van de hoofd-

halstumoren. Dat we te maken hebben met hele slimme tumoren is de hoofd-halsoncoloog genoegzaam bekend. Ter illustratie noem ik de soms verbluffende initiële reactie op chemotherapie. In een niet onaanzienlijk aantal patiënten, 15% na monotherapie en 25-35% na combinatie chemotherapie, kan een complete remissie van de tumor worden verkregen. In alle gevallen echter komt, nadat aanvankelijk op geen enkele wijze nog resttumor aanwezig leek te zijn, de tumor weer terug. Mogelijk geschiedt dit door een inherente resistentie van een klein aantal cellen in de oorspronkelijke tumorcelpopulatie of door het ontwikkelen van resistentie-mechanismen.

Onderzoek van Van der Laan⁴ toonde aan dat het toch al complexe mechanisme van resistentievorming mede bepaald lijkt te worden door de wijze van toediening van de cytostatica. De slimme tumor heeft op elk door ons bedacht schema van toediening een passend en van de wijze van toediening afhankelijk antwoord klaar.

Waarom sommige tumoren wel goed zijn te behandelen met radiotherapie en sommige tumoren zich juist weerbaar opstellen is een belangrijke en nog op te lossen vraag. Meer kennis over de kans of een tumorcel dodelijk beschadigd wordt door de bestraling of zich juist weerbaar zal opstellen, zal leiden tot een betere afweging voor opereren enerzijds en bestralen anderzijds. In dit kader is de mutatiefrequentie van het p53 gen van belang, hetgeen onderzocht is door Kropveld⁵. Een mogelijke relatie tussen een gunstige reactie op radiotherapie en de aanwezige mutaties in het p53 gen kon door hem niet worden aangetoond. Verder onderzoek leerde trouwens dat een van de redenen van het ontbreken van de correlatie verklaard kan worden door zijn bevinding dat bijna alle hoofd-halstumoren ook buiten het *core domain* mutaties in het p53 gen vertonen.

Een belangrijke en recente doorbraak in de oncologie is de behandeling die gericht is op de in de celmembraan gelocaliseerde groeifactorreceptor, de *Epidermal Growth Factor (EGF) Receptor*. Als onderdeel van het tyrosinkinase onderzoek van Verschuur⁶ werd bestudeerd of remming van de door de groeifactorreceptor geïnduceerde fosforylering leidt tot remming van tumorcelgroei. De door hem gebruikte thyrophosphinderivaten worden geacht de kinase-activiteit van de EGF-receptor te inhiberen. De gevonden inhibitie bleek echter niet dosisafhankelijk.

Hoopgevend voor de toekomst is dat verder onderzoek door anderen aan deze receptor een van de meest veelbelovende tumorbehandelingen van deze tijd heeft gegeven. Door middel van het recent op de markt gebrachte Erbitux[®] wordt de EGF-receptor geblokkeerd waardoor, in combinatie met radiotherapie, de kans op totale vernietiging van de tumor met 8-10% lijkt toe te nemen. Door de tumorcel derhalve informatie van buitenaf te onthouden, namelijk door de stimulatie van de EGF-receptor te blokkeren, maken we de slimme tumorcel dus dommer. Ik meen dat we hierdoor conceptueel op de goede weg zijn. We moeten niet proberen slimmer te zijn dan de slimme tumorcel. Het is al prachtig als we de tumorcel minder slim kunnen maken. Opmerkelijk is dat dit remmend effect op de EGF-receptor mogelijk lijkt af te nemen na het 70^{ste} jaar. Dit fenomeen kan voorlopig nog niet verklaard worden. Zijn tumorcellen bij patiënten boven de 70 jaar dan toch weer wijzer en slimmer dan tumorcellen bij patiënten jonger dan 70 jaar? Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

2. Zijn de doktoren veranderd: Zijn de doktoren dommer geworden?

Het behoeft geen betoog dat de arts de afgelopen 25 jaar veranderd is. Er zijn er veel meer, sommigen menen zelfs

dat er teveel zijn, en het aantal vrouwelijke artsen is toegenomen. Zeventig procent van de studenten geneeskunde is thans vrouw: in mijn studietijd was dit slechts 10% en bijna de helft kwam uit Noorwegen. De opleidingsschema's zijn veranderd: in 1963 duurde de studie geneeskunde 7 jaar en de specialisatie tot KNO-arts 4 jaar. Een werktijdenbesluit voor arts-assistenten is ingevoerd: in de Leidse opleidingstijd hadden we hier nog nooit van gehoord, twee weekdagen 'inslaap-dienst' en daarna een heel weekend 'inslapen' was geen uitzondering. Deeltijdopleidingen zullen ook in de opleiding tot KNO-arts hun intrede doen. Zo heb ik veel veranderingen in de opleiding tot arts en specialist meegemaakt, maar het is mijn op observatie gebaseerde overtuiging dat geen van deze veranderingen het wezen van de hoofd-halsoncoloog heeft veranderd. Het werken in teamverband en de aandacht voor de kwaliteit van leven hebben mogelijk wel invloed op de overlevingskans. Ik zal dit verduidelijken.

De hoofd-halsoncologisch chirurg was aanvankelijk een solist, een monotherapie: hij opereerde. Als hij er niet 'uitkwam', dan werden de radiotherapeut – pas in tweede instantie – of de medische oncoloog – veelal in laatste instantie – geconsulteerd. Op dit moment is er niet alleen sprake van een indringende samenwerking in tumorwerkgroepen binnen welke alle disciplines zich hebben ontwikkeld, ook zijn opleidingsschema's en opleidingsprogramma's samengesteld voor hen die zich na hun specialisatie willen toeleggen op de hoofd-halsoncologie. Door deze opzet wordt een multidisciplinaire benadering van de patiënt gewaarborgd. Een belangrijke ontwikkeling in dit kader is de oprichting van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT). Ontstaan uit een Rotterdams/Amsterdams initiatief omvat de NWHHT nu het hechte samenwerkingsverband van de hoofd-

halsoncologische tumorwerkgroepen van alle academische ziekenhuizen en enkele hieraan verbonden satellieten alsmede het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. De NWHHT ontwikkelt multidisciplinaire behandelrichtlijnen, zet landelijk prospectieve studies op, heeft jaarlijks een wetenschappelijke vergadering, en faciliteert en organiseert multidisciplinaire kwaliteitsvisities. Nu komt zo'n multidisciplinair netwerk niet zomaar tot stand, velen hebben aan de ontwikkeling bijgedragen. Ik wil in dit kader toch één naam noemen, omdat zijn inspanning een 'cruciale duw in de rug' van de NWHHT was. Terhaard was de grote motor achter de meest succesvolle en meest productieve retrospectieve studie van de NWHHT, de studie van het T3-larynxcarcinoom⁷. Deze studie bood voor het eerst gelegenheid tot *benchmarking* met als prestatie-indicator 'overleving'. Met deze prestatie-indicator – we hadden overigens toen nog nooit van dit woord gehoord – zijn we aan de slag gegaan. De ons afgedwongen statistische contra-expertise is illustratief voor de 'bominslag' van deze benchmarking. Omdat alle participerende instituten, Utrecht inclusief, meenden de wijsheid in pacht te hebben en ieder instituut een eigen behandelingschema hanteerde, hadden alle instituten jarenlang hun gelooft beleden en derhalve voldoende patiënten behandeld om, ook na de eerder genoemde contra-expertise, te moeten concluderen dat de verscheidenheid in behandelingschema's en de spreiding in behaalde behandelingsresultaten groot en soms statistisch significant afwijkend was. Het bleek na deze studie niet meer 'verkoopbaar' dat een patiënt voor dezelfde tumor in Utrecht anders behandeld zou worden dan in een ander behandelingsinstituut in Nederland. Nadat de enorme variatie in behandelopties van alle hoofd-hals sites inzichtelijk gemaakt was, heeft de NWHHT met de KNO-Vereniging als penvoerder, een eerste door het CBO

begeleide, multi-disciplinaire *evidence-based* behandelrichtlijn voor het larynxcarcinoom opgesteld. Na de richtlijn voor het larynxcarcinoom volgden richtlijnen voor de mondholletumoren en orofarynx tumoren en, zeer recent, voor het hypofarynxcarcinoom.

Maar heeft deze richtlijnontwikkeling ook mogelijke consequentie voor de overleving? De hoofd-halsoncoloog ziet zich voor de zware taak gesteld het door de voornoemde richtlijnen voorgeschreven complexe diagnostische traject te volgen en toch ook te zorgen dat het tijdsinterval tussen het stellen van de diagnose en aanvang van de behandeling niet te lang wordt. Kortom: wachttijden in de zorg te beperken.

Hoe lang mag een diagnostisch traject duren? Als ik deze vraag aan onze studenten stel, is het antwoord bijna zonder uitzondering: twee weken. Een periode langer dan twee weken wordt door onze aanstaande collegae als niet wenselijk en niet menselijk gezien. Nu blijkt de werkelijkheid vaak weerbarstiger. In het advies inzake wachttijd-normen van de Signaleringscommissie Kanker (SCK) van KWF Kankerbestrijding wordt gesteld dat de in 2000 in breed medisch maatschappelijk overleg vastgestelde Treeknorm over de toegang tot de zorg niet toereikend is voor levensbedreigende ziekten. De commissie stelde dat patiënten binnen 30 dagen behandeld dienen te zijn⁸. De NWHHT geeft een bandbreedte aan van 18-30 dagen⁹.

De NWHHT zet in deze hoog in. Uit eigen inventariserend onderzoek bleek immers dat de gemiddelde duur van het diagnostisch traject in geen van de NWHHT-centra aan deze norm voldeed, ongeacht of de therapie nu chirurgie of radiotherapie was. De oorzaken, zo bleek uit het onderzoek, waren divers en voor elk instituut verschillend: moeilijke logistiek in het diagnostische traject, een tekort aan OK-tijd, een

tekort aan radiotherapiebronnen of een combinatie van deze drie waren de meest voorkomende redenen.

In de discussie met de zorgverzekeraars en de zorginstellingen over dit schrijnende probleem speelde voortdurend de vraag of een lange wachttijd, behoudens de psychische belasting, ook een bewezen nadelig effect heeft op de overleving. De literatuur gaf daarop geen helder antwoord.

Het is de verdienste van Waaijer¹⁰ dat zij in de door haar bestudeerde patiëntengroep van orofarynx tumoren onomstotelijk de nadelige invloed van de wachttijd op de prognose aantoonde. Er bleek een achteruitgang in de waarschijnlijkheid op genezing van gemiddeld 10%. Voor eenderde van de patiëntengroep was de verminderde prognose ronduit rampzalig, met als 'uitschieter' één patiënt waarbij de *probability to cure* gedurende de wachttijd afnam van 0,65 tot 0,19.

De in diagnostische en therapeutische mogelijkheden verrijkte hoofd-halsoncoloog dient zich derhalve bewust te zijn van de eventuele hoge prijs die betaald wordt voor een optimaal en uitgebreid diagnostisch traject. Het nauwkeurig in kaart brengen van tumorlocatie en -uitbreiding en het vereiste multi-disciplinaire tumorwerk-groepoverleg mogen niet betekenen dat de tijd voor analyse té lang wordt, waardoor er sprake is van een afname van de kans tot overleven. Het is de vraag of alle gebruikelijke diagnostische technieken ook echt allemaal moeten worden toegepast. De Ru¹¹ heeft aangetoond dat voor het parotiscarcinoom een zeer beperkt diagnostisch traject mogelijk is en dat vrij snel tot behandeling kan worden overgegaan.

De hoofd-halsoncoloog is niet alleen in voornoemd opzicht in de afgelopen 25 jaar veranderd, hij heeft ook meer oog gekregen voor de psychosociale

belasting van de morbiditeit van zijn handelen. Deze is te meten door de veranderingen van kwaliteit van leven voor, kort na de behandeling en op lange termijn.

Het onderzoek van De Graeff¹² heeft de impact van het handelen op de kwaliteit van leven voor de Nederlandse hoofd-hals-patiënt in kaart gebracht. De orgaansparende therapie (dit is de therapie waarbij gekozen wordt voor een behandelwijze waarbij het aangedane orgaan, bijvoorbeeld het strottenhoofd, voor de patiënt behouden kan blijven) heeft mede zo'n vlucht doormaakt, omdat onderzoek meer en meer duidelijk maakte dat de prijs van de met grootst mogelijke kans op overleven – veelal radicale orgaanopofferende resectie gevolgd door radiotherapie – voor velen mogelijk toch iets te hoog was. De vraag is natuurlijk hoeveel kans op overleven men bereid is in te leveren voor een mogelijk betere kwaliteit van leven.

Bekend is de studie waarbij aan gezonde Newyorkse brandweerlieden werd gevraagd hoeveel overlevingskans zij (mochten zij voor het dilemma worden geplaatst) bereid zouden zijn in te leveren als zij het strottenhoofd zouden kunnen behouden. Hoewel absoluut niet naar de rauwe werkelijkheid van de spreekkamer van de hoofd-halsoncoloog te verplaatsen, de resultaten van deze studie geven de hoofd-halsoncoloog wel te denken. Men blijkt een niet te verwaarlozen kans op overleven te willen inleveren als het betrokken orgaan kan worden gespaard. Het larynxsparend beleid lijkt in studieverband geen evidente achteruitgang in overleving te geven. Het is echter de vraag of dit buiten studieverband in een niet met zorg geselecteerde populatie ook zo is. Het eerder geciteerde onderzoek van Hoffman suggereert dat de gesignaleerde achteruitgang in overleving van het larynxcarcinoom juist is toe te schrijven

aan het algemeen en buiten studieverband toepassen van het larynxsparend beleid: inruil van de kans op behoud van het strottenhoofd tegen een verminderde kans op overleving. Deze beweringen zullen nog moeten worden nagezocht.

Resumerend: de hoofd-halsoncoloog is veranderd. Hij is niet dommer, maar juist zorgvuldiger en wijzer geworden. Het is echter zaak dat deze verrijking niet ten koste gaat van de overleving van de patiënt.

3. Als laatste de vraag: Is de patiënt in de laatste 25 jaar veranderd?

Een vrouw met kanker van het strottenhoofd was in de zeventiger jaren een relatieve zeldzaamheid. In de patiëntengroep welke de basis vormde voor mijn dissertatie¹³ was de verhouding man tot vrouw 23 op 1. Sindsdien is het aantal vrouwen met strottenhoofdkanker duidelijk toegenomen. Thans is de verhouding 1 op 6. Deze verschuiving zien we in alle locaties van het hoofd-halsgebied en is het gevolg van het veranderde rook- en drinkgedrag van vrouwen. Vrouwen zijn gaan roken en drinken als 'mannen'. Noem dit maar *collateral damage* van de vrouwenemancipatie. De vraag is of dit een verklaring zou kunnen zijn voor de verslechtering van de behandelingsresultaten. Het antwoord is neen. Het omgekeerde zou het geval dienen te zijn. Zeker bij het larynxcarcinoom blijken de resultaten van behandeling bij vrouwen, gecorrigeerd naar de andere prognostische factoren, gunstiger dan bij mannen¹⁴. Een tweede verandering is dat het aantal oudere patiënten met hoofd-halskanker de laatste jaren duidelijk aan het toenemen is. De vraag is echter of dit van invloed is op de prognose. Onderzoek van Derks¹⁵ heeft aangetoond dat, indien de oudere patiënt volgens het protocol een standaardbehandeling krijgt, leeftijd geen prognostische factor is. Uit haar

onderzoek bleek wel dat het aantal ouderen die de standaardbehandeling werd onthouden, groter is dan het aantal in een jongere controlegroep. Het was opvallend dat slechts in een beperkt aantal ouderen de comorbiditeit de daarvoor bepalende factor was. In de meerderheid bleek bij retrospectieve analyse dat de reden voor afwijken van de standaardbehandeling niet was terug te voeren op de comorbiditeit, maar zeer waarschijnlijk beïnvloed wordt doordat de dokter en/of de familie aannemen dat (groot)moeder of (groot)vader de behandeling wel niet aan zou kunnen en dat er derhalve voor een minder zware behandeling wordt gekozen. Derks heeft in haar onderzoek verder aangetoond dat er geen verschillen zijn in kwaliteit van leven tussen de ouderen en jongeren indien de standaardbehandeling wordt uitgevoerd. Er is derhalve geen reden om van de standaardbehandeling af te wijken. Omdat het aantal ouderen met een hoofd-halstumor toeneemt, en daardoor ook het aantal patiënten met zoveel comorbiditeit dat standaardbehandeling niet mogelijk is, ligt hier mogelijk een deelverklaring voor de stilstand of mogelijk lichte achteruitgang in overleving.

Toch wil ik de aandacht vestigen op een, volgens mij, belangrijk fenomeen.

Het voorrecht te mogen samenwerken in een hecht teamverband is dat ervaren veranderingen getoetst kunnen worden bij anderen. Het vermoeden dat de laatste jaren het aantal nieuwe patiënten dat zich presenteert met zeer grote tumoren aan het toenemen is, kon ook worden getoetst aan de sinds 1980 prospectieve registratie van hoofd-halstumoren in Utrecht. Uit deze registratie bleek dat vermoeden door de gegevens te worden bevestigd. Was in het begin van de tachtiger jaren 1 op de 10 patiënten een patiënt met een zeer grote tumor (T4), in de eerste jaren van dit millennium was dit gestegen

naar 1 op 4. Het aantal patiënten met een ongunstiger uitgangspositie bleek derhalve duidelijk te zijn toegenomen en dit is waarschijnlijk de belangrijkste verklaring voor de afname van de prognose.

De vraag waarom de patiënten zo laat hulp zoeken is nog onbeantwoord. Tromp¹⁶ en Brouha¹⁷ hebben zich vastgebeten in dit vraagstuk. Het probleem is complex en laat zich moeilijk in enkele regels samenvatten, hetgeen toch noodzakelijk is in het kader van dit college. Het is een samenstelsel van een aantal met elkaar samenhangende en voor de delay belangrijke factoren, waarvan rookgedrag en drinkgedrag, sociaaleconomische status, gebrekkige kennis over oorzakelijke factoren, ziektegedrag en omgaan met ziekte de belangrijkste factoren te zijn. De *appraisal delay* (dit is de tijd tussen het ontdekken en ervaren van de eerste symptomen en het moment dat men denkt dat men ziek is) is bij deze patiënten lang. De mediane duur is 41 dagen, waarbij een kwart van de patiënten zelfs drie maanden of meer wacht alvorens de huisarts of de tandarts te raadplegen. Het gebrek aan een goede cognitieve interpretatie van de hoofd-halssymptomen blijkt een belangrijke reden voor de late hulpvraag. Derhalve lijken er naast het straffe rook- en drinkgedrag meerdere oorzaken aanwezig te zijn waarom hoofd-halstumoren in een gevorderd stadium meer en meer lijken voor te komen bij patiënten met een lagere sociaal-economische status. Een relatie tussen een slechtere prognose en lage sociaal-economische status blijkt overigens niet alleen voor de hoofd-halstumor te gelden¹⁸.

Dames en heren, ik heb redenen voor het gelijk blijven en de mogelijke verslechtering van de prognose voor de hoofd-halstumoren geschetst: de oplopende wachttijden in de zorg, de toename in het aantal oudere niet volgens protocol behandelde patiënten

en de toename in het aantal patiënten met op moment van presentatie een grote tumor. De eerste twee oorzaken zijn nog redelijk makkelijk op te lossen door een verbetering van de patiëntenlogistiek en het opstellen en volgen van landelijke richtlijnen. Het is veel lastiger om het leefpatroon te beïnvloeden dat aanleiding is voor het ontstaan van hoofd-halstumoren, namelijk overmatig roken en drinken en de bewustwording van de relatie van dit leefpatroon en het krijgen van klachten die passen bij een beginnende hoofd-halstumor. Indien men volhardt in zijn leefpatroon en signalen en symptomen blijft negeren, zal het aantal patiënten met gevorderde tumoren blijven toenemen. Hier ligt mijns inziens ook een ander groot probleem. De nu nog met schroom uitgesproken zorg over een potentiële tweedeling in onze maatschappij en gezondheidszorg zal zeker kwetsbare groepen, zoals hoofd-halskankerpatiënten, treffen. Kwetsbaar doordat ze beperkt zijn in aantallen, kwetsbaar door hun achterstand in sociaal-economische status, kwetsbaar in het beperkte vermogen van velen uitdrukking te geven aan hun gevoelens en wensen, en kwetsbaar door de bedreiging dat bij keuzes in de beperkte zorgcapaciteit degenen die door een schadelijk leefpatroon een aandoening oplopen mogelijk worden uitgesloten van zorg.

De hoofd-halsoncologen zullen over deze kwetsbare patiënten moeten waken. Zij moeten ervoor zorgen dat zij in de door economische motieven gedreven discussie over de QUALLY's niet onder de voet worden gelopen. Kernpunt van deze QUALLY-discussie is dat een op genezing gerichte behandeling alleen economisch aanvaardbaar is als ze voldoende QUALLY's leveren. De kosten van een QUALLY, een gewonnen levensjaar in goede gezondheid, is 80.000 euro waard. Gelet op de intensieve en kostbare behandeling bij het gevorderde hoofd-halscarcinoom,

de nog steeds matige prognose en de afname in kwaliteit van leven maakt deze toch al kwetsbare groep in de te verwachten discussie over verdeling van zorggelden extra kwetsbaar. Hoofd-halsoncologen, waak over uw patiënten!

Ik heb gezegd. ■

- 1 Carvalho AC, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *International Journal of Cancer* 2005; 114: 806-816.
- 2 Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, Ang KK, Gay G, Stewart A, Robinson RA. Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *The Laryngoscope* 2006; 116 (Suppl. 111): 1-13.
- 3 Trends of Cancer in the Netherlands, 1989-1998. Report on the Netherlands Cancer Registry. Onder redactie van: Van Dijk JAAM, Coebergh JWW, Siesling S, Visser O. Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002 (ISBN-10: 90-72175-33-6).
- 4 Van der Laan BFAM, Jansen G, Kathmam GAM, Schornagel JH, Hordijk GJ. Mechanisms of acquired resistance to methotrexate in a human squamous carcinoma cell-line of the head and neck, exposed to different methotrexate treatment schedules. *European Journal of Cancer* 1991; 27: 1274-1278 (Hoofdstuk IV, proefschrift van dr. B.F.A.M. van der Laan, 1991).
- 5 Kropveld A, Slootweg PJ, Van Mansfeld ADM, Blankenstein MA, Hordijk GJ. Radioresistance and p53 status of T2 laryngeal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 991-997 (Hoofdstuk II, proefschrift van dr. A. Kropveld, 1998).
- 6 Verschuur HP, Oude Weernink PA, Schipper-Kester GPM, Van der Heyden MCM, Staal GEJ, Hordijk GJ, Rijksen G. Protein tyrosine kinase inhibitors affect all-growth and protein tyrosine kinase activity in a head and neck squamous cell carcinoma cell-line (Hoofdstuk VII, proefschrift van dr. H.P. Verschuur, 1994).
- 7 Terhaard CHJ, Hordijk GJ, Van den Broek P, De Jong PC, Snow GB, Keus RB, Annys AA, Tjho-Hesling RE, De Jong JMA. T3 laryngeal cancer: A retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: Study design and general results. *Clinical Otolaryngology* 1992; 17: 393-402 (Hoofdstuk V, proefschrift van dr. C.H.J. Terhaard, 1991).
- 8 Advies inzake Wachtlijdnamen in de Kankerzorg: Signalement. Signaleringscommissie Kanker, KWF Kankerbestrijding, 2006 (ISBN-13: 978-90-71229-16-9).
- 9 Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT). Knelpunten in de zorg voor de hoofd-halsoncologische patiënt. Knelpunten in diagnostiek en behandeling, een analyse van de wachttijden anno 2001. *Hoofd-Hals Journaal* 2001; 17: 10-15.

- 10 Waaijer A, Terhaard GHJ, Dehnad H, Hordijk GJ, Van Leeuwen MS, Raaymakers CPJ, Legendijk JJW. Waiting times for radiotherapy: Consequences of volume increase for the TCP in oropharynx carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66: 271-276.
- 11 De Ru JA, Van Leeuwen MS, Van Benthem PPG, Velthuis BK, Sie-Go DMDS, Hora LCJ. Do MRI and ultrasound add anything to physical examination and fine needle aspiration cytology in the pre-operative work-up of parotid gland tumors? *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2007; 65: 945-952 (Hoofdstuk V, proefschrift van dr. J.A. de Ru, 2005).
- 12 De Graeff A, De Leeuw JRL, Ros WGJ, Hordijk GJ, Batterman JJ, Blijham GH, Winnubst JAM. A prospective study on quality of life of laryngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Head and Neck* 1999; 21: 291-296 (Hoofdstuk IV, proefschrift van dr. A. de Graeff, 1999).
- 13 Hordijk GJ. De Behandeling van het Larynxcarcinoom: Retro-spectief Onderzoek van 372 Patiënten met Speciale Aandacht voor de Toegepaste Sandwichmethode (proefschrift 1977).
- 14 Hordijk GJ, Ravasz LA. Het Hoofd-Halscarcinoom, een Multi-disciplinair Probleem. Bohn Scheltema en Holkema, 1989 (ISBN-10: 90-313-0960-5).
- 15 Derks W, De Leeuw RJR, Hordijk GJ, Winnubst HAM. Elderly patients with head and neck cancer: Short term effects of surgical treatment on quality of life. *Clinical Otolaryngology* 2003; 28: 399-405 (hoofdstuk IV, proefschrift van dr. W. Derks, 2006).
- 16 Tromp DM, Brouha XDR, Hordijk GJ, Winnubst JAM, De Leeuw RJR. Patient and tumour factors associated with advanced carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2005; 41: 312-318 (hoofdstuk VI, proefschrift van dr. D.M. Tromp, 2005).
- 17 Brouha XDR, Tromp DM, Hordijk GJ, Winnubst JAM, De Leeuw RJR. Oral and pharyngeal cancer: Analysis of patient delay at different tumour stages. *Head and Neck* 2005; 27: 939-945 (hoofdstuk IV, proefschrift van dr. X.D.R. Brouha, 2005).
- 18 Van Meten naar Weten, 50 Jaar Kankerregistratie.

zOrg om Kanker

inaugurele rede door prof. dr. henri a.m. marres

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Keel-, Neus- en Oorheelkunde, in het bijzonder de Hoofd-Hals Oncologie aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 16 maart 2007 door prof. dr. Henri A.M. Marres

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, door het uitspreken van deze rede realiseer ik me opnieuw welke eer mij is gegund om het vaandel van de Nijmeegse Werkgroep voor Hoofd-HalsTumoren (Nijmwhht) nu te mogen dragen. Het samenwerkingsverband van de diverse medische disciplines binnen deze werkgroep bestaat sinds 1961 en is tot stand gekomen door het voor die tijd bijzondere initiatief van prof. dr. Wim Brinkman (†1999), Keel-, Neus- en Oorheelkunde, prof. dr. Cees Merckx (†2006), Mond- en Kaakchirurgie en prof. dr. William Penn (†2004), Radiologie. De basis is verstevigd en verder uit gebouwd door prof. dr. Paul van den Broek, prof. dr. Hans Manni en drs. Ingolv Bruaset.

Inmiddels zijn tien medische specialisten vertegenwoordigd in de Nijmwhht; daarnaast spelen ook meerdere paramedische specialismen een belangrijke rol binnen deze werkgroep. Sinds 2004 is de werkgroep formeel uitgebreid met een tweede locatie in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem. Door bundeling van de vakspecifieke kennis wordt een hoger kwaliteitsniveau bereikt. Dit leidt tot betere (para-)medische zorg voor de aan ons toevertrouwde patiënt. Deze bundeling van kennis en krachten is binnen de oncologische zorg noodzakelijk, maar zeker niet vanzelfsprekend.

Inleiding

In 2003 werden in Nederland ruim 73.000 nieuwe gevallen van kanker vastgesteld (tabel 1). Er stierven toen 38.200 personen ten gevolge van kanker. Het aantal nieuwe gevallen van kanker stijgt met gemiddeld anderhalf tot twee procent per jaar, vooral ten gevolge van bevolkingsgroei en vergrijzing. Het aantal sterfgevallen vertoonde de afgelopen vijftien jaar een lichte stijging, maar als wordt gecorrigeerd voor de bevolkingsgroei is er sprake van een daling van de kankersterfte, vooral bij mannen.¹



Onder hoofd-halscarcinomen worden alle tumoren verstaan welke uitgaan van de lippen, de mondholte, de pharynx (de keelholte), de neus- en neusbijholten, de larynx (het strottenhoofd) en de speekselklieren. Bij ongeveer vier procent van alle nieuwe patiënten met kanker in Nederland blijkt er sprake te zijn van een maligne of kwaadaardige aandoening in dit gebied; dit komt neer op ongeveer 2300 nieuwe patiënten per jaar. Door de effecten van het veranderde rookgedrag onder vrouwen in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw is er zowel mondiaal als nationaal een toename te zien van de incidentie van aan roken gerelateerde tumoren zoals het longcarcinoom, het larynxcarcinoom en het mondholtecarcinoom. Ook de toename van alcoholconsumptie heeft eenzelfde negatieve invloed op de incidentiecijfers. Op basis van de gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt de toename in het aantal nieuwe hoofd-halspatiënten ongeveer tot drie tot vier procent per jaar te bedragen.

Er is een opvallend verschil in de incidentie van de diverse lokalisaties in het hoofdhalsg gebied tussen mannen en vrouwen (figuur 1). Dit is rechtstreeks gerelateerd aan het voornoemde rookgedrag en de alcoholconsumptie.¹ Het is onduidelijk of de eveneens bewezen relatie met het humaan papillomavirus HPV-16 hier ook van invloed op is. Radiotherapie en chemotherapie maken naast chirurgisch ingrijpen een steeds belangrijker deel uit van de behandeling. Naast het belang van overleving is een oncologische behandeling in het hoofdhalsg gebied meer en meer gericht op orgaan- en functiebehoud. In de periode 1988-1991 werd bijvoorbeeld vijftig procent van de patiënten met een T3/T4-larynxcarcinoom in onze kliniek primair chirurgisch behandeld (laryngectomie). In 2000-2003 is dit percentage gedaald tot minder dan tien procent door de

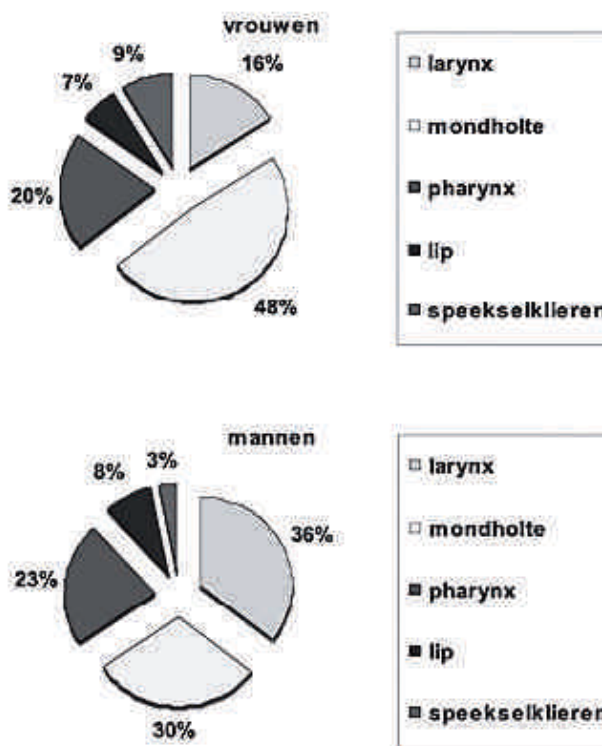
Lokalisatie/soort kanker	Aantal nieuwe gevallen per jaar		
	1989	2003	toe-/afname
Alle lokalisaties	56.335	73.188	+30%
Mannen	30.038	37.496	+25%
Vrouwen	26.297	35.962	+36%
Borst	7.939	11.758	+48%
Darm	7.207	9.898	+37%
Long	8.572	9.014	+5%
Mannen	7.268	6.126	-16%
Vrouwen	1.304	2.888	+121%
Prostaat	4.211	7.902	+88%
Huid (exclusief basaalcelcarcinomen)	4.117	6.752	+64%
Melanoom	1.710	2.869	+68%
Overig	2.407	3.883	+61%
Bloed, beenmerg, lymfeklieren	4.219	5.772	+37%
Urineblaas en overige urinewegen	2.321	2.658	+ 15%
Hoofd-hals	1.950	2.408	+ 23%
Mondholte	464	820	+ 77%
Strottenhoofd	712	675	- 5%
Keelholte	355	502	+ 41%
Lip	210	178	- 15%
Neus(bij)holte, middenoor	116	118	+ 2%
Speekselklier	93	115	+ 24%
Baarmoeder	2.011	2.203	+ 10%
Maag	2.546	1.962	- 23%
Nier	1.278	1.532	+ 20%
Slokdarm	684	1.434	+ 110%
Alvleesklier	1.366	1.363	0%
Eierstok	1.191	1.096	- 8%
Hersen	808	904	+ 12%
Weke delen	544	569	+ 5%
Zaadb- enbuikvlies	338	536	+ 59%
Schildklier	317	373	+ 18%
Extrahepatische galwegen	358	371	+ 4%
Overige lokalisaties	1.812	1.820	0%
Primaire lokalisatie onbekend	2.271	2.475	+ 9%

tabel 1 bron: Nederlandse kankerregistratie (1)

introductie van nieuwe orgaansparende behandelstrategieën. Ook hypo- en oropharynx tumoren worden tegenwoordig in navolging van de nieuwe richtlijnen minder vaak chirurgisch behandeld maar chemo-radiotherapeutisch. Voor recidieven en primaire mondholte tumoren daarentegen (de

laatste nemen in aantal flink toe), worden steeds uitgebreidere chirurgische reconstructietechnieken met het oog op functiebehoud en vermindering van de vaak permanente morbiditeit toegepast. De gemiddelde operatieduur per patiënt is de laatste vijf jaar derhalve aanzienlijk toegenomen.

Figuur 1: indeling naar verschillende tumorlokalisaties.



De capaciteit van de Nijmwhst staat onder druk. Naast de toename in het aantal patiënten met een hoofd-halstumor, de complexere behandelingen en de uitgebreidere reconstructieve operatietechnieken is er ook nog sprake van een ander fenomeen: in de laatste vijf jaar hebben wij binnen onze hoofd-halswerkgroep een stijgend aantal patiënten met een vergevorderd stadium van hun oncologische aandoening moeten constateren, zowel percentueel als absoluut. Deze constatering is op nationaal niveau al eerder gedaan door Hordijk (2002) en ook op internationaal niveau waarneembaar.² De verklaring hiervoor wordt gezocht in het de toenemende consumptie van zowel alcohol als sigaretten per persoon. Naast de mogelijk daarmee gerelateerde 'patient delay' (vanwege afwijkend gezondheidsgedrag en ontkenning) lijkt er ook een sprake te zijn van een misschien zelfs zorgwekkender fenomeen dat ik 'community delay' zou willen noemen: door een steeds verdergaande individualisering binnen onze maatschappij, die zich uit in een zich meer en meer onttrekken aan sociale en maatschappelijke verantwoordelijkheden, vallen de zwakkeren meer en meer buiten de boot.

Ketenzorg = organisatie van patiëntenzorg

Naast de inzet en toepassing van vakinhoudelijke kennis en vaardigheden lijken de organisatorische aspecten van steeds groter belang te zijn om de kwaliteit van deze veelomvattende oncologische patiëntenzorg te bevorderen. In een beperkt aantal van de oncologische richtlijnen wordt ook een basis gelegd voor de inrichting van de organisatie van oncologische zorg zoals in de landelijke richtlijnen 'Mammacarcinoom', 'Longcarcinoom' en 'Colorectale levermetastasen'.³ Hier moet worden opgemerkt dat dit slechts nog summier gebeurt, maar organisatie wordt wel als onderdeel van en voorwaarde voor kwaliteit van zorg gezien.

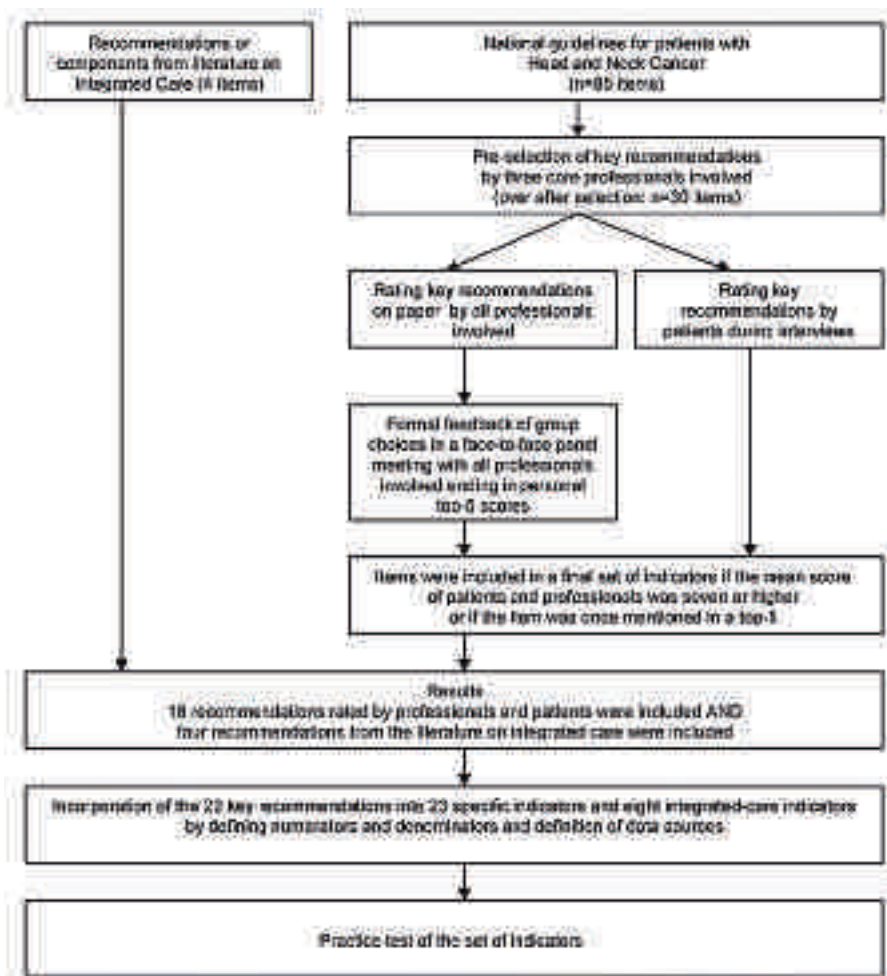
Het begrip kwaliteit is in de oncologische zorg echter moeilijk te definiëren. Objectieve parameters als morbiditeit en mortaliteit voortvloeiend uit behandelingen, complete of partiële remissie en overlevingscijfers worden van oudsher gezien als indicatoren van kwaliteit.

Factoren welke van invloed zijn op indicatoren worden ingedeeld in drie dimensies: een professionele dimensie (kwaliteit van zorg), een organisatorische dimensie (kwaliteitszorg) en een patiëntgerichte of culturele dimensie.⁴ De organisatie van het diagnostisch traject, van de behandeling die vaak bestaat uit een combinatie van verschillende modaliteiten en van de nazorg en de follow-up vergt een grote multidisciplinaire inspanning. In de Engelstalige literatuur wordt in dit kader gesproken van 'integrated care', in Nederland wordt deze complexe multidisciplinaire organisatie rondom de patiënt 'ketenzorg' genoemd. Alle betrokkenen zijn verantwoordelijk voor de kwalitatieve inhoud van deze ketenzorg, tezamen vormen zij het oncologisch team of de oncologische werkgroep. De klinische uitkomsten van oncologische behandelingen blijken rechtstreeks gerelateerd te zijn aan de

samenstelling en het functioneren van deze behandelteams.⁵

Een slecht functionerende werkgroep zal falen op het gebied van kwaliteit van patiëntenzorg en de uiteindelijke resultaten, zelfs als de individuele kennis en inzet niet ter discussie staat. Interventies die leiden tot een betere patiëntenzorg zijn doorgaans gebaseerd op en komen voort uit juist goed functionerende multidisciplinaire werkgroepen.⁶ Voor de patiënt betekent dit dat het succes van de behandeling meer en meer afhankelijk wordt van de organisatie van de instelling waar hij of zij zich vervoegt! Een proactief multidisciplinair team dat de patiëntenzorg inricht op basis van vakinhoudelijke richtlijnen vormt de beste basis voor kwaliteitszorg (Ouwens 2005).⁷ Door indicatoren te ontwikkelen kan de inhoudelijke kwaliteit ook daadwerkelijk gemeten worden, met als doel deze verder te verbeteren. Harde uitkomsten zoals hierboven zijn genoemd blijven binnen de oncologie natuurlijk wel van wezenlijk belang, maar moeten meer gezien worden als resultaten van kwaliteitsprocessen. Kwaliteitsindicatoren stellen de patiënt en zijn rechtstreekse belangen in het

Figuur 2



proces van diagnostiek en behandeling meer centraal en dienen gericht te zijn op bovengenoemde dimensies. Zowel patiënten als professionals moeten dan ook betrokken worden in de ontwikkeling van deze indicatoren.

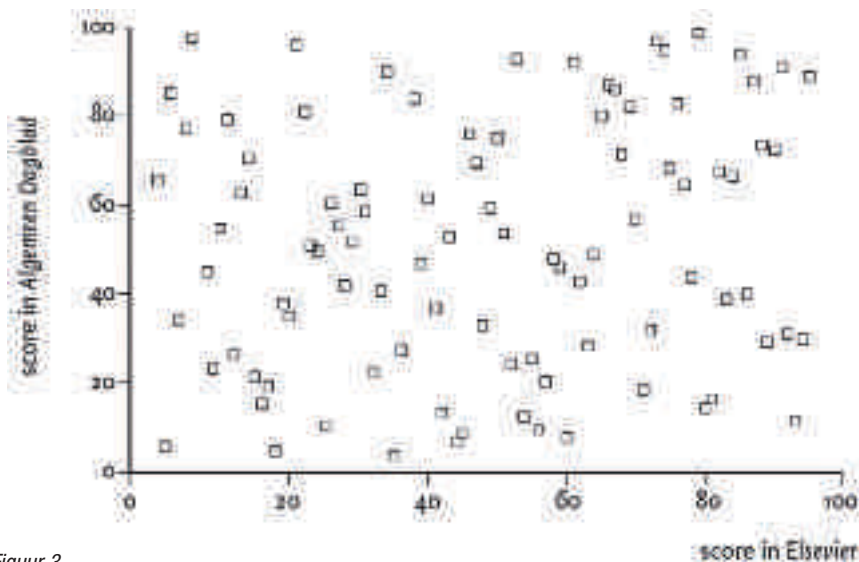
In het kader van het promotieonderzoek van Ouwens (2007) werden patiënten en professionals betrokken om deze indicatoren te ontwikkelen voor de hoofd-halsoncologie.⁸ De nationale richtlijnen voor de behandeling van het larynxcarcinoom, de mondholte- en het oropharynxcarcinoom en het hypopharynxcarcinoom werden in combinatie met de beleidsnotitie van de Nederlandse Werkgroep voor Hoofd-Hals Tumoren (nwhht) als basis gebruikt.^{3,9} Door drie medici werden dertig aanbevelingen, die gerelateerd zijn aan de klinische aspecten van de patiëntenzorg en aan de organisatie daarvan, uit deze documenten geselecteerd op relevantie. Deze werden voorgelegd aan de leden van de Nijmwhht; zij selecteerden op basis van consensus de meest relevant geachte indicatoren die gegroepeerd werden in patiëntgerelateerde, organisatiegerelateerde en vaktechnisch gerelateerde indicatoren. Dertig patiënten die hun behandeling één jaar tevoren hadden afgesloten werden geïnterviewd en ook zij selecteerden op dezelfde wijze de voor hen belangrijkste kwaliteitsindicatoren. De methodologie van het bovenstaande is vereenvoudigd weergegeven in figuur 2.

Naast het feit dat de ontwikkelde indicatoren een aantal goede tot zeer goede aspecten van de medische zorg aantoonde, werd soms op pijnlijke wijze duidelijk waar de ketenzorg tekortschoot. Naast enkele andere items kwamen naar voren de onvolgende (schriftelijke) informatievoorziening; het ontbreken van psychosociale ondersteuning; het ontbreken van begeleiding door een diëtiste; een te

lang diagnostisch traject. Dit heeft al doende kunnen leiden tot een aantal interventies: het ontwikkelen van schriftelijk informatiemateriaal; het beschikbaar stellen van een persoonlijk dagboek van de patiënt (waarin alle relevante informatie ten aanzien van de behandelaars, het onderzoek, de behandeling, steun bij het stoppen van roken en begeleiding wordt weergegeven en dat aangevuld kan worden); bovenal is het volledige traject van het eerste bezoek tot de start van de behandeling geanalyseerd. Dit laatste sloot goed aan bij de analyse die de Nederlandse whht al had verricht in 2001 naar de knelpunten in de doorstroomtijden van de patiënt met een maligne aandoening van het hoofd-halsgebied binnen alle centra.¹⁰ De 'ideale zorglijn' werd vastgesteld: slechts 20 procent van alle patiënten werd binnen de gestelde termijn van dertig dagen (tussen eerste polikliniekbezoek en start van de behandeling) behandeld! Door de

inspanning van velen in ons ziekenhuis, maar met name door Marianne Arts, is naar aanleiding van deze rapportage en het rlm-project van dr. Frank van den Hoogen het diagnostisch traject geoptimaliseerd: werden eerst slechts 20 procent van de patiënten binnen de tijdsnorm gediagnosticeerd, nu is dat percentage 80 procent. Deze studie is een goed voorbeeld waar het wat betreft de indicatorontwikkeling werkelijk om gaat: handvaten om de kwaliteit van patiëntenzorg te beoordelen en te optimaliseren.

Deze kwaliteitsindicatoren worden ook interne of klinische indicatoren genoemd en moeten onderscheiden worden van 'etalage-indicatoren' die meestal gebaseerd zijn op bepaalde resultaten of uitkomstmaten: zogenaamde externe of prestatie-indicatoren. Kwaliteitsindicatoren zijn juist gericht op het proces en de mate van organisatie daarvan. Etalage indicatoren zijn onder andere



Figuur 3

op de overheidswebsite www.kies-beter.nl vermeld. Als indicator voor 'kwaliteit van zorg' staat bijvoorbeeld het aantal slokdarmoperaties in geval van een slokdarmcarcinoom per ziekenhuis genoemd: in totaal zou het in Nederland om 566 slokdarmoperaties gaan. Wanneer volume als indicator voor kwaliteit moet worden aangenomen, waar ligt dan de grens van het wenselijke aantal? Indien deze bij tien ingrepen per jaar per centrum ligt, wat door de diverse partijen is vastgesteld, dan functioneren van de 44 ziekenhuizen er 23 (50 procent) onder deze wenselijke norm! Op deze wijze worden de belangen van de patiënt niet gediend; het maken van keuzes op de ogenschijnlijk open gezondheidsmarkt lijkt nu bepaald te gaan worden door de kennis en kunst van 'window dressing'.

Toch is er een duidelijke vraag naar informatie over het functioneren van ziekenhuizen met als doel kwaliteitsverbetering te stimuleren. Publicaties zoals de 'ad Ziekenhuis Top 100' en 'De Beste Ziekenhuizen' van Elsevier

pogen daar toe bij te dragen. Ook hier blijkt echter dat er geen eenduidigheid van de interpretatie van kwaliteit is, zoals blijkt uit figuur 3 waarin de (ontbrekende) correlatie van deze twee Top 100- ziekenhuizenlijsten door Giard (2006) aangegeven wordt.¹¹

Deze ranglijsten bieden maar weinig goede argumenten om op basis van inhoudelijke feiten een keuze te kunnen maken. Het handhaven van dergelijke lijsten kent ook een belangrijk nadeel: er zou in ziekenhuizen gestuurd en bestuurd kunnen worden om een betere positie op een ranglijst te kunnen verkrijgen. Veel auteurs wijzen dan ook op deze potentiële nadelen zoals het najagen van kortetermijndoelen; het alleen aanpassen van de te meten indicatoren; de nadruk leggen op de organisatiestructuur van de ketenzorg; de belemmering van innovatie en het creatief of zelfs frauduleus registreren. Daarnaast bestaat de angst, en deze is terecht gebleken, dat er een verschuiving van patiëntencategorieën ontstaat: alleen de patiënten met een laag risico voor complicaties

worden toegelaten voor een behandeling. Hoogrisicopatiënten worden dan verwezen naar andere centra. Deze factoren hebben een belangrijke invloed op de 'case mix' en brengen tertiaire of 'last resort'-ziekenhuizen in een nadelige positie. Het commentaar op de betrouwbaarheid van de Top 100-lijsten van Knol (2006) en van Van Dishoeck (2007) verheldert nog meer: tussen de jaren 2005 en 2006 zijn er (te) grote verschillen tussen stijgers en dalers op de lijst. Deels is dit ontstaan vanwege een verschillend toegepaste methodiek, maar deze verschillen blijven voor een groot deel onverklaard.^{12,13}

Er lijkt geen duidelijk bewijs te vinden in de literatuur dat het publiceren van dergelijke lijsten echt bijdraagt aan een betere kwaliteit van de gezondheidszorg. Dit zou mogelijk wel het geval zijn als dergelijke prestatielijsten door professionals worden aangewend voor interne feedback, introspectie op het eigen handelen en benchmarking. Artsen zijn primair verantwoordelijk voor de bewaking en verbetering van kwaliteit van zorg binnen een organisatie. De organisatie dient zich dan ook als zodanig in te richten. De gedachte dat niet de individuele arts verantwoordelijk is voor falend patiëntenbeleid, maar ook de organisatie waarin hij werkt, leidt meer en meer tot een spanningsveld binnen de regelgeving. Naast de Inspectie voor de Gezondheidszorg bestaat er een ander kwaliteitsbewakend orgaan: het Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg. Ben Crul, hoofdredacteur van het *Medisch Contact* bekritiseerde in dit kader recent het huidige tuchtrecht. Dit is immers gericht op de individuele beroepsbeoefenaar; de organisatie (graad) waarin deze moet functioneren blijft meestal buiten schot. Ook anderen dan de professionals die vaak ook direct verantwoordelijk zijn voor het functioneren van ketenzorg

worden ontzien.¹⁴ Waar individuen zich juist onttrekken aan de organisatie rondom de patiëntenzorg, aan regionale en nationale richtlijnen en het multidisciplinaire gedachtegoed wordt steeds harder opgetreden door de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Volume als 'etalage-' of als kwaliteitsindicator?

Het is extreem moeilijk om de resultaten van behandelingen te vergelijken waarbij het aantal nieuwe patiënten met kanker en de ervaring van de oncologisch specialist als variabelen worden geanalyseerd. Dit verband lijkt er wel te bestaan, zij het dat dit met name bekend is voor de heekundige specialismen. Het meeste onderzoek dat met dit doel is verricht betreft de behandeling van het mammacarcinoom.¹⁵ Het is onomstotelijk vast komen te staan dat volume en ervaring rechtstreeks van invloed zijn op de overlevingscijfers. Deze kunnen zelfs tot 33 procent verschil in de vijfjaars overleving leiden.^{16,17} Als dit voor mammatumoren geldt dan geldt dit zeker voor hoofd-halstumoren waarvan de behandeling doorgaans complexer is.

Het zou goed zijn en getuigen van inzicht om de behandeling van bepaalde tumoren te concentreren in erkende (dus getoetste) expertisecentra. De incidentie, de ernst van de aandoening, de complexiteit van de behandeling en de gevolgen die een behandeling met zich meebrengt op langere termijn, zijn belangrijke parameters in dezen. De Nederlands Werkgroep voor Hoofd-Hals Tumoren, gesteund door de wetenschappelijke verenigingen, heeft zich in de Nota 2001 en de Nota 2013 uitgesproken dat de betrokken centra aan kwaliteitseisen moeten voldoen om onderdeel te kunnen uitmaken van dit nationale netwerk van werkgroepen.^{9,18} Naast eisen aan de expertise en de bezetting van het aantal specialisten en de aantoonbare betrokkenheid van onder-

steunende specialismen is ook het aantal patiënten dat verwezen wordt naar een centrum een belangrijk criterium.

Kwantiteit en kwaliteit gaan wat betreft de oncologie hand in hand

Op deze plaats wil ik enkele aandoe-ningen aanhalen waarvoor in Nederland doorgaans suboptimale zorg beschikbaar is en waarvan ik van mening ben dat deze binnen de multidisciplinaire aanpak van de hoofd-halsoncologie zouden moeten vallen: het tracheacarcinoom en het schildklier-
klierkarcinoom.

Het tracheacarcinoom komt weinig voor, in Nederland worden ongeveer twintig nieuwe patiënten met een tracheacarcinoom per jaar gezien. De kwantiteit lijkt een beperkende factor om kwalitatief goede zorg voor de individuele patiënt te kunnen bieden.

In samenwerking met het Integraal Kankercentrum Oost (iko) hebben wij recent een retrospectieve studie afgesloten naar het vóórkomen van het tracheacarcinoom en met name naar de behandeling van het tracheacarcinoom.¹⁹

Alle patiënten met een histologisch bevestigd tracheacarcinoom in de periode 1989 -2002 werden getraceerd via de Nederlandse Kankerregistratie. Dit bleek om 308 patiënten te gaan. De jaarlijkse incidentie bleek 0,142 per 100.000 inwoners te zijn. De gemiddelde leeftijd op het moment van de diagnose was 64 jaar. Bij 15 personen werd de tumor bij autopsie gevonden. Slechts 34 patiënten ondergingen een chirurgische behandeling, soms aangevuld met radiotherapie. De vijfjaars overleving van deze groep was aanzienlijk beter dan de groep patiënten die geen chirurgische behandeling kreeg, namelijk 51 procent respectievelijk 11 procent (figuur 4). Het lage percentage wat betreft de

chirurgische behandeling komt overeen met andere epidemiologische nationale studies, maar staat haaks op het gegeven dat ongeveer 45 tot 55 procent van de patiënten operabel zou zijn en zo in aanmerking komt voor een in opzet curatieve behandeling. Op basis van deze gegevens kan worden gesteld dat van de 10 nieuwe patiënten, 4 patiënten niet die behandeling krijgen die hun een curatieve kans zou kunnen bieden. Concentratie van deze zorg lijkt dan ook dringend aangewezen.

Deze stelling is voor iedere specialist acceptabel. Echter: alleen de betrokken specialist die het belang van de patiënt centraal stelt, zal de patiënt daadwerkelijk verwijzen. Helaas zijn er vaak ook andere belangen en ervaringen die niets met de patiënt van doen hebben maar wel van invloed kunnen zijn op verwijspatronen. Uit deze woorden blijkt enige teleurstelling: de Nederlandse situatie en de intercollegiale verhoudingen staan nog niet toe dat een duidelijke en onderbouwde stellingname over concentratie van zorg geaccepteerd wordt, laat staan tot uitvoer wordt gebracht.

Soortgelijke geluiden zijn ook vastgesteld door Kievit (lumc, 2005) naar aanleiding van de opstelling van de nationale Richtlijn Schildklierkarcinoom. Tachtig procent van de toen geënketeerde chirurgen vindt dat de zorg rondom het schildklierkarcinoom geconcentreerd moet worden, maar ook tachtig procent van de chirurgen vindt dat het ziekenhuis waarin hij/zij werkt voldoet aan een dergelijke centrumfunctie.

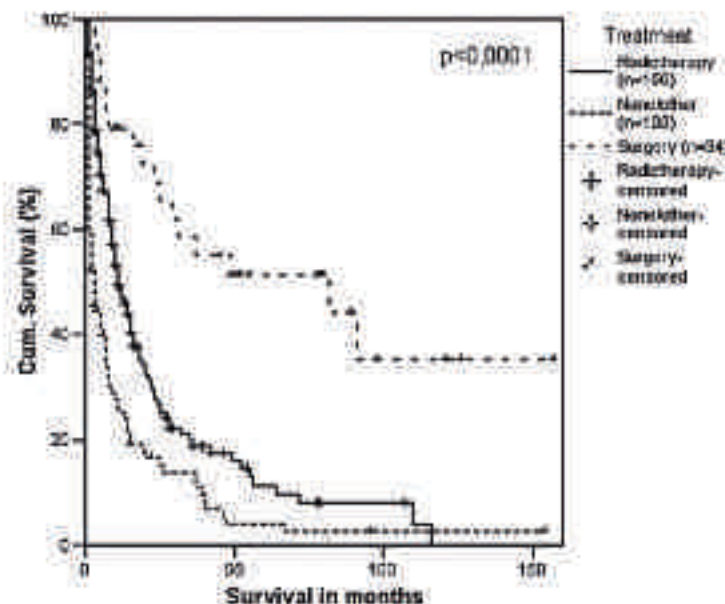
In Nederland werden in 2003 373 nieuwe patiënten met een schildklierkarcinoom gezien. Gemiddeld wenden zich ongeveer 3 nieuwe patiënten per jaar tot een ziekenhuis.¹ Doorgaans (in ongeveer 80-90 procent) betreft het een gedifferentieerd schild-

kliercarcinoom (papillair schildkliercarcinoom of folliculair schildkliercarcinoom in een verhouding van twee-derde tot eenderde). De behandeling behoort bij de overgrote meerderheid van patiënten te bestaan uit een totale thyreoïdectomie, gecombineerd met een nabehandeling met ¹³¹I. De prognose is doorgaans zeer goed, doch daar ligt ook de valkuil. Een te relativerende opstelling ligt op de loer.

Een aantal aspecten is van belang om het pleidooi voor concentratie van deze zorg in te kunnen zien. Ten eerste: indien de volgende kenmerken worden aangetroffen bij echografisch onderzoek van een schildkliernodus: echoarm solide, irregulair begrensd, aanwezigheid van microcalcificaties en een voornamelijk intranodulair vasculair patroon, is de verdenking op een maligne schildkliertumor dusdanig hoog, dat een cytologische punctie bij voorkeur onder echogeleiding plaats dient te vinden. De cytologische punctie dient dan wel door een arts te worden verricht die deze techniek beheerst en het aspiraats dient direct beoordeeld te worden op zijn diagnostische waarde. Door gebruik te maken van de (echogeleide) cytologische punctie kan het aantal (hemi-) thyreoïdectomieën met 25 tot 50 procent worden teruggebracht!³ Helaas zijn deze faciliteiten en voorwaarden niet in alle ziekenhuizen beschikbaar en worden dus concessies gedaan ten aanzien van de vakinhoudelijke zorg.

Vervolgens is een goede beoordeling van de hals van belang, daar er een hoge incidentie bestaat van halskliermetastasen, met name indien er sprake is van een papillair schildkliercarcinoom (de kans hierop wordt in verschillende studies weergegeven van 30 tot 90 procent). Hoewel de prognose niet direct gerelateerd is aan de aanwezigheid van halskliermetastasen is een primaire selectieve halsklierdissectie wel aangewezen indien meta-

Figuur 4



stasen worden aangetoond. De kans op een lokaal en/of regionaal recidief wordt daarmee aanzienlijk verkleind.

Bovendien dient voor het uitvoeren van een halsklierdissectie voldoende chirurgische expertise aanwezig te zijn. Het zogenaamde 'node picking' heeft geen plaats meer in de primaire behandeling en lijkt te duiden op een ontbrekende vaardigheid ten aanzien van halsklierdissecties. Indien de resectie irradicaal is – en hiermee wordt bedoeld dat er nog een significante hoeveelheid schildklierweefsel met of zonder tumor wordt aangetoond op een scintigram, of dat er halskliermetastasen worden aangetoond – moet een heroperatie overwogen worden. Dit zou in mijn ogen dan moeten geschieden in een hoofd-halscentrum. Enerzijds vanwege de chirurgische expertise, anderzijds kan de nucleair geneeskundige de kans van slagen van een ¹³¹I-behandeling inschatten. Anders en bij geringe resten schildklierweefsel worden patiënten met een ablatiedosis ¹³¹I behandeld.

De prognose is doorgaans goed, maar deze wordt juist sterk bepaald door het al of niet ontstaan van een lokaal recidief. Een adequate primair chirurgische behandeling is dan ook van eminent en helaas vaak onderschat belang, aangezien de radicaliteit van de operatie een zeer belangrijke, soms zelfs doorslaggevende factor is voor het succes van de ¹³¹I nabehandeling.

Helaas is de ervaring van de Nijmwhth dat in ongeveer 50 procent van de patiënten die worden gezien met een lokaal en met name regionaal recidief, dit te wijten is aan een niet adequaat uitgevoerde primaire operatie. Ook hier speelt het aantal patiënten weer een belangrijke rol: hoeveel patiënten zijn er nodig om een multidisciplinaire werkgroep in te richten om de zorg zo optimaal mogelijk te laten verlopen en hoeveel operaties dient een chirurg te verrichten om te kunnen spreken van kwalitatief goede zorg? In de conceptversie van de richtlijn worden twee niveaus ziekenhuizen voorgesteld: het Level 1-ziekenhuis en het Level 2-ziekenhuis. Het onder-

scheid wordt gemaakt op basis van de bezetting, de expertise en de mogelijkheden voor een multidisciplinaire samenstelling van betrokkenen.³

In een Level 1-ziekenhuis werken ten minste twee (hoofd-hals)chirurgen met uitvoerige expertise op het gebied van het schildklier carcinoom en de hoofd-halschirurgie. Mijns inziens dient dit in te houden dat dit door de betrokken specialisten pas bereikt wordt na een fellowship hoofd-halsoncologie en dat meer dan 50 procent van de werkzaamheden dan ook op dit gebied dienen te liggen. Er bestaat dan logischerwijs ervaring met halsklierdissecties en heroperaties, met name bij het optreden van loco-regionale recidieven. In een Level 1-ziekenhuis bestaat ook een multidisciplinaire werkgroep endocriene tumoren.

In een Level 2-ziekenhuis werkt tenminste één chirurg die zich heeft toegelegd op de schildklierchirurgie en voert alle operaties van de schildklier uit. Er bestaat een communis opinio over het beleid en de chirurgische techniek en er is gestructureerd multidisciplinair overleg over patiënten met schildklier carcinoom.

In de conceptversie wordt aanbevolen 'om patiënten die een indicatie hebben voor diagnostische chirurgie (hemithyreoidectomie) in verband met schildklierpathologie te opereren in een ziekenhuis waar minimaal tien tot vijftien schildklieroperaties per jaar per chirurg worden verricht.

De contralaterale hemithyreoidectomie kan, bij afwezigheid van halskliermetastasen en ongecompliceerd verloop van de eerste operatie in principe in hetzelfde centrum plaats vinden.

Patiënten bij wie preoperatief vaststaat dat er sprake is van een schildklier carcinoom dienen te worden geopereerd in een Level 2- of Level 1-ziekenhuis'.

Indien preoperatief een sterke verdenking op of bewezen aanwezigheid van

halskliermetastasen bestaat beveelt de werkgroep aan de operatie in een Level 1-ziekenhuis uit te voeren. De patiënten met een bewezen maligniteit en met een gecompliceerd beloop (irradicale eerste resectie) of een nieuwe operatie in eerder geëxploreerd gebied dienen verwezen te worden naar een Level 1-ziekenhuis. Een verwijzing naar een hoofdhalencentrum is dan expliciet gewenst. Patiënten met een medullair of anaplastisch schildklier carcinoom vallen buiten het bestek van deze richtlijn, zij dienen altijd in een Level 1 -ziekenhuis te worden behandeld.

De follow-up na initiële therapie dient gedurende het eerste half jaar na de ablatie te gebeuren in het ziekenhuis waar de 131I is toegediend in verband met de complexiteit van het bepalen van hoog dan wel laag risico. Laagrisicopatiënten kunnen daarna worden vervolgd in een regionaal ziekenhuis door een internist-endocrinoloog met ervaring met deze vorm van follow-up.³ Er zijn dus goede redenen om de diagnostiek en de primaire behandeling van patiënten met een schildklier carcinoom te laten plaatsvinden in teamverband. Een werkgroep voor hoofd-halstumoren is daar uitermate geschikt voor, zeker wanneer er sprake is van een verder gevorderd carcinoom of indien er halskliermetastasen aanwezig zijn. De NijmHWWG mag zich gelukkig prijzen dat deze voor Nederland nog unieke samenwerking met de afdeling heelkunde, de afdeling endocrinologie en de afdeling nucleaire geneeskunde recent tot stand is gekomen.

Organisatie van follow-up

Het vroegtijdig opsporen van een a-symptomatisch recidief wordt door de medische beroepsgroep doorgaans als belangrijkste motief voor follow-up beschouwd. Hierbij wordt uitgegaan van de veronderstelling dat de behandeling van kleine of beperkte reci-

dieven een betere kans biedt op overleving enerzijds en resulteert in minder morbiditeit ten gevolge van deze behandeling anderzijds.

Follow-up heeft echter ook een aantal andere doelen, waarbij de belangen van de patiënt en de medicus niet overeen hoeven te komen. Enerzijds wil de patiënt juist bevestigd worden dat er géén recidief aanwezig is – dit kan bijdragen aan zijn of haar algehele welbevinden. Daarnaast biedt follow-up voor de patiënt een mogelijkheid om begeleid te worden met het oog op de verwerking van de effecten van de oncologische aandoening en de resterende morbiditeit. De medicus daarentegen zal tevens kunnen screenen op tweede (a-symptomatische) primaire tumoren. Ook biedt gestructureerde follow-up voor hem of haar de mogelijkheid om de resultaten en complicaties van het eigen handelen vast te leggen.

In de promotiestudie van Ritoe (2007) gericht op vroegdetectie van een lokaal of regionaal recidief na behandeling van een larynxcarcinoom werden drie groepen patiënten die hun reguliere follow-up doorliepen met elkaar vergeleken. Eén groep werd gevormd door die patiënten waarbij een recidief gedetecteerd werd in een a-symptomatische fase tijdens een routinecontrole; bij een tweede groep patiënten werd het recidief ontdekt op basis van door de patiënt aangegeven klachten tijdens een reguliere follow-upcontrole; de derde groep patiënten kwam voor een tussentijdse controleafspraak, omdat ze klachten hadden die geassocieerd bleken te zijn met een recidief. De overlevingskansen van deze drie groepen patiënten bleken gelijk te zijn; ook de therapeutische opties die geboden konden worden verschilden niet. In 88 procent van alle patiënten met een lokaal en/of regionaal recidief van het larynxcarcinoom werd dit recidief in de eerste drie jaar van follow-up gedetecteerd.

Het ligt voor de hand dat de behandel-mogelijkheden zeer beperkt zijn als in feite alle behandelopties al toegepast zijn in de primaire fase na de diagnose larynxcarcinoom: als de patiënt al radiotherapie en een laryngectomie heeft ondergaan is de mogelijkheid op een in opzet curatieve behandeling zeer beperkt indien een lokaal en/of regionaal recidief wordt ontdekt. Uit eigen studie bleek dat bij 80 van de 259 patiënten die een totale larynx-terpatie hebben ondergaan gedurende de follow-up een recidief ontstond. Slechts bij één patiënte (van de 259) leidde een reguliere followup controle waarbij een a-symptomatisch recidief ontdekt werd tot een uiteindelijk curatief gebleken behandeling.

Risicofactoren spelen een belangrijke rol in de kans op het krijgen van een recidief en zouden dan ook een rol kunnen spelen indien een follow-upschema moet worden ontworpen als een gegeneraliseerde follow-up niet die resultaten biedt die ervan verwacht worden. In een groep patiënten na behandeling van een larynxcarcinoom (n=402) hebben wij een aantal te verwachten risicofactoren geanalyseerd. Tumorstadium (stadium I versus II t/m IV), leeftijd en het al of niet continueren van het roken na de behandeling bleken onafhankelijke factoren te zijn die in een theoretisch model in het meest gunstige geval (stadium I, na de diagnose larynxcarcinoom gestopt met roken) tot een lage recidiefkans leiden (15 procent) en in het slechtste geval (stadium II t/m IV, roken gecontinueerd na behandeling) tot een hogere recidief kans (29 procent) leiden.

Indien een follow-upschema moet worden vastgesteld dat gericht is op vroegdetectie van een recidief of tweede primaire tumor, zijn de volgende drie vragen van eminent belang: zijn de toegepaste onderzoeks-methodes voldoende sensitief, hoe vaak moeten de controles plaatsvinden

en hoelang moet de controle periode zijn? Vanuit het perspectief van de patiënt dient echter voor een andere benadering gekozen te worden. Uit de bovengenoemde studies van Ritoe en anderen is gebleken dat van alle geplande routinecontroles daadwerkelijk 98 procent is afgelegd door deze patiëntengroep. Dit opvallend hoge percentage zegt mogelijk iets over de vanzelfsprekendheid van deze controles voor de patiënt en de waarde die de patiënt aan deze controles hecht.

Moet op basis van de uitkomsten van bovengenoemde studies de follow-up nu anders ingericht worden? In deze studies is met name de doelmatigheid van het hoofddoel van follow-up geanalyseerd. Op basis hiervan moet worden geconcludeerd dat een follow-upschema zoals dat nu gehanteerd wordt niet aan dat doel voldoet. Indien de neventoelen in ogenschouw worden genomen – psychosociale begeleiding, registratie en behandeling van morbiditeit en registratie van behandeluitkomsten –, moet worden bepaald wat de waarde hiervan is voor het in stand houden en de inrichting van het huidige follow-upschema. Er zijn sterke aanwijzingen dat er een aanzienlijke reductie van morbiditeit aanwezig is in het eerste jaar na de behandeling. De psychische stabiliteit en de globale kwaliteit van leven van behandelde oncologische patiënten wordt meestal binnen drie jaar bereikt. Het aandeel van de arts dat tot deze verbeteringen leidt, lijkt beperkt te zijn. Wellicht dat oncologisch verpleegkundigen hierin een veel belangrijkere rol kunnen vervullen.

Voor patiënten na behandeling van een hoofd-halscarcinoom beveel ik mede gebaseerd op onze studies nu een follow-upschema aan dat in het eerste jaar een combinatie met verpleegkundige controles mogelijk maakt naast de routinecontroles. De duur dient beperkt te worden tot drie jaar na de behande-

ling, eventueel kan een deel van de controles zelfs altemnerend plaatsvinden in het behandelcentrum en door de oorspronkelijke verwijzer. Het bespreken van het doel van het controleschema met de patiënt is zeer belangrijk. In feite zijn ook hier kwaliteitsindicatoren noodzakelijk, die dienen te worden vastgesteld door patiënten enerzijds en professionals – onder wie ook verwijzers en oncologisch verpleegkundigen – anderzijds. Aan de hand van deze indicatoren kunnen de effecten worden geobjectiveerd.

Het doel? Verdere verbetering van de patiëntenzorg!

Slot

Door de instelling van de leerstoel Keel-, Neus- en Oorheelkunde, in het bijzonder de hoofd-halsoncologie, wordt de Nijmeegse Werkgroep voor Hoofd-Hals Tumoren verder verstevigd. Door de recente instelling van de leerstoel Translationele Radiotherapie en de ophanden zijnde invulling van nog een derde nieuwe leerstoel in onze werkgroep kunnen wij/de leden van de Werkgroep de toekomst ten aanzien van patiëntenzorg, onderzoek en opleiding en onderwijs met veel optimisme tegemoet zien.

Het fundament van het onderzoek binnen de huidige werkgroep is in de jaren negentig gelegd en de resultaten komen eindelijk in beeld getuige het aantal promotieonderzoeken die momenteel in een eindfase zijn. De kersverse hoogleraren moeten de komende maanden benutten om het onderzoek een duidelijke en herkenbare plaats te geven in het nieuwe matrixmodel waarover nu binnen de muren van het UMC gesproken wordt. Door de nieuwe opzet van de studie geneeskunde wordt veel van wat hierboven beschreven voor studenten gewone kost. Het Raamplan 2001 Artsopleiding laat niets aan onduidelijkheid over: de nieuwe arts zal vanzelf-

sprekend getoetst worden op vakinhoudelijk kennis maar juist ook op vaardigheden en professioneel gedrag met betrekking tot het functioneren als toekomstig arts. Multidisciplinaire samenwerking zal hij/zij als vanzelfsprekend vinden.

De inrichting van de studie met duidelijke doelen en omschreven competenties (eindtermen) op het gebied van medische aspecten, wetenschappelijke aspecten, persoonlijke aspecten en aspecten in relatie tot de maatschappij en het gezondheidszorgsysteem sluiten nauw aan met hetgeen door mij is gezegd: de toekomst zal naar ik verwacht veel goeds brengen! De participatie van de kno-heelkunde in het nieuwe curriculum geneeskunde zal toenemen, ook op het gebied van de oncologie waarbij het wenselijk is dat er een meer gestructureerde keuzestage 'oncologie' of zelfs 'hoofd-halsoncologie' ontwikkeld wordt. Dit mede als bijdrage aan het onderwijs maar zeker ook om de hoofd-halsoncologie te profileren onder de medisch studenten, teneinde op die manier ook de mogelijkheden voor vervolgopleiding te kunnen tonen.

De begeleiding van wetenschappelijke stages tijdens de postdoctorale fase van de medische studie behoort tot de vaste taak van de academisch medisch specialist en zal ook in de nieuwe opleidingsstructuur gehandhaafd worden.

Meerdere studenten hebben hier optimaal van kunnen profiteren, regelmatig heeft dit geleid tot een promotiestudie. Ik zie het als belangrijke opgave om medisch studenten te stimuleren en te enthousiasmeren voor de keel-, neus- en oorheelkunde in het algemeen en de oncologie van het hoofd-halsgebied in het bijzonder.

In het UMC St Radboud worden jaarlijks meer dan 450 nieuwe patiënten met een hoofd-halstumor gezien. Dit gegeven, samen met de harmonieuze samenwerking tussen de diverse afde-

lingen, creëert een goed opleidingsklimaat. Binnen de specialismen mondkakchirurgie en keel-, neus- en oorheelkunde in het umc St Radboud is de opleiding voor hoofd-halschirurgie (kivo respectievelijk kno-vo) toegekend door beide beroepsverenigingen.

Binnen de afdeling radiotherapie wordt momenteel een opleidingsprogramma ontwikkeld op dit gebied.

Er bestaat echter geen structurele financiering in het umc St Radboud zodat de opleidingscapaciteit alleen benut kan worden door incidentele financiering (bijvoorbeeld door toekenning van een kwf-fellowship). Een goede capaciteitsplanning is daarom niet mogelijk. Vraag en aanbod zijn nu niet op elkaar afgestemd: recent heeft een aantal fellows na hun opleiding een algemeen ziekenhuis verkozen boven de voortzetting van hun werkzaamheden in een centrum. Capaciteitsplanning door bijvoorbeeld de nwhht en het inrichten van slechts een beperkt aantal opleidingsplaatsen zijn gewenst.

Ik heb gezegd ■

Referenties

1. www.ikcnet.nl/ >> Nederlandse Kankerregistratie
2. Brouha X, Tromp D, de Leeuw J, Koole R, Slootweg P, Hordijk GJ. Stijgende incidentie van invasieve (T4)- hoofd-halscarcinomen in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, 1980-1998. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1131-1135.
3. www.ikcnet.nl/ >> Oncoline
4. Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, Braspenning J, Ouwens M, Schouten J, Marres H, Dijkstra R, Grol R. Clinical indicators: development and applications. Neth J Med 2007; 65: 15-22.
5. Haward R, Amir Z, Borril C, Dawson J, Scully J, West M, Sainsbury R. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation of their effectiveness. Br J Cancer 2003; 89: 15-22.
6. Wagner E. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ 2000; 320: 569-572.

7. Ouwens M, Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, Grol R. Integrated care programmes for chronically ill patients: a review of systematic reviews. Int J Qual Health Care 2005; 17: 141-146.
8. Ouwens M, Marres H, Hermens R, Hulscher M, van den Hoogen F, Grol R, Wollersheim H. Quality of integrated care for patients with head and neck cancer. Development and measurement of clinical indicators. Head Neck 2007; 29:378-386.
9. Beleidsnotitie Hoofd-Hals Oncologische Zorg 2013. Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren, Nieuwegein 2003.
10. Evaluatie knelpunten in de zorg voor de hoofd-hals oncologische patiënt. Nederlandse Werkgroep Hoofd- Halstumoren, Utrecht 2002.
11. Giard R. Ziekenhuizentop-100: wisselende ranglijsten, wisselende reputaties. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 2355-2358.
12. Knol A. Ziekenhuizentop-100: wisselende ranglijsten, wisselende reputaties. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 2840-2841.
13. van Dishoeck A, Steyerberg E. Ziekenhuizentop-100: wisselende ranglijsten, wisselende reputaties. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 265-261.
14. Crul B. Tuchtrect is niet meer van deze tijd. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 62-65.
15. IOG. Cancer Guidance Sub-group of the Clinical Outcomesgroup. Improving Outcomes in Breast Cancer, Produced by Department of Health. Manual Cat. Nos. 96 CC0021 & Research Evidence 96 CC0022. 1996.
16. Gillis C, Hole D. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. BMJ 1996; 312:145-8.
17. Skinner K, Helsper J, Deapen D, Ye W, Sposto R. Breast cancer: do specialists make a difference? Ann Surg Oncol 2003; 10:606-615.
18. NWHHT Nota Hoofd-Hals Oncologische Zorg 2001. Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren, Utrecht 1993.
19. Honings J, van Dijk J, Verhagen A, van der Heijden H, Marres H. Incidence and treatment of tracheal cancer: a nationwide study in the Netherlands. Ann Surg Oncol 2007; 14:968-976.
20. Ritoe SA. Routine follow-up after laryngeal cancer treatment. Thesis, Radboud University Nijmegen 2007.

Verslag NWHHT-Studie Groep

2 Februari 2007, UMCG in Groningen

prof. dr. J.A. Langendijk
UMC Groningen

Op vrijdag 2 februari 2007 vond de 5de bijeenkomst van de NWHHT-Studie Groep (NWHHT-SG) plaats in het Universitair Medisch Centrum Groningen in Groningen. De bijeenkomst werd wederom goed bezocht, met in totaal 36 deelnemers, waarbij alle NWHHT-centra waren vertegenwoordigd. Sinds 1 januari 2007 is de Stuurgroep van de NWHHT-SG officieel van start gegaan. De Stuurgroep heeft als taak (1) het organiseren en vaststellen van de agenda van de NWHHT-SG bijeenkomst (2 x per jaar); (2) het beoordelen van de "outlines" van studievoorstellen op de geschiktheid om te worden gepresenteerd op de NWHHT-SG bijeenkomst en

Tabel 1: Samenstelling Stuurgroep

Naam	Instelling	Specialisme
Hans Langendijk (vz)	UMCG Groningen	Radiotherapie
Remco de Bree	VUMC Amsterdam	KNO
Michiel van den Brekel	NKI/AVL Amsterdam	KNO
Pierre Hupperetz	AZM Maastricht	Medische Oncologie
Eric van der Meij	Erasmus MC Rotterdam	Kaakchirurgie
Robert Takes	UMCN St Radboud Nijmegen	KNO
Ton Langeveld	UMCL Leiden	KNO
Chris Terhaard	UMCU Utrecht	Radiotherapie

(3) het beoordelen van en adviseren over uitgewerkte studievoorstellen. De Stuurgroep bestaat uit vertegenwoordigers van de acht centra, waarbij ernaar gestreefd is zoveel mogelijk specialismen

te laten participeren (Tabel 1). De centra bepalen zelf wie zij afvaardigen. De Stuurgroep heeft in de eerste vergadering Hans Langendijk uit het UMCG als voorzitter gekozen tot 1 januari 2008.

Lopende studies

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

Doel van de studie:

Validatie van Microarray Gene Expression Profile (Roepman, et al. 2005) voor het voorspellen van lymfekliermetastasen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte en orofarynx.

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het UMCN St Radboud en wordt gesubsidieerd door het KWF (KWF KUN 2006-3675). Alle NWHHT-centra participeren in deze studie. Vanuit een aantal centra zullen parallel-studies worden gedaan op hetzelfde materiaal.

Inclusiecriteria

Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte of orofarynx die zijn behandeld tussen 2004 en 2006 en waarvan vriescoupe materiaal aanwezig is, kunnen worden geïnccludeerd. De patiënten mogen niet zijn voorbehandeld en de halsklierstatus dient te zijn bepaald door (1) halsklierdissectie, (2) follow up

van tenminste 2 jaar in geval van een "wait-and-see"-beleid bij een klinisch negatieve hals, of (3) een cytologisch positieve hals voor behandeling in geval van een niet-chirurgische behandeling van de hals. De schatting is dat de acht centra circa 400 patiënten kunnen aanleveren.

Stand van zaken

In de eerste helft van 2007 zal worden gestart met het verzamelen van het materiaal. In de tweede helft van 2007 zullen de analyses worden verricht. In 2008 zal over de resultaten worden gerapporteerd.

NWHHT 2000-01: ARCON-studie (Hans Kaanders, UMCN St Radboud, Nijmegen) (Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotinamide) en VAMP-studie.

Doel van de studie:

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.

Studie-design



Setting

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

Translationeel onderzoek

Aan deze klinische studie is een translationeel onderzoeksproject gekoppeld (VAMP-studie). In deze translationele studie wordt gekeken of op basis van moleculaire markers voorspeld kan worden welke patiënten het meest baat hebben bij een behandeling met ARCON ten opzichte van geacceleerde radiotherapie alleen. Hierin participeren 4 centra. Deze studie wordt gesubsidieerd door het KWF. In deze studie zijn 192 patiënten ingesloten (Tabel 2).

Inclusie

Voor de studie zijn 344 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden, waarvan er 305 zijn ingesloten (Tabel 2). De verwachting is dat de studie in 2007 met succes kan worden afgesloten.

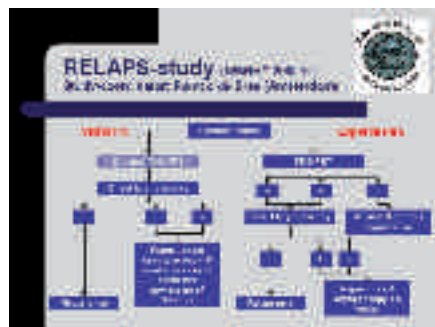
Tabel 2: Inclusie ARCON-studie

Instelling	Aantal patiënten ARCON VAMP	
UMCN St Radboud Nijmegen	135	135
UMCU Utrecht	71	25
VUMC Amsterdam	37	17
UMCG Groningen	22	
AZM Maastricht	21	15
UMCL Leiden	16	
London	3	
TOTAAL	305	192

**NWHT 2005-01: RELAPS-studie
(Remco de Bree, VUMC Amsterdam)(REcidief Larynxcarcinoom na radiotherapie PET-Studie)**

Doel van de studie:

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

Studie design**Setting**

De studie is geïnitieerd vanuit het VUMC Amsterdam en wordt gesubsidieerd door ZonMW (ZonMW 945-04-

311). Alle NWHHT-centra participeren in deze studie.

Inclusie

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

Voor de studie zijn 150 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden, waarvan er 71 zijn ingesloten (Tabel 3).

Tabel 3: Inclusie RELAPS-studie

Instelling	Aantal patiënten
VUMC Amsterdam	22
UMCG Groningen	16
UMCN St Radboud Nijmegen	15
UMCU Utrecht	11
AVL/NKI Amsterdam	6
AZM Maastricht	1
Erasmus MC Rotterdam	0
LUMC Leiden	0
TOTAAL	71

**NWHT 2006-01: PARTIR-studie
(Chris Terhaard, UMCU Utrecht)(Postoperative Accelerated RadioTherapy versus conventional radiotherapy in squamous cell head and neck cancer for the Intermediate Risk group.)**

Doel van de studie:

Een prospectief gerandomiseerde studie waarin gekeken wordt naar de invloed van de totale duur van de postoperatieve radiotherapie na chirurgie bij patiënten met een intermediair risico op een locoregionaal recidief.

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het UMCU Utrecht en wordt gesubsidieerd door het KWF (CKTO 2005-24).

Studie design**Inclusie**

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) plaveiselcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx; (2) primaire curatieve chirurgie; (3) intermediair risico voor een locoregionaal recidief, zoals in geval van >1 positieve lymfkliemetastase zonder kapseldoorbraak, krappe resectiemarges (1-5 mm), T3-T4 tumoren en perineurale groei. Voor de studie zijn 400 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden, waarvan 21 zijn ingesloten (Tabel 4).

Tabel 4: Inclusie PARTIR-studie

Instelling	Aantal patiënten
UMCU Utrecht	16
UH Gasthuisberg Leuven	4
UMCN St Radboud Nijmegen	1
TOTAAL	21

**NWHT 2003-01: POPART-studie
(Hans Langendijk, UMCG Groningen)(PostOperative Accelerated RadioTherapy versus conventional radiotherapy in squamous cell head and neck cancer for the high risk group.)**

Doel van de studie:

Een prospectief gerandomiseerde studie waarin wordt gekeken naar de invloed van de totale duur van de postoperatieve radiotherapie na chirurgie bij patiënten met een hoog risico op een locoregionaal recidief.

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het VUMC Amsterdam/UMCG Groningen en wordt gesubsidieerd door het KWF (CKTO 2003-11).

Studie design



Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) plaveiselcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx; (2) primaire curatieve chirurgie; (3) hoog risico voor een locoregionaal recidief, zoals in geval van lymfkliermetastase(n) met kapseldoorbraak en/of positieve snijvlakken (<1 mm).

Voor de studie zijn 350 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden, waarvan 21 zijn ingesloten (Tabel 4).

Tabel 4: Inclusie POPART-studie

Instelling	Aantal patiënten
UMCU Utrecht	28
UMCN St Radboud Nijmegen	23
VUMC Amsterdam	18
UMCG Groningen	12
MAASTRO Maastricht	12
ARTI Arnhem	5
BVI Tilburg	5
UH Gasthuisberg Leuven	3
RIF Leeuwarden	3
LUMC Leiden	2
TOTAAL	111

Nieuwe voorstellen

NWHHT 2007-02: Evaluatie van effectiviteit van hyperbare zuurstof

therapie versus conservatieve behandeling op late bestralings-schade in het hoofd-halsgebied (Ludy Smeele, NKI/AVL Amsterdam)

Vraagstelling

Wat is de effectiviteit van hyperbare zuurstof therapie bij late radiotherapie-geïnduceerde schade in het hoofd-halsgebied versus conservatieve behandeling.

Design



Voortgang

De vraagstelling van deze studie wordt door de aanwezigen als uitermate relevant beschouwd. Vanuit de verschillende centra is belangstelling om aan deze studie mee te doen. De studie zal vanuit het NKI/AVL Amsterdam (Ludy Smeele) worden gecoördineerd.

Besloten wordt het definitieve protocol verder uit te werken.

NWHHT 2007-03: METER-studie (Jan-Paul de Boer)(Methotrexate ± erbitux in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck)

Vraagstelling

Wat is de haalbaarheid van hoge dosis gehyperfractioneerde geaccelereerde radiotherapie op een beperkt veld met high-tech radiotherapie technieken (stereotaxie of IMRT) in combinatie met cetuximab.

Design

NWHHT 2007-04: Phase II study on reirradiation and cetuximab (Hans Langendijk, UMCG Groningen)

Vraagstelling

Wat is de toegevoegde waarde van Erbitux aan MTX bij een lokaal uitbehandeld of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Design

Fase II studie met als primair eindpunt het aantal patiënten dat 80% van de geplande behandeling kan ontvangen: d.w.z. 80% van de geplande RT dosis en 80% van de geplande dosis cetuximab. Aantal benodigde patiënten: 50.

Voortgang

Het studievoorstel zal eventueel in samenwerking met andere groepen (DAHANCA of EORTC) verder worden uitgewerkt.

NWHHT 2007-05: SNUS-studie (Ultrasound guided fine needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases of early oral and oropharyngeal cancer)(Remco de Bree, VUMC Amsterdam)

Doelstelling

Evaluatie en vergelijking van diagnostische strategieën gebaseerd op echogeleide cytologische puncties en schildwachtklierprocedure bij patiënten met een klinisch negatieve hals en gepland voor transorale excisie van een mondholte-/orofarynxcarcinoom.

Design

Het betreft een prospectieve cohortstudie. Aantal benodigde patiënten: 42.

Voortgang

Het studievoorstel wordt goed ontvangen en er is voldoende belangstelling voor de haalbaarheid. Het protocol zal verder worden uitgewerkt. ■

Bijeenkomst van de Landelijke paramedische werkgroep HHO

19 januari te Utrecht

Deze werkgroep bestaat uit logopedisten en medisch maatschappelijk werkers uit de academische ziekenhuizen en kankercentra.

De spraakverstaanbaarheid van tracheoesofageale sprekers: analyses en therapie

Petra Jongmans, Algemene taalwetenschappen, NKI-AvL

Een totale laryngectomie verandert de anatomie en de fysiologie van het spraakkanaal en heeft vergaande gevolgen voor de stem en spraak van gelaryngectomeerden.

De introductie van de stemprothese heeft de spraakverstaanbaarheid van deze zogenaamde tracheoesofageale sprekers (TE sprekers) verbeterd ten opzichte van de twee eerdere methodes van spraakrevalidatie: de electrolarynx en de slokdarmspraak. Als we echter de spraak van gelaryngectomeerden vergelijken met de spraak van niet-geopereerde sprekers, dan is een groot verschil in verstaanbaarheid waar te nemen. In Nederland was tot nu toe nog niet op grote schaal in kaart gebracht wat de problemen zijn waarmee TE sprekers te kampen hebben.

Met het huidige project willen we een aantal vragen beantwoorden:

- 1 Wat zijn de specifieke problemen van TE sprekers op het gebied van de uitspraak
- 2 Kunnen we de reden van deze problemen achterhalen
- 3 Kunnen we de spraakverstaanbaarheid verbeteren met gerichte therapie

Om de eerste vraag te beantwoorden hebben we een perceptie experiment uitgevoerd.

Om de tweede vraag te beantwoorden werden akoestische analyses op het spraaksignaal gedaan en wordt gebruik gemaakt van een digitale high-speed camera om de trillingen van de neoglottis in beeld te brengen.

Om de derde vraag te beantwoorden is een interventiestudie uitgevoerd, waarvan momenteel de uitkomsten worden verwerkt.

Het volgende deel is beperkt tot de interventiestudie.

Interventiestudie

Patiënten en methoden

Negen mannelijke TE sprekers hebben meegedaan aan de interventiestudie. Deze mensen waren geselecteerd op basis van een aantal vooraf opgestelde criteria, waarmee werd gestreefd naar een zo homogeen mogelijke groep. Deze groep kreeg negen sessies van een uur aangeboden, waarbij de eerste zes lessen werden besteed aan de klanken die in het luisterexperiment het frequentst fout werden waargenomen. De overige drie lessen bestonden uit voorlezen en spontane spraak waarbij vooral aandacht werd besteed aan intonatie en timing.

Om het effect te testen werden verschillende pre- en posttests afgenomen, steeds met ander spraakmateriaal en andere luisteraars, zoals:

- 1 vragenlijst voor de spreker en een direct familielid
- 2 foneem (klank) identificatie experiment (fonetisch getrainde luisteraars)
- 3 klinische test (woordenlijst) (logopedisten)
- 4 schaaloordeel taak (naïeve luisteraars)

Resultaten

Uit de vragenlijst bleek dat de sprekers na de interventie meer tevreden waren

met hun spraak en daardoor ook met hun leven.

Ook bleek in de pretest dat de sprekers negatiever over hun spraakverstaanbaarheid waren dan hun familie. Dit verschil verdween echter na interventie.

Uit het foneemidentificatie experiment kwam een duidelijk significant resultaat naar voren. Het bleek dat na slechts vijf weken intensieve training klanken veel beter werden waargenomen.

Het schaaloordeel experiment was ietwat teleurstellend. Hierbij werd voorgelezen spraak en semi-spontane spraak beoordeeld. De semi-spontane spraak scoorde zelfs slechter. Waarschijnlijk is er meer tijd en training nodig om het geleerde bij spontane spraak in praktijk te brengen.

De klinische test moet nog worden uitgevoerd.

Conclusie

De eerste resultaten van de interventie zijn overwegend positief. Na afloop waren de deelnemers zelf erg tevreden en meer zelfverzekerd. Naar ons oordeel verdient de spraakverstaanbaarheid van deze groep sprekers meer aandacht en na aanpassing en validatie van het programma is het hopelijk in de toekomst beschikbaar voor alle TE sprekers. ■

L. van der Molen, M.A. van Rossum, F.J.M. Hilgers, L.E. Smeele, A.H. Akerstaff, A.A.M. Hart, F.J.P. Hoebers, C.R.N. Rasch, P.E.M. Lansdaal, M.F. Polak, M.C. Hallo, S. Gonggrijp, D.D. Kerkdijk, A.P. Timmers
Departments of Head and Neck Surgery And Radiotherapy
Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital Amsterdam

Preventie van beperkte mondopening en slik-/ spraakproblemen bij HH patiënten die met chemoradiatie worden behandeld

Achtergrond

Uit onderzoek is gebleken dat chemoradiatie bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied o.a. kan leiden tot trismus en slik-/spraakproblemen. Van bepaalde logopedische oefeningen is bekend dat deze een positieve invloed hebben op de kaakbeweeglijkheid en op de kracht en flexibiliteit van de slikspieren. Verder is bekend dat het oefenen met het therapeutische hulpmiddel Therabite® ook een positief effect heeft op de kaakbeweeglijkheid en op de slikspieren. Echter, het is niet bekend welke van deze methoden preventief en op de lange termijn het meeste effect heeft. Verder weten we ook niet of de compliance bij de ene aanpak hoger is dan bij de andere en welke aanpak ervaren wordt als het minst belastend.

Doel

Om te bepalen met welke aanpak het grootste effect wordt bereikt, zodat deze vervolgens ook standaard als (preventieve) therapie in de klinische praktijk kan worden toegepast, is in september 2006 in het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam een onderzoek gestart met de titel: *Prevention of trismus, swallowing and speech problems in patients treated with chemo-radiation for advanced head and neck cancer.*

Studie-opzet

Het gaat om een prospectief en (open) gerandomiseerd onderzoek met twee interventiegroepen, logopedische oefeningen (N=25) versus Therabite® oefeningen (N=25). Beide interventiegroepen zijn patiënten bij wie vergevorderde hoofd-halskanker is gediagnosticeerd. Daarnaast bestaat een aantal inclusie- en exclusie criteria. Voor het onderzoek komen alleen die patiënten in aanmerking, die een primaire tumor hebben in de mondholte, farynx of larynx en die in aanmerking komen voor chemoradiatie. Patiënten die cognitief of fysiek beperkt

zijn en dus niet in staat zijn om instructies op te volgen of niet in staat zijn de oefeningen uit te voeren, zullen worden uitgesloten. Patiënten worden gevraagd mee te werken aan het onderzoek door een van de behandelende artsen. Door middel van een 'informed consent' geven patiënten schriftelijk toestemming mee te willen werken aan het onderzoek.

Procedure

Patiënten die geschikt lijken voor het onderzoek zullen voordat ze hiermee starten eerst nog door de tandarts/kaakchirurg worden gescreend. Het is namelijk van groot belang dat het kaakgewricht aan het begin van het onderzoek positief wordt beoordeeld. De klinisch onderzoeker zal de patiënten instrueren betreffende de Therabite®-

van leven, spraakverstaanbaarheid, gewicht, orale intake, pijn en compliance.

Prognose

Op dit moment zijn nog geen resultaten beschikbaar. De verwachting is dat de gemiddelde mondopening van de Therabite interventiegroep groter zal zijn dan de gemiddelde mondopening van de standaard interventiegroep. Of dit ook daadwerkelijk het geval zal zijn, zullen de resultaten moeten uitwijzen. ■



Therabite® strekoefeningen



en logopedische oefeningen. Beide groepen worden gevraagd de oefeningen verder zelfstandig uit te voeren tot een jaar na de laatste bestraling. In totaal zijn er vier meetmomenten: de voormeting vindt plaats voor de start van de chemoradiatie; de eerste naming ongeveer 10 weken na de laatste bestraling, de tweede naming een half jaar na de laatste bestraling en de laatste meting een jaar na de laatste bestraling. De primaire uitkomstmaat is de maximale mondopening. Aan de hand van röntgen-slikvideo's wordt tevens gedurende elk meetmoment de orofaryngeale slikefficiëntie beoordeeld. Uitkomstmaten die tevens elk meetmoment geëvalueerd worden zijn kwaliteit

Caroline M. Speksnijder, A. van der Bilt,
H.W. van der Glas, M.A.W. Merkkx, R. Koole:
Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery,
University Medical Center Utrecht
Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery,
University Medical Center St.Radboud,
Nijmegen

Oraal functioneren na oncologische interventie, reconstructie en rehabilitatie van de mondholte

Inleiding

In Nederland was in 2003 de incidentie van maligniteiten in de mondholte 6,0 per 100.000 mannen en 4,2 per 100.000 vrouwen. In de periode 2000-2002 was de 5-jaars overleving 58% bij maligniteiten in de mondholte. Na chirurgisch ingrijpen en/of radiotherapie neemt het oraal functioneren in sterke mate af. Een afname in kwaliteit van functie is waarneembaar in o.a. spraak, kauwvermogen, slikken en speekselproductie. De orale functie is essentieel voor de kwaliteit van leven.

Het doel van dit onderzoek is het objectief en subjectief karakteriseren van verschillende aspecten van orale functie bij een maligniteit in de mondholte.

De volgende vraagstellingen komen aan de orde:

Primair:

- Wat zijn voor de kaakchirurgische praktijk relevante objectieve normwaarden in relatie tot de orale functie bij de drie subgroepen (op basis van tumorlocatie) oncologie patiënten?
- Wat is het tijdsverloop van verschillende aspecten van objectieve orale functie?
- Wat is het tijdsverloop van verschillende aspecten van subjectieve orale functie?

- Bestaat er een verband tussen de objectieve en subjectieve gemeten orale functie?

- Hoe verhoudt de orale functie van deze patiënten op de verschillende meetmomenten zich tot de uitkomsten van gezonde proefpersonen?

Secundair:

- In welke mate heeft de toegepaste reconstructie invloed op de orale functie?
- In welke mate heeft de toegepaste rehabilitatie invloed op de orale functie?
- Is het plaatsen van implantaten voor de radiotherapie effectiever dan erna?
- Is de orale functie bij het toepassen van palliatieve zorg bij grote tumoren ($\geq T3$) beter dan wanneer bij grote tumoren ($\geq T3$) wordt geopereerd?
- Deze secundaire vraagstellingen worden beantwoord met behulp van gegevens uit de medische dossiers van de proefpersonen.

Materialen en Methoden

Het betreft hier een cohort onderzoek van patiënten met maligniteiten in de mond ($n=350$) die zijn behandeld in UMC Utrecht en UMC Nijmegen. Inclusie criteria: maligniteiten ter hoogte van maxilla, palatum molle en durum, tuber maxillare, processus alveolaris superior en wang, trigonum retromol-

lare, processus alveolaris inferior en tong, mondbodem en speekselklieren en overige lokalisatie.

Exclusie criteria: niet in staat te participeren in de onderzoektests en duidelijke cognitieve beschadiging. De metingen vinden plaats ongeveer twee weken voor interventie, vier tot zes weken na chirurgische ingreep, vier tot zes weken na radiotherapie, 1 jaar na interventie, 1 jaar na interventie, 2 jaar na interventie en 3 jaar na interventie. Om referentie waarden te verkrijgen worden 60 gezonde personen éénmalig gemeten.

De orale functie zal worden gekwantificeerd door het objectief meten van het kauwvermogen, kracht (bijt-, tong- en lipkracht), mobiliteit mond, mobiliteit tong, sensibiliteit, mondsluiting, mate van speekselvorming, slikfunctie, spraakfunctie en mobiliteit van nek en schouders. Voor de subjectieve functie worden vragenlijsten afgenomen in relatie tot kwaliteit van leven en mate van depressiviteit. Tevens wordt voor de interventie en twee jaar na de interventie een vragenlijst in relatie tot "copingstijl" afgenomen. ■

Benoeming

Dr. B.F.A.M. van der Laan, KNO-arts, is per 1 mei 2007

aan het UMC te Groningen, benoemd tot

hoogleraar Keel-, Neus- en Oorheelkunde.

Ludi E. Smeele
NKI-AvL

First World Congress of the International Academy of Oral Oncology

Amsterdam, 17-20 mei 2007

“Ik heb nog nooit een congres meegemaakt waarvan de inschrijving werd gesloten vanwege het te grote aantal deelnemers.”

Met deze woorden opende Jatin Shah, voorzitter van de IAOO het congres in Amsterdam.



De IAOO, opgericht in 2005, kent een nogal complexe geschiedenis en is ontstaan uit de overblijfselen van de ICOOC, een eerder initiatief om een forum te creëren voor het organiseren van congressen. In de nieuwe hoedanigheid werd dit eerste congres georganiseerd in Amsterdam en met groot succes. Waar men in eerste instantie uitging van 350 deelnemers moest de inschrijving worden gesloten bij 750, waardoor naar het schijnt nog eens 500 andere gegadigden achter het net visten. Desondanks waren de zalen bepaald niet overvol wat mogelijk te maken had met het mooie voorjaarsweer en de andere verlokkingen die de hoofdstad te bieden heeft.

Tijdens de congresdagen kwamen ruim 300 posters, 200 ingezonden voordrachten, 7 panel discussies en 10 minisymposia aan bod in vier parallelle sessies. Het programma bood voor elk wat wils: van chirurgie tot kwaliteit van leven, van PET tot HPV.

De organisatie heeft het congres als subtitel “a global challenge” meegegeven. In dat licht gezien is het jammer dat de bijdragen die direct of indirect aan dit thema waren gerelateerd niet als zodanig waren gegroepeerd, maar verdeeld over de verschillende sessies.

Het overstijgende kader waarbinnen mondkanker optreedt werd aangegeven door K. Warnakulasuriya, afgevaardigd namens de WHO. Mondkanker is wereldwijd nummer acht in de lijst van meest frequent voorkomende vormen van kanker en wordt gekenmerkt door vaak vergevorderde stadia bij presentatie, een stijgende incidentie en een toename van jonge patiënten. De ziekte komt vooral voor in de ontwikkelende landen en in Oost Europa. In essentie gaat het om traditionele culturen die in snel tempo ‘verwesteren’. Wat doet de WHO? De WHO geeft adviezen aan regeringen en non-gouvernementele organisaties op gebied van primaire preventie en vroege ontdekking. Dit gebeurt vooral aan de hand van documentatie materiaal over “lifestyle” en intoxicaties; in de westerse wereld betreft dit roken en alcohol en in Azië het gebruik van betel en areca.

Alle kennis over p53 mutaties, COX-2 expressie, CD 44 expressie en MDM T309G ten spijt, is de problematiek wereldwijd gezien vooral gerelateerd aan menselijk gedrag. Zo is binnen Europa meer dan 60% van de incidentie vermijdbaar (abstr. O69), is in Schotland en in Canada het risico voor mondkanker aantoonbaar gerelateerd aan armoede (abstr. O62 en O159). De kennis over risicofactoren in Brazilië is slecht bij de bevolking, maar net zo slecht bij artsen en andere hulpverle-



ners (abstr. S36), bij een toenemende incidentie (abstr. O131).

In een andere provincie in Brazilië werd een screeningsprogramma stopgezet vanwege het onvermogen van hulpverleners actie te ondernemen bij verdachte afwijkingen (abstr. O151). En in Zuid- Italië begint een lang diagnostisch ‘delay’ op het moment dat iemand met klachten zich aan het loket van de gezondheidszorg meldt (abstr. O 158).

Was het een geslaagd congres? Ja, omdat er een overweldigende belangstelling was en voldoende gelegenheid tot uitwisselen van kennis. Minder, naar mijn mening, omdat de “uitdaging” waar de wereld voor staat niet echt voor het voetlicht werd gebracht. Toegegeven, dit is veel moeilijker: als tijdens dit congres een adjuvante therapie was gepresenteerd die een overlevingsvoordeel van 60% zou bieden, was dat voorpaginanieuws geweest. Maar hoewel we weten dat het eerder genoemde gegeven van 60% vermijdbare incidentie nadrukkelijk geen voorpaginanieuws is, is het toch de taak van een congres als dit daar nieuws van te maken.

Abstracts in: Oral Oncol Suppl 2007:1-230 ISSN 1744-7895 ■

Voorjaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

Samenvattingen van de presentaties op het gebied van de hoofd-halsoncologie

Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, 210e vergadering, 19 en 20 april 2007, Universitair Medisch Centrum Groningen

K.W. Kross, J.H. Heimdal, C. Olsnes, J. Olofsson, H.J. Aarstad (Maastricht, Bergen, Noorwegen)

Interleukine-6 productie van monocyten is een prognostische factor bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied

Doel. Hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen (HNSCC) zijn geïnfilteerd met cellen van het Mononuclear Phagocyte System (MNP). Deze hebben de mogelijkheid om tumorcellen te binden en, wanneer geactiveerd, te doden. Interleukine (IL)-6 en Monocyte Chemotactic Proteïne (MCP)-1 worden onder andere door cellen van het MNP geproduceerd en spelen een rol in de ontwikkeling en metastasering van kanker. Kennis over de rol van IL-6 en MCP-1 in de interacties tussen het MNP en kankercellen zou mogelijk

kunnen leiden tot een (immuun-) therapie die de overleving voor patiënten met HNSCC zou kunnen verbeteren. **Materiaal en methode.** Wij gebruikten een orgaan cultuur model waarbij kleine stukjes weefsel van HNSCC of van benigne mucosa vitaal kunnen worden gehouden, in vitro, als Fragment (F)-sferoïden. F-sferoïden stimuleren autologe monocyten tot het produceren van IL-6 en MCP-1 in vitro. Wij analyseerden de IL-6 en MCP-1 productie van monocyten in co-cultuur

met autologe F-sferoïden in een cohort patiënten, behandeld voor HNSCC in de periode 1998-2005. **Resultaten.** Wij vonden dat een toegenomen productie van IL-6 van autologe monocyten in co-cultuur met F-sferoïden is gecorreleerd met recidief ziekte ($p < 0,05$). **Conclusies.** De IL-6 productie van monocyten in co-cultuur met autologe F-sferoïden blijkt in vitro een prognostische factor, te zijn bij HNSCC. ■

W. J. Pattje, W. Doornkamp, B.F.A.M van der Laan, J. E. van der Wal, J. A. Langendijk, E. Schuurman (Groningen)

FADD, een nieuwe prognostische moleculaire marker voor klinisch resultaat in plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied

Inleiding. Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals (HNSCC) gebied is het zesde meest voorkomende type tumor in de wereld. De normale behandelingsmethode is ofwel chirurgie met postoperatieve radiotherapie, ofwel enkel radiotherapie. Ondanks vorderingen op het gebied van postoperatieve behandeling krijgt nog steeds 20 tot 40% van de patiënten een locoregionaal recidief. **Doel.** De klinische en pathologische parameters die op het moment gebruikt worden om het klinische resultaat te

voorspellen, hebben nog steeds een lage voorspellende waarde. Het apoptose eiwit FADD is volgens recente publicaties ook actief in de celcyclus. Het doel van deze studie is de voorspellende waarde van FADD expressie op de klinische uitkomst na therapie in HNSCC te valideren. **Methode.** We hebben een serie van 177 patiënten gebruikt die zijn behandeld met primaire chirurgie en postoperatieve radiotherapie in de periode 1993-2003. De vijf-jaars jaar overleving

van deze patiënten is 50%. **Resultaten.** Voorlopige resultaten laten zien dat een hogere FADD expressie een sterke correlatie heeft met verminderde totale- en ziekte-vrije-overleving en met metastasen op afstand. **Conclusie.** Onze hypothese is dat een hoge FADD expressie een betrouwbare prognostische marker is voor het klinisch resultaat van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied die zijn behandeld met chirurgie en postoperatieve radiotherapie. ■

J.J. Mooren, B. Kremer, J.J. Manni, H.C. Hafkamp, A.H.N. Hopman, E.J.M. Speel (Maastricht)

Doel. Humaan papillomavirus (HPV)-positieve plaveiselcelcarcinomen van de tonsil (TSCC) hebben een betere overleving dan HPV-negatieve TSCC. Deze studie werd verricht om de expressie van celcycluseiwitten in het retinoblastoma (pRb) en p53 pathways te onderzoeken in HPV-16-positieve en – negatieve TSCC.

Materiaal en methode. Paraffine coupes van 77 TSCC werden immuunhistochemisch geanalyseerd voor de expressie van ki-67, p16INK4A, cyclinD1, pRb, p14ARF, MDM2, p53, p21CIP1/WAF1 en p27KIP1. De HPV status werd bepaald door middel van FISH.

Expressie van celcycluseiwitten in HPV-16-positieve en – negatieve plaveiselcelcarcinomen van de tonsil en associatie met prognose: een rol voor p21CIP1/WAF1?

Resultaten. 75 van de 77 (97%) TSCC toonden sterke nucleaire ki-67 expressie in 30-90% van de tumorcellen. Aanwezigheid van HPV was sterk geassocieerd met overexpressie van p16INK4A ($p < 0.0001$), p14ARF ($p < 0.0001$) en p21CIP1/WAF1 ($p = 0.001$) en gereduceerde pRb expressie ($p < 0.0001$). Accumulatie van P53 en MDM2 werd vaker gedetecteerd in HPV-negatieve tumoren ($p < 0.082$). Univariate Cox regressie analyse toonde een betere ziektevrije overleving voor niet-rokers ($p = 0.006$), alsmede voor patiënten met een tumor die 1) geclassificeerd was als T1-2

($p < 0.0001$), 2) geen/lage cyclineD1-expressie vertoonde ($p = 0.028$), 3) HPV-positief was ($p = 0.024$), of 4) overexpressie vertoonde van p16INK4A ($p = 0.029$), p14ARF ($p = 0.02$) of p21CIP1/WAF1 ($p = 0.004$). **Conclusie.** HPV correleert sterk met p16INK4A-, p14ARF- en p21CIP1/WAF1-overexpressie en afname van pRb expressie. Tumor grootte en p21CIP1/WAF1 immunokleur zijn de meest optimale indicatoren voor een gunstige prognose in TSCC. ■

M.C. Borgemeester, F.A. Pameijer, A.J.M. Balm, M.L.F. van Velthuysen, H. van Tinteren, M.W.M. van den Brekel (Amsterdam, NKI-AVL/AMC)

Doel. Echogeïde aspiratie cytologie wordt beschouwd als een betrouwbare methode om occulte halskliermetastasen of recidieven op te sporen. In deze studie analyseren we de betrouwbaarheid van routine gebruik in het NKI-AVL.

Patiënten en methode. In een retrospectieve analyse van 163 chirurgisch behandelde patiënten zonder palpabele klieren, werden patiënten onderverdeeld in een groep van 125 die waren

Herevaluatie van de echografisch geleide cytologische punctie voor stadiëring van de klinische N0 hals

gepland voor een electieve halsklierdissectie (END) en een groep van 38 bij wie uitsluitend een excisie van de primaire tumor was gepland (W W). Deze laatste groep betrof voornamelijk T1-mondholtecetumoren. Lymfklieren werden geaspireerd indien suspect of indien 8 mm of groter in level 2 en 5 mm of groter elders.

Resultaten. In de END en W W groep had US-FNAC een sensitiviteit van 23% en 9% respectievelijk en een specifi-

citeit van 100%. Gedurende de follow-up ontwikkelden 29% van de patiënten in de W W groep een halskliermetastase. De overleving in deze groep was 87%, niet verschillend van de mondholtecetumoren in de END groep.

Conclusie. De sensitiviteit van US-FNAC is in deze studie lager dan elders gerapporteerd. Ook is de sensitiviteit lager bij kleinere primaire tumoren. De criteria om een afgebeelde klier te aspireren dienen te worden herzien. ■

B.M. Wensing, P.C. de Wilde, H.A.M. Marres, M.A.W. Merckx, F.J.A. van den Hoogen (Nijmegen)

Doel. Vervolgstudie naar de waarde van de supraomohyoidale halsklierdissectie bij het echografisch cN0-mondholtecarcinoom.

Materiaal en methode. Retrospectief onderzoek bij 224 patiënten met een palpatoir en echografisch cN0-plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. De histopathologische gegevens van 247 diagnostische supraomohyoidale halsklierdissecties zijn geanalyseerd en onder andere gecorreleerd aan preoperatief onderzoek, T-stadium en tumorlocalisatie.

De supraomohyoidale halsklierdissectie bij het echografisch cN0-mondholtecarcinoom

Resultaten. Tweeëntwintig procent van de patiënten bleek preoperatief vals-negatief gestadiëerd. Uitbreiden van de halsklierdissectie bij (verdenking op of via vriescoupe bewezen) metastasen in levels I t/m III leverde geen extra metastasen op. Bij T1-tumoren bleek slechts in 10% van de gevallen sprake van occulte metastasering, in tegenstelling tot de 29% occulte metastasen bij T2-tumoren. Tumorlocalisatie had geen voorspellende waarde. De meeste tumordeposities (77%) in klieren waren kleiner dan 5 millimeter.

Conclusie. Preoperatieve echografie van de hals vermindert het percentage occulte metastasen. Peroperatief vriescoupe-onderzoek heeft geen toegevoegde waarde vanwege de afwezige occulte metastasering naar regio's IV en V. De echografisch negatieve hals bij het T1-mondholtecarcinoom behoeft geen chirurgische behandeling. Zowel echografie van de hals als de supraomohyoidale halsklierdissectie spelen een hoofdrol binnen de behandeling van de klinisch negatieve hals bij mondholtecarcinomen. ■

V.P. Retèl, I.B. Tan, S.M. Evers, M.P. Copper, J. Oldewarris, M.A. Joore (Amsterdam NKI-AVL/AMC, Maastricht)

Een kostenutiliteitsanalyse van fotodynamische therapie versus standaard behandelingen voor patiënten met T1N0 tumoren van de mondholte en orofarynx

Doel. Een kostenutiliteitsanalyse waarbij fotodynamische therapie (Foscan-PDT) werd vergeleken met standaard behandelingen voor T1N0 tumoren van de mondholte en orofarynx (chirurgie en radiotherapie).

Materiaal en methode. Hopper et al. heeft de kosteneffectiviteit van Foscan-PDT aangetoond voor de palliatieve behandeling van hoofdhalstumoren¹. Dit onderzoek beschrijft een kostenutiliteitsanalyse bij in opzet curatieve behandelingen van oppervlakkige tumoren in de mondholte en orofarynx. Twee Markov modellen zijn ontwikkeld; Foscan-PDT versus radiotherapie bij orofarynxtumoren en Foscan-PDT

versus chirurgie bij mondholtetumoren. De invloed op de gezondheidstoestand werd gebaseerd op het gebruik van aanvullende voeding per week (UFS/week). Gezondheidstoestanden zijn omschreven van 'geen kanker' tot aan 'dood', met daartussen alle behandel mogelijkheden. De succesansen hiervan zijn berekend op basis van empirische en secundaire bronnen. Uitkomsten zijn de verwachte totale maatschappelijke kosten en de verwachte gezondheidseffecten. **Resultaten.** Foscan-PDT versus radiotherapie bij oppervlakkige orofarynxtumoren is kosteneffectief. Foscan-PDT versus chirurgie bij oppervlakkige

mondholtetumoren is kosteneffectief na een kleine investering.

Conclusie. Foscan-PDT is kosteneffectiever vergeleken met beide standaard behandelingen voor patiënten met kleine oppervlakkige tumoren van de mondholte en orofarynx. ■

Literatuur

1 Hopper C, Niziol C, Sidhu M. The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK. *Oral Oncol* 2004; 40:372-82

I.B. Tan, M.P. Copper, V.L.M. Vander Poorten, W. Rauschnig (Amsterdam NKI-AVL/AMC, Leuven, Dublin)

Foscan®-geactiveerde Fotodynamische Therapie (PDT) bij patiënten met vergevorderde hoofd-halstumoren waarbij voorafgaande behandelingen hebben gefaald

Doel. Confirmatie studie naar effectiviteit van de nieuwe fotosensitizer Foscan® bij patiënten met vergevorderde hoofd-halstumoren.

Patiënten en methode. Negenendertig patiënten met vergevorderde hoofd-halstumoren waarbij voorafgaande behandelingen hebben gefaald en die ongeschikt zijn voor radiotherapie, chirurgie of systemische chemotherapie, werden behandeld in een internationale fase II studie (2002-2006). De te

behandelen tumor had een maximale dikte van 10 mm en moest toegankelijk zijn voor volledige belichting met de laser. Een totale dosis van 0.15 mg/kg Foscan® werd intraveneus toegediend. Na een interval van 96 uur werd het tumorproces belicht met een diode laser (lichtdosis, 20 J/cm², fluence rate 100 mW/cm², golflengte 652 nm). **Resultaten.** Tot op heden zijn de respons gegevens van 31 evalueerbare patiënten beschikbaar (8 patiënten zijn

niet evalueerbaar, 21 patiënten bereikten een volledige respons (68%), 2 patiënten een partiële respons (6%). De bijwerkingen waren typisch voor Foscan® PDT zoals lichtovergevoelighed en lokale pijn als meest frequente klacht.

Conclusie. Deze interim gegevens bevestigen het therapeutisch voordeel van Foscan® PDT bij patiënten met vergevorderde hoofd-halstumoren. ■

C.D.L. van Gogh, I.M. Verdonck-de Leeuw, D.J. Kuik, R.N.P.M. Rinkel, J.A. Langendijk, H.F. Mahieu (Amsterdam - VUmc)

Stemproblemen na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom in vergelijking met benigne stempathologie

Doel. Vergelijking van de Voice Handicap Index (VHI) scores tussen patiënten die stemproblemen ondervonden na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom (kanker stempatiënten), patiënten met benigne stempathologie (benigne stempatiënten) en de normale (zonder voorgeschiedenis van stempathologie) populatie (normalen).

Materiaal en methode. Vijfendertig kanker stempatiënten en 197 benigne stempatiënten werden geïnccludeerd.

Daarnaast werd van 123 normalen de VHI scores verzameld.

Resultaten. De betrouwbaarheid van de VHI was hoog met hoge interne consistentie en test-retest stabiliteit. VHI scores van de kanker stempatiënten waren vergelijkbaar met die van benigne stempatiënten. Beide patiëntengroepen waren sterk verschillend van de normalen. Gebaseerd op ROC-curves, specificiteits- en sensitiviteitsmetingen werd een score van 15 punten beschouwd als afkappunt voor

identificatie van patiënten met stemproblemen. Een verschilscore van 10 punten bij individuele patiënten en van 15 punten bij groepen van patiënten werd beschouwd als klinisch relevant.

Conclusie. Patiënten met stemproblemen na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom ervaren evenveel problemen in het dagelijks leven als andere stempatiënten. De VHI heeft zichzelf bewezen als een adequate vragenlijst voor baseline- en effectiviteitsmeting. ■

*L. van der Putten, S.E.J. Eerenstein, R. de Bree,
P. Doornaert, D.J. Kuik, C.R. Leemans
(Amsterdam - VUmc)*

Salvage chirurgie na chemo-radiotherapie: is het lonend?

Doel. Chemo-radiotherapie, en daarmee ook salvage chirurgie bij falen van chemo-radiotherapie, wordt toenevend toegepast bij hoofd-halscarcinomen. De mogelijkheid, het succes en de complicaties van salvage chirurgie werden onderzocht.

Materiaal en methode. Uit een retrospectieve analyse van 191 patiënten, behandeld met in opzet curatieve chemo-radiotherapie voor plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied van 1978 tot en met 2005, bleek dat tijdens een mediane follow-up periode van 29 maanden 56 (29%) patiënten

een lokaal en/of regionaal recidief of residu tumor hadden.

Resultaten. Negenentwintig patiënten ondergingen salvage chirurgie. Verschillende lappen werden toegepast voor reconstructie, waaronder gesteelde huidspierlappen (pectoralis major) en vrije lappen (rectus abdominis, radialis onderarm). Postoperatieve complicaties (voornamelijk wondgenezingsproblemen) werden gezien in 20 (69%) patiënten. Negen (31%) patiënten ontwikkelden complicaties waarvoor chirurgie noodzakelijk was. Resectie was radicaal bij

18 (62%), met krappe marges bij 2 (7%), irradicaal bij 4 (14%), en bevatte geen vitale tumor bij 5 (17%) patiënten. Vijf-jaarsoverlevingsanalyse toonde overlevingspercentages van 25%, 34%, 56% en 94% voor respectievelijk totale overleving, ziekte specifieke overleving, lokale controle en regionale controle. **Conclusie.** Indien patiënten zorgvuldig worden geselecteerd, is salvage chirurgie na chemo-radiotherapie mogelijk met bevredigende locoregionale controle maar met een hoog risico op complicaties. ■

*M.P. van der Schroeff, E. Steyerberg, C.H.J.
Terhaard, R.J. Baatenburg de Jong (Rotterdam,
Utrecht namens de NWHHT)*

Een prognostisch model bij maligne speekselkliertumoren

Doel. Up-date en verfijning van een prognostisch model bij maligne speekselkliertumoren.

Materiaal en methode. In een cohort van 666 patiënten met een maligne speekselkliertumor zijn de prognostische waarden van verschillende klinische parameters geanalyseerd. Patiënten waren afkomstig uit alle universiteitsklinieken van Nederland. De prognostische waarde is eerst univariaat geana-

lyseerd met behulp van Kaplan-Meier curves en de log-rank test. Alle parameters die in univariate analyse een significant verband toonden met de uiteindelijke overleving zijn vervolgens meegenomen in een multivariate analyse (Cox regressie). De discriminatieve mogelijkheden van het model werd getest met c-statistic en bootstrapping technieken.

Resultaten. T-, N- en M- classificatie,

tumor lokalisatie, pijn, huiddoorbraak, leeftijd bij diagnose, comorbiditeit en therapievorm bleken de voornaamste van invloed zijnde parameters voor overleving. Een geautomatiseerde versie van het model en de validiteit zullen worden gepresenteerd. **Conclusie.** Het gepresenteerde model voorziet in een betrouwbare prognose voor individuele patiënten met een maligne speekselkliertumor. ■

EORTC HEAD AND NECK COOPERATIVE GROUP

BRUSSELS, MARCH 9, 2007

Prof.dr. J.A. Langendijk, Groningen

List of participants

The Netherlands

De Boer JP (Amsterdam), Buter J (Amsterdam), van Herpen (Nijmegen), Jong M (Leiden), Langendijk JA (Groningen), Leemans ChR (Amsterdam), Planting A (Rotterdam), Rasch C (Amsterdam), Verhoef L. (Arnhem)

Belgium

Allgeier A (Brussels), Andry G (Brussels), Awada A (Brussels), Bogaerts J (Brussels), Clement P (Leuven), Giurgea L (Brussels), Gregoire V (Brussels), Hamoir M (Brussels), Lacombe D (Brussels), Nuyts S (Leuven), Yun HJ (Brussels), Specinier P (Antwerp), Sylvie L (Antwerp), Spirlet C (Brussels), Vermorken J (Antwerp).

France

Ceruse P (Lyon), Degarjin M (Lille), Dolivet G (Nancy), Rolland F (Nantes)

Germany

Budach W (Düsseldorf), Giro C (Düsseldorf), Knecht R (Frankfurt), Siewczyński R (Halle-Wittenberg), Streibhardt K (Frankfurt).

Hungary

Remenar E (Budapest).

Italy

Azzarello G (Venice), Foa P (Milan), Gozzo M (Milan), Grandi C (Trento), Licitra L (Milan), Lucio L (Padova), Pacagnella A (Venice), Poli T (Parma), Roggeri E (Milan).

United Kingdom

Robertson G, Sloan P (Manchester), Yosef H (Glasgow)

Switzerland

Abdelkarim A (Geneva), Bernier J (Geneva).

REPORT OF THE MEETING

The EORTC Head and Neck Cancer Group met at the Sheraton Hotel during the EGAM meeting on March. 9th, 2007. This was the first time that our group organized a joint meeting with the Head and Neck Subcommittee of the EORTC Radiation Oncology Group (ROG).

Business meeting

1. Minutes of former meeting

Attendees: Specinier P (Antwerp) should be Specenier P (Antwerp)

- 1.1. Ad 2: The chairman (J. Vermorken) would like to add information regarding the meeting he attended of the General assembly, in which new members were elected.
- 1.2. Information with regard to the scientific activities of the Group was missing. The abstract of Hans Langendijk et al. was accepted for oral presentation during the ESMO meeting in Istanbul 2006.
- 1.3. Ad 4.4.: The study proposal of the randomized phase II study of Methotrexate versus Patupilone in recurrent and metastatic HNSCC was discussed with Novartis. This was the second proposal in the recurrent/metastatic setting. Unfortunately, this study was cancelled by Novartis as the company gave priority to another study in ovarian cancer. The study proposal of the H&N Group is on hold now.
- 1.4. Ad 5. The chairman stressed the importance of the criteria for closing sites as presented by Denis Lacombe. The criteria include (1) interest forms should be returned within 4 weeks, (2) commitments forms should be returned within 3 weeks and (3) failure to provide documentation required for the study and sending the initiation package within 6 months will lead to consider the site no longer interested.

Philip Sloan will take immediate initiatives to start a working party on HPV.

2. Information of the chairman:

2.1. The Executive Board (EB) will invite all chairs of the different EORTC groups individually to have a discussion on the past, the present and the future of the groups. Jan Vermorken mentioned that he had a very pleasant and constructive discussion with the EB about the Head and Neck Group.

2.1.1. One of the suggestions of the EB was to take initiatives to get more young people interested in the group and to find ways to make them more enthusiastic to participate. Based on this very good suggestion, a number of actions took place: 1) young members were approached by the steering committee members themselves and 2) a dinner was organised during the 2007 EGAM meeting with several young group members. An extra Steering Committee meeting will be organized in March 2007 to further elaborate on this subject.

2.1.2. It was advised to further strengthen the contacts with the ROG group. Jan Vermorken pointed out that Hans Langendijk is secretary of the H&N Group and the co-chair of the H&N Group within the ROG group, (in that function being the liaison for our group in the ROG), while Wilfried Budach serves as the liaison of the ROG Group in the H&N Group. The first joint meeting during the 2007 EGAM meeting illustrates the improved contact of the two groups.

2.1.3. Further collaboration with other groups was also regarded as important. In this regard, Jan Vermorken asked Gillet Dolivet to serve as the liaison of the GETTEC in the EORTC H&N Group. The Steering Committee

will take actions to find liaisons from other groups as well, e.g. the NCIH (Christopher Nutting) and the GORTEC (Gilles Calais, see later).

3. EORTC 24954 on Larynx preservation

In this study patients with resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer were randomly assigned to receive induction chemotherapy and radiotherapy in case of good response versus alternating chemoradiation. After a long discussion, the IDMC agreed to present the data on the next ASCO meeting. Some concern was expressed by the fact that the data have not been presented to the group first. It turned out that there was some misunderstanding with regard what is mentioned by the ASCO that it is absolutely forbidden to present the data elsewhere. Denis Lacombe stressed that the EGAM meeting should be considered as a private meeting and that there are no formal objections to present the data first to the members of the group. A separate Steering Committee meeting in March 2007 will try to solve this problem.

4. EORTC 24971/TAX 323: TPF vs PF as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced head and neck cancer

The manuscript about this study has been submitted to the New England Journal of Medicine, at the same time as the submission of the TAX 324 study by Posner et al (US counterpart). Carla van Herpen is writing the manuscript on the QoL aspect of the 24971 study. Authors will be Carla van Herpen, the statistician, participants in order of input (as in the NEJM paper), Jacques Bernier and Jan Vermorken.

5. EORTC 24061 PROPOSAL CETUXIMAB IN UNRESECTABLE SETTING

The details of this study will be

discussed in the joint meeting with the EORTC ROG. Sanofi-Aventis has not signed the contract yet. Actions will be taken by the EORTC Data Centre. One of the problems with the activation of this study is that many centres did not sign the required documents in time. Several reasons, among which competitive studies, were the cause of this. Information is needed from Amsterdam (VUMC: Jan Buter), Amsterdam (AVL: Coen Rasch), Nijmegen (Carla van Herpen), Brussels (Ahmad Awwad) en Leiden (Margot Tesselaar). See also point 1.4.

6. EORTC 24051 PROPOSAL LAPATINIB IN LARYNX PRESERVATION SETTING

The details of this study will be discussed in the joint meeting with the EORTC ROG. It is expected that GSK will sign the contract within two weeks. The phase I part will then start in the Jules Bordet Institute in Brussels and the University Hospital Antwerp in Edegem, Belgium

7. Reduction of number of trials

During the meeting of the chairmen with the EORTC president and officers of the Data Centre on March 7 it became clear that within the EORTC a differentiation will be made among trials that should be stopped and those that should be continued. In order to reduce the enormous burden of efforts put in the large number of ongoing studies, the number of running protocols will be reduced significantly and only studies that have a fair chance to be completed will continue. Jan Vermorken again stresses the importance to activate the cetuximab study. It should also be emphasized that still purely academic studies can be initiated. In fact, Martine Piccart indicated that the first goal is our commitment to academic research. However, the selection process will be tough, more than ever. The second goal of the EORTC will be to continue the efforts at

refining the treatment of the less frequent tumours. The third and fourth dimensions consist of the development of new targeted drugs and in the launch of tailored, biologically driven trials. Martine Piccart indicated that she thought that that could only succeed when there would be a close collaboration between NOCI and the clinical groups. She mentioned that a lot of progress had been made in fine-tuning the working procedures of NOCI- defining its structure and working-mechanisms, as well as drafting a Consortium Agreement.

8. The SAC meeting, during which our activities will be reviewed, will take place on May 11; all members were urged to send in their publications, abstracts and presentations (all related to the EORTC H&N group) in order to help the chairman to produce his report.

9. Next meeting

Budapest, October 5-6, 2007.
JOINT MEETING WITH THE EORTC RADIATION ONCOLOGY GROUP

10. EORTC protocol 24061 (Jan Vermorken)

Jan Vermorken presented the outline of I this protocol, which is a randomized phase II feasibility study of cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemoradiation. The study includes patients with stage III-IV unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. The induction chemotherapy regimen will be similar as described in the in-house feasibility study from Jan Vermorken. Concomitant chemo-radiation consists of conventionally fractionated radiotherapy (70 Gy in 7 weeks) with carboplatin 1.5 AUC on a weekly basis or cisplatin 40 mg/m² on a weekly basis. A total number of 55 patients need to be enrolled. There will be a translational research projects connected to this study, including a TR-project on the

EGFR expression and downstream signalling in the reacting skin and normal skin. Jan Vermorken also presented the results of the in-house feasibility study of TPF induction chemotherapy combined with cetuximab. In this study, the treatment regimen consisted of induction therapy with cetuximab 400 mg/m² (d1, Cy 1), 250 mg/m² (all following weeks), 5-FU 750 mg/m² d 1-5, cisplatin 75 mg/m² d 1, Docetaxel 75 mg/m² d 1. The schedule was repeated on day 22, 43 and 64. A total number of 9 patients were included (32 evaluable cycles). The results showed that ≥ 3 cycles were feasible, but administration of cetuximab was discontinued for skin toxicity in 2 patients, which made the feasibility of concomitant chemoradiation with cetuximab questionable. Side effects like hypotension and dizziness are sometimes problematic but transient. For safety reasons, a normal cardiac function (normal LVEF) seems a prerequisite.

11. EORTC protocol 24051 (Ahwad Awada)

Ahmad Awada presented the outline of the phase I/II study of TPF induction chemotherapy followed by platinum based chemoradiation with or without lapatinib. Lapatinib is a dual EGFR/ErbB2 tyrosine kinase inhibitor. The study includes patients with locally advanced but resectable laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. The LOI has been signed by GSK and the phase I part of the study will be performed at two sites. In the phase I part of this study the maximal tolerated dose (MTD) and recommended dose (RD) of lapatinib for the phase II study will be assessed when concomitantly treated with neoadjuvant chemotherapy with TPF followed by chemoradiation. The induction chemotherapy regimen will be similar as described in the feasibility study from Jan Vermorken. The only difference is that lapatinib is used

instead of cetuximab. Concomitant chemo-radiation consists of conventionally fractionated radiotherapy (70 Gy in 7 weeks) with carboplatin 1.5 AUC on a weekly basis. In the phase II part of the study, the main objective is to document the toxicity profile of neoadjuvant chemotherapy with TPF followed by chemoradiation with weekly carboplatin in the frame work of an organ preservation program. A total number of 100 patients need to be randomized. There are two translational research projects connected to this study for study, including a TR-project with PET and a TR-project to explore which factors related to EGFR predict the biological activity of Lapatinib.

12. Results of a survey on head and neck studies in the EORTC (Wilfried Budach)

Wilfried Budach initiated a survey to investigate the opinion of the members of the EORTC ROG and H&N group with regard to the interest of these members with regard to new study designs.

In both the primary and the postoperative setting, 6 different proposals with systemic therapy questions and 4 proposals with radiotherapy questions were presented.

A number of studies on systemic therapy questions are already ongoing in other groups outside the EORTC and some of these proposals clash with the study proposals initiated by the H&N group. Although the radiotherapy question studies were considered important and feasible, there was not sufficient support for these studies. In the postoperative setting, the most interest was addressed in adding EGFR inhibition to postoperative chemoradiation in high and very high risk patients. This was not the most scientifically appealing proposal, but got the majority of votes. Therefore, it was decided to proceed with such a study. As Merck has indicated not to be interested in phase III studies anymore, Wilfried

Budach will contact other companies that provide EGFR inhibitors. The EORTC ROG will be the leading group.

13. Scientific meeting

13.1 Contribution of the Head and Neck Group to the management of head and neck cancer (Jan Vermorken)
Jan Vermorken excellently pointed out the contribution of our group to the management of head and neck cancer in general.

The clinical research lines of the EORTC Head and Neck cancer Group include 1) New approaches to patients with locally-advanced head and neck cancer, 2) predictive value of risk factors, 3) safety and efficacy of organ preservation programs (NACT, CRT, or both), 4) implementation of novel concepts in radiotherapy, surgery and chemotherapy, and 5) studies in rarely occurring head and neck tumours. We have performed phase II studies, both in the recurrent/metastatic disease and locally advanced disease setting in first and second line, randomized phase II studies (Vermorken et al, 1999) and phase II studies in salivary gland tumours and nasopharyngeal cancer. Phase III studies were also performed, some of them being landmark trials, such as in the recurrent/metastatic disease setting (combinations versus single agent; Clavel et al, 1994) and locally advanced disease setting; the latter one for organ preservation (NACT followed by RT versus larynx resection: Lefebvre et al, 1996), in the postoperative setting (CRT vs RT; Bernier et al, 2004), and in unresectable disease setting (TPF vs PF followed by RT; Vermorken et al, submitted 2007). In the more rarely occurring tumours examples of interesting studies are protocol 24863: doxorubicin plus CCNU in recurrent/metastatic NPC, protocol 24881: epirubicin plus cisplatin in advanced NPC, protocol 24851: epirubicin in recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) and 2

other phase II studies in ACC, i.e., mitoxantrone (protocol 24882) and gemcitabine (protocol 24982). Future plans consists of: 1) randomized phase II/III trials of new agents vs. methotrexate, 2) effect of cetuximab in patients with EGFRvIII negative tumours, 3) adjuvant therapies (preferable oral compounds), 4) trials in salivary gland tumours and 5) translational research on HPV and EGFR mutations.

8. Contribution of the GORTEC to the management of head and neck cancer (Jean Bourhis)

Jean Bourhis on behalf of the GORTEC gave an excellent overview of the scientific activities of this very active group. Based on what he presented, it was concluded that there are certainly opportunities to cooperate with the EORTC, e.g. in the field of reirradiation. Jan Vermorken has started to formalize collaboration with the GORTEC. Possible field of interest and collaboration are the studies in nasopharyngeal carcinoma. The GORTEC protocol will be translated and presented to the officers of the EORTC head and Neck group for review.

9. Trial organization in the US and ECOG study plans related to head and neck cancer (Barbara Burtness)

Cooperation across the Atlantic will be important in addressing the next generation of questions in the management of curable head and neck cancer, and treatment of rare tumours such as salivary gland and thyroid cancers. The US NCI called for greater external input in the Intergroup process to integrate cooperative group activities with SPORE programs and other high quality research programs. It also mandated more collaboration among cooperative groups, to avoid duplication and accelerate accrual. The US Intergroups are currently being reconstituted as Steering Committees. The Head and Neck Steering Committee had its initial meeting 12/06; chairs are

Arlene Forastiere, David Schuller, Andrew Trotti. The steering committee has representation from all cooperative groups, all head and neck SPORE programs, and CTEP/NCI, and is moving to add patient advocates, basic scientists, community oncologists and representatives of international oncology research community. New phase III and large phase II studies will be funnelled through task forces to Steering Committee for final review. The Steering Committee Task Forces at present will be: Locally Advanced/Combined Modality, Metastatic/Recurrent, Tumor Biology and Imaging, Rare Tumors (Salivary, Thyroid), and Functional Outcomes and Adverse Event Reporting.

Current studies in ECOG are: E1302 – a randomized phase III study (N=330/accrued 185) of docetaxel with or without gefitinib 250 mg po qd for PS=2 or second line patients; E1304 – a randomized phase II of bortezomib with or without irinotecan in advanced disease; E1305 – a randomized phase III study of cisplatin/docetaxel with or without bevacizumab in first line therapy of advanced disease (N=400, not yet accruing).

Future directions include: endorsing an ongoing induction study to replace the SWOG induction study, which closed; a therapy-intensification study for HPV (-) unresectable disease; a therapy-deintensification study for HPV (+) oropharynx cancer; sorafenib in salivary gland cancer.

10. Targeting Polo like kinase (PLK) for anticancer therapy: perspective of novel small molecule inhibitors (Klaus Strebhardt)

Anti-mitotic/tubulin-targeted agents, such as taxanes and the vica alkaloids, have proven to be effective treatment options for many cancer types. The clinical success of these agents suggests that other agents targeting

mitotic signalling pathways may likewise increase patient survival and lead to cures. Polo-like kinase 1 (Plk1), a human serine/threonine kinase, which was originally identified and cloned by our group, has been established as one of the most promising drug targets for anticancer therapy. Plk1 is a key regulator responsible for many aspects of mitosis. Our previous data demonstrate that Plk1 is overexpressed in head and neck cancer and serves as poor prognostic marker for tumour patients. Moreover, the aberrant expression of Plk1 promotes aggressive proliferation of tumour cells by inhibiting tumour suppressors and overriding cellular checkpoints, indicating its tight involvement in carcinogenesis and its potential as a therapeutic target. Indeed, many approaches have been applied to down regulate Plk1. More recently, several ATP-competitive inhibitors, targeting the kinase domain of Plk1, have been investigated. Yet, like other ATP-competitive inhibitors, most of them suppress a broad spectrum of kinases and exert unwished side-effects. In order to obtain specific inhibitors of Plk1, we have focused on the unique polo-box binding domain (PBD) of Plk1. Based on a high-throughput fluorescence polarization assay we have used the PBD of Plk1 for the specific screening of small molecule-inhibitors. The identified cell-permeable inhibitors selected from the diverse chemical libraries block efficiently the function of the polo-box domain of Plk1. The treatment with these compounds induces mitotic arrest and activates the apoptotic pathways, leading to a strong inhibition of the proliferation in various human tumour cells. Furthermore, the treated head and neck tumour cells exhibit phenotypes characteristic for the down regulation/depletion of Plk1, implying that the inhibitors are specifically aimed at Plk1. The exciting in vitro data will encourage us to validate their efficacy in preclinical studies in close collaboration with Prof. Knecht at the

head and neck clinic. The detailed working mechanisms of these inhibitors in signalling pathways will be extensively investigated. Furthermore, the combined effects of the inhibitors with other molecular targets or with chemotherapeutic agents will be studied. Taken together, our data demonstrate that targeting specific members of the class of mitotic kinases is a promising strategy to fight cancer. The novel potent inhibitors of PIK1 represent a new aspect for anticancer intervention.

11. The impact of radiation-induced morbidity on health-related quality of life in squamous cell head and neck cancer: Should we really focus on xerostomia alone? (Hans Langendijk)

Hans Langendijk presented the results of a prospective study pointing out that not xerostomia but dysphagia has the most serious impact on the general dimensions on quality of life. Traditionally, radiation oncologists focussed on the prevention of xerostomia as this is the most frequently reported side effect after (CHT)RT. However, the question arises as to whether xerostomia is also the most important side effect in terms of impact on health-related quality of life (HRQOL). Therefore, the purpose of this study was to evaluate the impact of variety of late radiation-induced side-

effects on HRQOL. For the purpose of this study, we composed a sample of 425 tumour-free patients with HNSCC treated with curative primary or postoperative (CHT)RT. Since 2000, all patients treated with RT for HNSCC at our department are included in the Standard Toxicity Assessment Program (STAP). In this program acute and late radiation-induced morbidity (according to the RTOG Late Radiation Oncology Morbidity Scoring System and HRQOL are prospectively assessed at baseline and every 6th month up to 24 months after completion of radiotherapy. The EORTC QLQ-C30 questionnaire was used for QoL assessment at the same time points. A multivariate analysis of variance was used to analyze the impact of RTOG-morbidity on HRQOL. The late toxicity scales investigated were xerostomia (RTOG-XER); swallowing dysfunction (RTOG-SWAL); subcutaneous fibrosis (RTOG-SUB), skin reactions; laryngeal reactions; and mucosal reactions (RTOG-MUC). In the univariate analysis, RTOG-XER, RTOG-MUC, RTOG-SWAL, RTOG-SUB, age, tumour site and treatment modality significantly affected all HRQOL-dimensions together (Table 1). In the multivariate analysis, only RTOG-XER, RTOG-SWAL, age and treatment modality had a significant impact on HRQOL. The magnitude of the effect

was expressed as the effect size. The results at 6 months after completion of RT revealed that RTOG-SWAL had the largest impact on all HRQOL-scales together with an effect size of 0.18. This means that 18% of the variance in the HRQOL-scales can be explained by changes in RTOG-SWAL. For RTOG-XER, a much lower effect size of 0.09 was found. Subsequently, the impact of RTOG-SWAL on HRQOL further increased, especially during the first 12 months after RT, in contrast with the impact of RTOG-XER. Further detailed analysis showed that RTOG-SWAL had a significant impact (moderate to very much) on all general dimensions of HRQOL, while RTOG-XER only had little or moderate effect on physical functioning, emotional functioning, global QOL and fatigue. HRQOL after completion of (CHT)RT is significantly affected by late radiation-induced morbidity, i.e. swallowing dysfunction and xerostomia. Although xerostomia was most frequently reported, swallowing dysfunction had a much higher and impressive impact on all HRQOL dimensions. More efforts are needed not only in the prevention of xerostomia but particularly in the development of new radiation techniques and/or preventive swallowing exercise programs to reduce the risk on swallowing dysfunction. ■

International Federation of Head and Neck Oncologic Societies

Minutes of the Governing Council Meeting of the IFHNOS.

Held at 7am in Meeting Room 2 and 3, Ground Floor, Novotel Amsterdam Hotel in Amsterdam, The Netherlands on 19 May 2007

The meeting was attended by: Jatin Shah (USA) - Advisor, Jean-Louis Lefebvre (France) - Director, William Wei (Hong Kong) - Secretary-General, Hector Digiorio (Argentina), Guy Andry (Belgium), Luiz Paulo Kowalski (Brasil), Patrick Gullane (Canada), Jan Olofsson (Europe), Ryuichi Hayashi (Japan), Chung Hwan Baek (Korea), Kwang Hyun Kim (Korea), Ashok Shaha (USA), Rene Leemans (the Netherlands), Sheng-Po Hao (Taiwan), Patrick Bradley (United Kingdom), Ernest Weymuller (USA)

The meeting was called to order by the Director, Dr. Jean-Louis Lefebvre. The Council expressed concern regarding the health condition of Dr. Christopher O'Brien of Australia and wished him a speedy recovery and hoped he would turn up at the Chris O'Brien Symposium which is planned to be held at each of the congresses of the IFHNOS. The first one will be held in Seoul, Korea in 2010.

Action
Prof. WI Wei Secretary-General)

1. Confirmation of Minutes of Last Meeting

Prof. William Wei proposed confirmation of the minutes of the last meeting. This was seconded by Dr. Ashok Shaha and unanimously approved without amendment.

2. Admission of New Members

A formal application was submitted by Taiwan Head and Neck Society to be a member of IFHNOS and this was accepted unanimously. The Malaysia Society of ORL – Head and Neck Surgery had also sent in a letter with the intention of admission to be a new member. This would be placed in record and we would discuss further when formal application was received. There was discussion on whether admitting a fixed number of societies per country / region as member of IFHNOS is acceptable. As the aim of the IFHNOS is to include all those who are interested in managing head and neck cancer, thus, it was unanimously agreed that there should be no limit of number of societies per country / region that could be admitted as a member of the IFHNOS.

3. Update of Details of Contact Person in Each Member Country / Region

Details of contact person in each member country / region were tabled. This comprised only 60% of all the members, the others did not reply. This might be due to the change of office bearers of the various societies. Dr. Shah suggested that we wrote to each member of IFHNOS and asked them to give a contact person for IFHNOS for a 4-year period, the first period starting from 2006 to 2010. This would ensure continuity of discussion and communi-

cation among member societies.

Action
Prof. WI Wei
(Secretary-General)

4. Status of Collection of Annual Due

Dr. Shah reported that only 3 countries had submitted their annual dues. Thus, there was the suggestion that we should write to the member societies to ask them to submit their annual dues ranging from 1 to 3 years, up to the Seoul Congress. If the country did not submit their dues by September, the Council might consider termination of their IFHNOS membership.

Shah also reported, on behalf of Dr. Ernest Weymuller, Treasurer of IFHNOS, that currently in the bank, the account of IFHNOS has a balance of USD41,108.00. The income from the Prague meeting was USD13,600.00 being 10% of the total profit of the congress which was USD136,000.00. Dr. Shah stated again the decision at the last council meeting that percentage of sharing profit from future congress should be increased to 15% for the Congress in 2010, 20% for the Congress 2014, 25% for Congress 2018. This was basically sharing of profit and member countries / regions bidding for subsequent congresses should note this.

5. Journal Affiliations

Dr. Shah reported that Dr. Ehab Hanna, the Editor in Chief of the journal, "Head and Neck" has approached IFHNOS, to make the journal, official journal of IFHNOS. After a significant discussion of the Pros and Cons, it was unanimously agreed to accept the proposal of Dr. Hanna, and accept "Head and Neck" as the official journal of IFHNOS. Dr. Shah, suggested that we should have our logo on the journal together with one page of space for notices

regarding activities of the IFHNOS. The IFHNOS, however, does not have any obligations financially or any commitment to take up certain number of copies for distribution to members. In return, Wiley might consider promoting their journal globally through the network of IFHNOS.

Dr. J Shah (Advisor)
Prof. WI Wei (Secretary- General)

6. Website Management

Currently the website is managed by Dr. Christopher O'Brien in Australia and in view of his health condition, it might be more appropriate to have the website management moved to Hong Kong where the Secretary- General is located. The current management fee

for website was USD380 per year. Dr. Shah will talk to Dr. O'Brien regarding the relocation and Prof. William Wei will seek technical advice as to the relocation of the website.

7. Other Business

The global CME program is now ready and will be presented at various international meetings. The Council also agreed that the profit of each country / region organizing this conference may wish to contribute 10% of the net profit to IFHNOS for promoting patient care and educational activities. Again this percentage is expected to increase gradually from 10% to 25% in subsequent years. We need to inform the organisers of the global CME program.

The global CME team for 2010 will be lead by Dr. Randal Weber and some of the team members under consideration are Drs. René Leemans, Luiz Kowalski, Ralph Gilbert, Kerry Olson, and Dr. Merrill Kies.

8. Date of Next Meeting

The governing council meeting is scheduled to be held during 7th International Congress of Head and Neck Cancer which will be held in San Francisco in July 2008.

There being no other business, the meeting was adjourned at 8:10a.m. ■

Professor William Wei
Secretary-General
Dr. J Shah
(Advisor)

- 1 Bonner JA et al., N Engl J Med 2006; 354:567-78
- 2 Cunningham D et al., N Engl J Med 2004; 351:337-45
- 3 Wilke H et al., J Clin Oncol, 2006; 24, no 18S:#3549
- 4 Cerquiera Mathias de C et al., ASCO GI Proceedings 2006; #293
- 5 www.nza.nl

ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

Verkoete IB-tekst Erbitux 5 mg/ml

Samenstelling en farmaceutische vorm: 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab.

Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam. **Indicatie:** • in combinatie met irinotecan voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie, na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan. • in combinatie met bestralingstherapie voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. **Contra-indicaties:** patiënten met bekende ernstige overgevoelheidsreacties op cetuximab. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van irinotecan of bestralingstherapie.

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

Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met één of meer van de volgende laboratoriumparameters: hemoglobine < 9 g/dl, leukocyten < 3000/mm³, absoluut aantal neutrofielen < 1500/mm³, bloedplaatjes < 100000/mm³. De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab bij kinderen zijn niet vastgesteld. **Interacties:** Er is geen bewijs dat het veiligheidsprofiel van cetuximab beïnvloed wordt door irinotecan of vice versa. **Zwangerschap en borstvoeding:** Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk. **Rijvaardigheid:** Niet rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden. **Belangrijkste bijwerkingen:** overgevoelheidsreacties (snel opkomende obstructie van de luchtwegen: bronchospasmen, stridor, heesheid, moeilijk spreken); urticaria en/of hypotensie, oogaandoeningen (conjunctivitis), dyspneu, milde tot matige stijging van leverenzymwaarden, huidreacties (met name acné-achtige uitslag). Mogelijk hypomagnesiëmie. **Dosering:** Erbitux moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine ontvangen. Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De allereerste dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m². **Overige informatie:** Injectieflacon met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EU/1/04/281/003 en 005, laatste aanpassing 27-02-2007. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 8198, 1005 AD AMSTERDAM.

Dr. M.A.M. Mureau, plastisch en reconstructief chirurg,
ErasmusMC Rotterdam

Reconstructie van een complex aangezichtdefect na resectie plaveiselcelcarcinoom



Figuur 1. Een onduidelijk afgrensbaar submucosaal groeiend plaveiselcelcarcinoom van de linker buccogingivale plooï met subcutane paranasale uitbreiding.

Een 71 jarige patiënte werd verwezen naar de Rotterdamse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren in verband met een submucosaal groeiend plaveiselcelcarcinoom van de linker bovenkaak met subcutane paranasale uitbreiding. Haar overige voorgeschiedenis vermeldde gastritisklachten waarvoor zij medicamenteus werd behandeld.

Bij lichamelijk onderzoek werd een vitale dame gezien met een palpabele afwijking van 2 x 2,5 cm ter plaatse van de linker buccogingivale plooï van de maxilla met subcutane uitbreiding naar paranasaal links (figuur 1). Bij palpatie van de hals werden geen lymfomen gevoeld. Revisie van elders verricht pathologisch anatomisch onderzoek van een incisiebiopsie bevestigde de diagnose matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Een X-thorax liet geen

longmetastasen zien en CT van het hoofd-halsgebied bracht beginnende botinvasie van de sinus maxillarisvoorwand en ingroei in de nervus infraorbitalis aan het licht, zodat de tumor gestadieerd werd als T4aN0M0. Patiënte werd onder algehele anaesthesie geopereerd. De tumor werd ruim geëxcideerd met medenemen van de linker ala nasi, bovenlip, sinus maxillarisvoorwand en een zo groot mogelijk deel van de nervus infra-



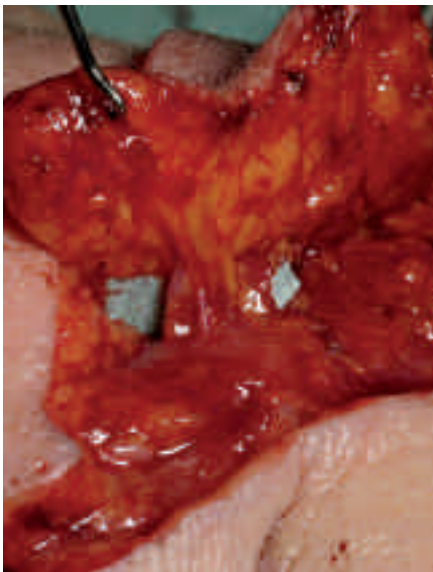
Figuur 2. Resectiepreparaat van de tumor met een evident verdikte nervus infraorbitalis wijzend op tumorinvasie.



Figuur 3. Het ontstane complexe defect van de linker bovenlip, neusbodem en ala nasi met blootliggende maxilla en sinus maxillaris na ruime resectie van het plaveiselcelcarcinoom. De verschillende esthetische subeenheden van bovenlip en neus zijn gemarkeerd.



Figuur 4. De "Facial Artery Perforator" eilandlap is gepland over dat deel van de nasolabiaal plooï waar voldoende overtollig wanghuid aanwezig is en waar een geschikte perforator met een Doppler probe kon worden geïdentificeerd. De "extended" Abbe lap is reeds getekend op de kin.



Figuur 5. Detail van de minuscule perforator van de arteria facialis waarop de "Facial Artery Perforator" lap gesteeld is.

orbitalis (figuur 2), resulterend in een complex defect van de linker bovenlip, neusbodem en ala nasi met blootliggende maxilla en sinus maxillaris (figuur 3). Het defect werd gereconstrueerd waarbij de esthetische subeenheden van de bovenlip en de neus afzonderlijk werden behandeld volgens de markeringen in figuur 3. Daarom werd in eerste instantie het defect van de linker bovenlip en philtrum verruimd tot aan het lippenrood. De linker bovenlip werd vervolgens gereconstrueerd met een "Facial Artery Perforator"-eilandlap (figuur 4), gesteeld op een minuscule perforator van de arteria facialis (figuur 5). Het philtrum en neusbodem werden gereconstrueerd met een "extended" transpositielap van de onderlip en kin volgens Abbe, gesteeld op de arteria labialis inferior (figuur 4 en 6). De donordefecten van de FAP lap en Abbe lap werden primair gesloten.



Figuur 6. Intraoperatieve tussensituatie na transpositie en inhechten van de Abbe lap en FAP lap en na sluiten van de donordefecten. Een paramediane voorhoofdslap ter reconstructie van de linker ala nasi is reeds getekend op het voorhoofd na identificatie van de arteria supratrochlearis met een Doppler probe.

Het resterende defect van de linker ala nasi werd als laatste hersteld met een paramediane voorhoofdslap, gesteeld op de linker arteria supratrochlearis (figuur 6 en 7). Het donordefect van het voorhoofd werd grotendeels primair gesloten en de binnenbekleding van het neusgat werd bedekt met een huidtransplantaat van volledige dikte genomen van de resthuid van de linker bovenlip. De Abbe lap en voorhoofdslap dienden 2? tot 3 weken gesteeld te blijven om neovascularisatie vanuit de wondranden te laten plaatsvinden. Patiënte kon gedurende deze tijd haar mond nauwelijks openen en werd gevoed via een rietje. Omdat uit pathologisch anatomisch onderzoek bleek dat de tumor bij de nervus infraorbitalis niet radicaal geëxideerd was en uitgebreide intra- en perineurale groei was en omdat er sprake was van botinvasie, diende pati-



Figuur 7. Eindsituatie van de eerste ingreep na transpositie en inhechten van de voorhoofdslap waarbij de binnenbekleding van het neusgat is bedekt met een huidtransplantaat van volledige dikte.



Figuur 8. Beginsituatie tijdens de tweede ingreep 16 dagen na de eerste etappe reconstructie van bovenlip en neus. Alle transpositielappen zijn ongecompliceerd genezen.

ënte zo snel mogelijk postoperatief te worden bestraald. Daarom werd afgezien van een extra tussengelegen ingreep waarbij het kraakbenig skelet van de linker ala nasi gereconstrueerd zou worden met concha kraakbeen-transplantaat van het oor om retractie en collaps in de toekomst te voorkomen. In de plaats hiervan werd 16 dagen na de eerste ingreep onder alghele anaesthesie de vaatsteel van de getransponeerde Abbe lap en voorhoofdslap doorgenomen en ingevoegd (figuur 8 en 9).

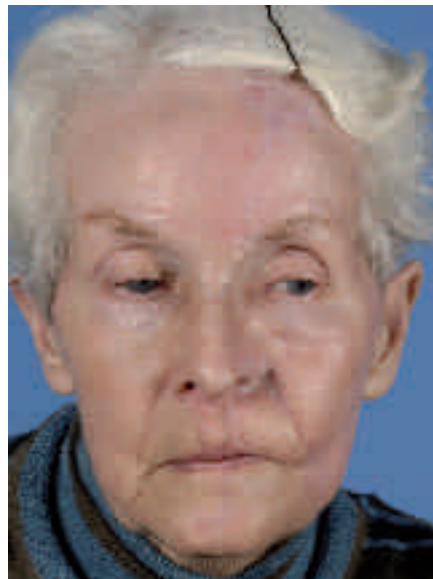
Drie weken na de tweede ingreep werd gestart met uitwendige radiotherapie van de bovenkaak en hals links waarbij in 23 fracties van 2 Gy een totaaldosis van 46 Gy werd gegeven op de linker hals, parotis en tumorregio. Vervolgens werd een boost van 10 fracties van 2 Gy gegeven op de tumorregio zodat de

cummulatieve dosis aldaar 66 Gy bedroeg.

Tijdens de laatste poliklinische controle, acht maanden na de eerste ingreep, had patiënte behoudens een droge mond en slijmvliesen ten gevolge van de radiotherapie, geen functionele klachten van haar mond en neus. Ze was redelijk tevreden met het bereikte cosmetisch resultaat. Objectief waren de littekens nauwelijks waarneem omdat deze grotendeels waren gepland in reeds bestaande gelaatsplooiën op de overgang van de verschillende esthetische subeenheden van het gelaat (figuur 10 en 11). Het voorhoofdsdefect was volledig per secundam genezen. Ondanks het feit dat geen kraakbeentransplantaat was gebruikt voor de linker ala nasi, was nauwelijks retractie of collaps opgetreden. ■



Figuur 9. Eindsituatie na de tweede ingreep waar de vaatstelen van Abbe lap en voorhoofdslap zijn doorgenomen en ingevoegd.



Figuur 10 en 11. Eindresultaat acht maanden na de eerste ingreep en na 66 Gy radiotherapie. Patiënte heeft behoudens droge slijmvliesen ten gevolge van de bestraling geen functionele klachten van mond en neus. Het voorhoofd is secundair genezen en de meeste littekens zijn nauwelijks waarneem omdat ze grotendeels zijn gepland in reeds bestaande gelaatsplooiën op de overgang van de verschillende esthetische subeenheden van het gelaat.

Het kleine papillaire schildkliercarcinoom

Prof.dr. Th. Wobbes
UMC St Radboud

Het papillaire schildkliercarcinoom maakt 80% uit van de maligne tumoren van de schildklier. De prognose is goed te noemen met een geringe uiteindelijke sterfte. Het kleine papillaire schildkliercarcinoom, tegenwoordig het papillaire microcarcinoom genoemd, is een tumor kleiner dan 1 cm in diameter. In de nieuwe TNM-classificatie is de grootte van de T1 tumor verschoven van 1 naar 2 cm. De vraag is of deze verschuiving invloed heeft gehad op de prognose van de groep.

De auteurs presenteren een serie van 227 kleine papillaire schildkliercarcinomen (tot 2 cm) met de vraagstelling of de tumor met een grootte tussen de 1 en 2 cm zich anders gedraagt. De follow-up was 10 jaar. De behandeling bestond uit een kwabresectie of, indien er dubbelzijdige afwijkingen waren, een totale thyreoïdectomie, frequent samen met een centrale halsklierdissectie. Indien een meer lateraal gelegen lymfeklier echografisch groter was dan 1 cm werd ook een gemodificeerd radicale klierdissectie uitgevoerd. Adjuvante jodiumablatie werd niet toegepast.

Recidief ziekte werd bij 4% van de patiënten gevonden. Geen van de patiënten overleed in de follow-upperiode. Multivariate analyse van de gegevens bracht geen verschil aan het licht tussen de tumoren T < 1,0 cm en die tussen de 1,0 en 2,0 cm. Wel werden bij de grotere tumoren vaker metastatische lymfeklieren gevonden (1,7 vs. 3,4) en waren er enkele histologische parameters (invasieve groei, polariteitsverlies en cohesie) vaker aanwezig, zonder significantie overigens. De enige factor die prognostisch van belang bleek was massieve extrathyreoïdale uitbreiding (T4a). Dit is juist één van de factoren die in de nieuwe classificatie is opgewaardeerd van stadium T3 naar stadium T4a. Het is ook juist gebleken, althans op grond van dit onderzoek, dat stadium T1 is uitgebreid met tumoren tussen de 1 en 2 cm.

Opvallend is, vanuit een Nederlands stadpunt geredeneerd, dat in Japan geen aanvullende jodiumbehandeling wordt gegeven zoals dat na een totale thyreoïdectomie standaard is in ons land. Daar staat tegenover dat in ons land op grond van bepaalde criteria, zoals in de beschreven serie, geen routinematige klierdissectie wordt uitgevoerd. Verder is duidelijk dat er geen discussie is over beperkte chirurgie bij kleine tumoren, waarbij een kwabresectie volstaat.

Het is goed te blijven nadenken over dingen die gewoon zijn om te doen. ■

Literatuur

Zuo H, Tang W, Nakamura Y, Ito Y, Miyauchi A. A review of 227 cases of small thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 370-375.

Jurjan R. de Boer

Rijksuniversiteit Groningen

7 maart 2007

Promotores: prof.dr F.W.J. Albers, prof.dr

W.Vaalburg

Copromotores: dr. B.F.A.M. van der Laan, dr. J.

Pruim

ISBN: 97-890-3672-97860

97-890-3672-9673

Clinical applications of L-[1-11C]-tyrosine PET in laryngeal cancer

Positron Emissie Tomografie (PET) is een relatief nieuwe onderzoeksmethode die het mogelijk maakt activiteit van metabolismen in het lichaam visueel weer te geven in een scan door gebruik te maken van radioactieve isotopen die gekoppeld worden aan bouwstenen voor bepaalde metabolismen (radio-tracers).

Dit proefschrift beschrijft de onderzoeken die zijn verricht naar de klinische toepasbaarheid van PET voor larynx- en hypofarynxcarcinomen gebruik makend van de radio-tracer L-[1-11C]-tyrosine (TYR).

Tyrosine is een aminozuur dat in ons lichaam gebruikt wordt voor de eiwit-synthese. Bij larynx- en hypofarynxcarcinomen bestaat als gevolg van toegenomen celdelingen in het tumorweefsel een verhoogde eiwitsynthese, waardoor ook een toegenomen aminozuur opname in de cellen plaats vindt, en daardoor tevens verhoogde radio-actieve TYR opname.

In ons onderzoek werd voor het eerst aangetoond dat larynx- en hypofarynx-tumoren duidelijk kunnen worden gevisualiseerd met TYR-PET en dat tumoractiviteit tevens te kwantificeren is door bepaling van de Protein Synthesis Rate (PSR).

De grootste klinische problemen in de hoofd-halsoncologie ontstaan echter in het traject nadat de patiënt behandeld is, waarbij het relatief moeilijk is onderscheid te maken tussen recidief tumorweefsel en goedaardige weefselveranderingen die zijn ontstaan door de behandeling (bv. ontsteking, oedeem, littekenweefsel of verbindweefseling).

De mogelijkheden van TYR-PET voor therapie-evaluatie van behandelde larynxcarcinomen werden onderzocht, waarbij de resultaten van TYR-PET en CT voor de beoordeling van de tumorstatus 3 maanden na behandeling met

radiotherapie werden vergeleken. De sensitiviteit en specificiteit voor onderscheidend vermogen tussen tumorresidu en goedaardige weefselveranderingen na behandeling, waren voor TYR-PET beide 100% en voor CT respectievelijk 50% en 67%.

Tevens werd de bruikbaarheid van TYR-PET voor het aantonen van tumorrecidief in 5-jaars follow-up onderzocht. Ook hierbij was er een hogere sensitiviteit en specificiteit van TYR-PET voor het aantonen van recidief tumorweefsel (beide 100%) ten opzichte van CT, respectievelijk 75% en 50%.

Bij het onderzoek met TYR-PET naar de voorspellende waarde van de PSR van primaire onbehandelde larynxcarcinomen op de uitkomst van de overleving en de behandeling van patiënten met deze aandoening werd bij de groep patiënten met een larynxcarcinoom die behandeld zijn met alléén radiotherapie een significant verschil in "overall survival" aangetoond tussen patiënten met een hoge tumor PSR (≥ 2.0) en patiënten met een lage tumor PSR (< 2.0).

In de studie naar de relatie tussen *in vivo* tumormetabolisme, zoals weergegeven door TYR-PET, en *in vitro* histologisch onderzoek, bestaande uit bepaling van mitose activiteit, proliferatiesnelheid (Ki-67 LI) en differentiatiegraad, van larynxcarcinomen, werd een geringe relatie gevonden tussen de mate van differentiatie van de tumoren en de PSR waarden, en daardoor tussen de mate van groeigressiviteit van de tumoren en metabole activiteit, maar niet statistisch significant.

Met dit proefschrift hebben we in diverse deelonderzoeken de bruikbaarheid van TYR-PET voor larynx- en hypofarynxcarcinomen beschreven. Hoewel toekomstig onderzoek de verdere klinische toepasbaarheid van

TYR-PET in de hoofd-halsoncologie zal moeten beoordelen, heeft PET al voor diverse andere tumoren een gevestigde additionele waarde in de klinische oncologie verworven door informatie te verschaffen over metabole tumorprocessen. ■

Pètra Braam
 Proefschrift Universiteit Utrecht
 29 mei 2007
 Promotor; prof. dr. J.J. Battermann
 Copromotoren: dr. C.H.J. Terhaard, dr. C.P.J.
 Raaijmakers en dr. J.M. Roesink
 ISBN: 978-90-39345108

Parotid gland sparing radiotherapy

Radiotherapy is a common form of treatment for head-and-neck malignancies. One of the most prominent complaints after radiotherapy is a dry mouth, which is caused by irradiation of the salivary glands. The main contributors of saliva during stimulation are the parotid glands, which are positioned near the neck nodes and in most cases in the vicinity of the primary tumor. Consequently, irradiation of part of the parotid gland cannot be prevented and radiation-induced hyposalivation will occur. The dose to the parotid gland and therewith the degree of reduction of function, depends on the irradiated target volume. Not only the primary tumor, but also the nodal target volume is important, in particular the level II lymphnodes. Lowering the border of the nodal target volume consequently results in a reduction of dose to the parotid gland. Another way of reducing the dose to the parotid gland might be irradiation by intensity-modulated radiotherapy (IMRT). This is a new radiation technique that theoretically shows advantages for dose reduction to the parotid gland.

Materials and methods

First the long-term objective parotid gland function and subjective outcome after radiotherapy was investigated. We used stimulated bilateral parotid flow measurements and questionnaires. Thereafter we investigated the distance from the base of the skull to the most cranial metastatic lymph node in patients with oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal carcinoma. This distance was used to specify the superior extent of the elective nodal target volume to guide the definition of target volumes for head-and-neck irradiation. Third, we compared conventional radiotherapy (CRT) with IMRT for parotid salivary output in patients with oropharyngeal cancer.

Results

The parotid salivary output can still recover years after radiotherapy. The mean stimulated flow rate 5 years after radiotherapy was 0.25 mL/min, which was an increase of 32% compared to 12 months after treatment. But at 5 years follow-up 41% of the patients complained of moderate to severe dry mouth.

When investigating the cranial distribution of metastatic lymph nodes in oropharyngeal and hypopharyngeal cancer, different results were found compared with laryngeal cancer, implicating that guidelines should be tailored to specific primary sites. Advices for elective level II target volume delineation were given. Using IMRT, the parotid gland mean dose was reduced from 48.1 Gy using CRT to 33.7 Gy, resulting in a significant reduction in flow complications. At 12 months follow-up the number of complications was 43% using IMRT compared with 83% using CRT. A complication was defined as stimulated flow rate <25% of the pre-radiotherapy flow rate. However, there was no significant difference in subjective xerostomia between the treatment modalities. At 12 months 76% of patients treated with IMRT complained of partial or complete persistent dryness, compared with 72% treated with CRT, respectively.

Conclusion

Reducing the dose to the parotid gland is the main concept of parotid gland preserving radiotherapy. Using clinically optimized guidelines for target volume delineation a dose reduction can be achieved. Combined with intensity-modulated radiotherapy instead of conventional techniques, a further parotid sparing treatment can be realized. ■

P.B. Douwes Dekker

Proefschrift Rijksuniversiteit Leiden

15 februari 2007

Promotor: prof. C.J. Cornelisse

Co-promotor: dr. A.G.L. van der Mey

ISBN-13: 978-90-9021500-6

'Head and Neck Paragangliomas: characteristics of tumour biology'

Hoofd hals paragangliomen (HHP) zijn hypervasculaire tumoren die ontstaan uit paraganglia, neuroectodermaal weefsel dat is gegroepeerd langs de lange banen van het autonome zenuwstelsel. Het voornaamste paraganglion in de hals is het "carotid body" dat fungeert als een perifere chemoreceptor dat de arteriële zuurstofspanning registreert.

HHP vertonen in de regel een indolent gedrag en groeien langzaam, maar vanwege hun kritische lokalisatie in hals en schedelbasis kan aanzienlijke morbiditeit, vooral hersenzenuwuitval, optreden. Bovendien kan in uitzonderingsgevallen snelle groei en metastasering plaatsvinden.

HHP zijn vaak erfelijk bepaald, waarbij patiënten op jongere leeftijd en op meerdere locaties tumoren ontwikkelen, onder meer ook het aan paragangliomen verwante feochromocytoom. Erfelijke HHP worden veroorzaakt door mutaties in genen van complex II, die coderen voor SDH (succinaat dehydrogenase). De mutaties verstoren de functie van complex II, een onderdeel van de intracellulaire ademhalingsketen in mitochondria en vermoedelijk daarmee de intracellulaire zuurstofregistratie in paraganglion-cellen wat uiteindelijk leidt tot activering van proliferatieve signaalroutes.

Chirurgische behandeling is vooral bij schedelbasis-paragangliomen controversieel. Radicale resectie is in deze situaties vaak moeilijk te realiseren. Bovendien bestaat een hoog risico op complicaties zoals letsel van hersenzenuwen of bloedingen met aanzienlijke postoperatieve morbiditeit als gevolg. Daarnaast is bij patiënten met erfelijke paragangliomen regelmatig sprake van multipole tumoren, zodat bij deze groep risico bestaat op dubbelzijdige hersenzenuwuitval, al of niet ten gevolge van chirurgische complicaties.

Het natuurlijk beloop van HHP is daarentegen veelal mild: de tumoren groeien langzaam en geven lange tijd weinig klachten, zodat in voorkomende

gevallen een afwachtend beleid kan worden gevoerd met periodieke controles ("wait & scan"). Ondanks identificatie van eerder genoemde mutaties bij erfelijke tumoren, was tot heden weinig bekend over de tumorbiologie van HHP. Er zijn daarom nog geen betrouwbare parameters waarmee het natuurlijk gedrag van tumoren kan worden voorspeld, wat uiteindelijk van belang kan zijn voor de behandelingsstrategie.

Dit proefschrift beschrijft een aantal studies waarin moleculair-pathologische aspecten van HHP zijn bestudeerd om zo de tumorbiologie verder op te helderen.

In een studie naar de fenotypische effecten van SDH-genmutaties in tumoren bleek sprake te zijn van destabilisatie van complex-II met afwezige enzymactiviteit, verstoring van expressie van katalytische subunits en abnormale morfologie van mitochondria bij elektronen microscopie.

In een tweede studie is een mogelijke hypoxie-gerelateerde signaalroute via autocrine of paracrine effecten van de angiogene groeifactor bFGF (basic fibroblastic growth factor) nader bestudeerd.

Voorts zijn in tumoren verschillende aspecten van de cel cyclus, proliferatie en apoptose onderzocht in samenhang met ploïdie-status.

Op basis van de resultaten is een hypothetisch model ontwikkeld waarbij een samenspel van zwakke proliferatieve activiteit, cel cyclus arrest en gebrekkige apoptose de langzame en indolente groei kan verklaren.

Paragangliomen zijn opgebouwd uit celnesten van tumorcellen ("chief cellen") omgeven door ondersteunende sustentaculaire cellen. De aard van deze sustentaculaire cellen en het mogelijk bifasische karakter van paragangliomen is nader onderzocht. Uit genotypering van flow-cytometrisch gesorteerde celpopulaties blijken de sustentaculaire cellen niet tot de tumorcellen te behoren maar vermoedelijk

van stromale oorsprong te zijn. Daarom moeten paragangliomen worden beschouwd als een monoklonale proliferatie van chief cellen.

Als laatste is in een studie die in samenwerking met de afdeling Endocrinologie is uitgevoerd, gebleken dat sprake is van een aanzienlijke prevalentie (20%) van synchrone en metachrone feochromocytomen bij patiënten die bekend zijn met SDHD-gerelateerd HHP. Screenen op feochromocytomen bij deze groep patiënten lijkt dan ook geïndiceerd. ■

Martijn L. Triesscheijn
 Proefschrift Universiteit Utrecht
 20 september 2006
 Promotor: prof. dr. J.H.M. Schellens
 Co-Promotoren: dr. F.A. Stewart en dr. P. Baas
 ISBN-13: 978-90-6464-022-3

Photodynamische therapie met mTHPC: van de kliniek naar het laboratorium en weer terug (mTHPC-mediated photodynamic therapy; from bed to bench and back again)

Photodynamische therapie (PDT) wordt steeds meer erkend als een attractieve behandeling voor kanker. Het is een succesvolle behandelingsmethode voor kleine, oppervlakkige tumoren en er zijn, wanneer het juiste behandelvoorschrift gevolgd wordt, afgezien van een tijdelijke gevoeligheid voor licht, op lange termijn geen negatieve effecten. Reeds sinds 1996 worden NKI-AvL patiënten met hoofd-halstumoren behandeld met mTHPC-PDT. Op dit moment zijn meer dan 200 patiënten behandeld en heeft het zijn waarde bewezen als behandeling van kleine oppervlakkige primaire tumoren met een complete response van 86%.¹

PDT heeft verschillende voordelen ten opzichte van de conventionele behandelingen chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Het eerste voordeel is dat genezing plaatsvindt zonder of met relatief weinig littekenvorming. Een tweede en misschien nog groter voordeel is dat de behandeling altijd herhaald kan worden, zowel na PDT als na chirurgie, radiotherapie, chemotherapie of een combinatie van deze behandelingen. Met de conventionele behandelingsmethoden heeft men vaak wel te maken met dosislimieten, hetgeen herhaling van de behandeling soms moeilijk dan wel onmogelijk maakt. Mede daardoor heeft PDT zijn waarde bewezen als acceptabele behandelingsmethode voor bepaalde kankersoorten.

PDT bestaat uit twee relatief simpele handelingen. Eerst wordt de lichtgevoelige stof (fotosensitizer) toegediend, waarna na een bepaalde tijd de te behandelen plek met licht van een bepaalde golflengte wordt belicht om de fotosensitizer te activeren. Wanneer fotosensitizer en licht in aanwezigheid van zuurstof gecombineerd worden, zal een fotochemische reactie optreden. Deze reactie kan tumorcellen direct doden of indirect, via o.a. het vernietigen van de bloedvaten, waardoor de tumor

geen zuurstof en voedsel meer krijgt. Het uiteindelijke resultaat van de behandeling hangt af van een aantal factoren. Niet alleen de totale hoeveelheid fotosensitizer en licht zijn belangrijk, maar ook het tijdsinterval tussen de toediening van deze twee, omdat dit interval invloed heeft op de lokalisatie en concentratie van de fotosensitizer. Het proefschrift beschrijft hoe het interval tussen toedienen van de fotosensitizer mTHPC en het belichten van een tumor de uiteindelijke efficiëntie beïnvloedt.

Heden ten dage is dit interval er op gebaseerd dat er zo veel mogelijk mTHPC in de tumor zit t.o.v. het normale weefsel er omheen. Echter, de specificiteit van de behandeling ligt in de manier van belichten waarbij normaal weefsel wordt afgeschermd. Omdat uit preklinisch onderzoek aanwijzingen komen dat de uiteindelijke reactie afhankelijk is van geïnduceerde vaat schade en dat dit correleert met de concentraties van fotosensitizer in het plasma, lijkt het alsof het behandelprotocol geoptimaliseerd kan worden door verkorting van het interval tussen toedienen van het medicijn en belichten van de tumor. Om dit te onderzoeken is in dit proefschrift o.a. gekeken naar de intrinsieke gevoeligheid van endotheelcellen in vitro en de relatie tussen vaat schade en uitkomst in vivo in muizen.

De endotheelcellen bleken niet gevoeliger dan tumorcellen of normale fibroblasten.² Dit wijst erop dat als vaat schade een belangrijke rol speelt dit niet te wijten is aan de gevoeligheid van deze cellen perse. In vivo bleek wel een grote rol te zijn weggelegd voor de vaatschade.³ Hier bleek dat wanneer de meeste vaatschade werd veroorzaakt, gemeten aan de hand van hypoxie en perfusie, de beste resultaten werden gehaald. Als een bepaalde distributieperiode in acht werd genomen dan correleerde de schade aan de bloedvaten met de hoeveelheid mTHPC in het plasma.

Om na te gaan of het verkorten van het tijdsinterval tussen toediening en belichten inderdaad de efficiëntie ook in de mens ten goede komt, is een trial uitgevoerd waarin patiënten met multiple basaal cel carcinoom (BCC) zijn behandeld. Omdat deze patiënten meerdere tumoren hebben, kan men na verschillende tijdsintervallen verschillende tumoren behandelen en per patiënt nagaan wat het optimale tijdsinterval is. Zes maanden na behandeling bleek dat 75% van de tumoren was genezen. Statistische analyse toont inderdaad aan dat het effect afhankelijk is van het gekozen interval en de concentratie mTHPC in het plasma op het moment van behandeling. Bovendien was het cosmetische resultaat in 87% van de behandelde tumoren zeer goed, hetgeen een grote winst is ten opzichte van standaard therapieën die zeer mutilerend kunnen zijn.

Uiteindelijk werd naast deze preklinische proeven en trial met BCC patiënten, ook onderzocht of mTHPC-PDT een zeer belangrijke en efficiënte methode kan zijn om een tweede of volgende primaire tumor in het hoofd-hals gebied te behandelen. Van alle behandelde tumoren was uiteindelijk 67% genezen en bij stage I tumoren bleek dit genezingspercentage zelfs 85%⁴. Naast de hoge "response rate" bevestigde PDT nog verschillende voordelen t.o.v. radiotherapie en/of chirurgie. Deze laatste twee kunnen resulteren in ernstige morbiditeit, hetgeen na PDT aanmerkelijk minder is. Tevens is het na chirurgie en radiotherapie vaak moeilijk om nieuwe primaire tumoren te behandelen vanwege de vele beperkingen die met deze behandelingen gepaard gaan. PDT kan echter zonder problemen, vaak met succes, herhaald worden.

Conclusies:

Dit proefschrift geeft aanwijzingen dat, ondanks dat PDT zichzelf al heeft bewezen als serieuze behandelmethode voor o.a. hoofd-hals kanker en basaal cel carcinoom, het verkorten van het interval tussen toedienen van de mTHPC en het belichten van de tumor, de efficiëntie van de behandeling nog meer kan doen toenemen. ■

REFERENTIES

1. Copper, M. P., Tan I. B., Oppelaar H., Ruevekamp M. C., and Stewart F. A.. Meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 709-711.
2. Triesscheijn, M., Ruevekamp M., Aalders M., Baas P., and Stewart F. A. Comparative sensitivity of microvascular endothelial cells, fibroblasts and tumor cells after in vitro photodynamic therapy with meso-tetra-hydroxyphenyl-chlorin. Photochem. Photobiol. 2004; 80: 236-241.
3. Triesscheijn, M., Ruevekamp M., Aalders M., Baas P., and Stewart F. A. Outcome of mTHPC Mediated Photodynamic Therapy is Primarily Determined by the Vascular Response. Photochem. Photobiol. 2005; 81: 1161-1167.
4. Copper M., M. Triesscheijn, M. Ruevekamp, I. Tan, and F. Stewart (2007) Photodynamic therapy in the treatment of multiple primary tumors in the head and neck. Clinical Otolaryngology. In press.



Vooraankondiging

De Nederlandse Werkgroep Hoofd- Halstumoren (NWHHT)

en

de Paramedische Werkgroep Hoofd- Halstumoren (PWHHT)

organiseren voor het eerst gezamenlijk een symposium op

30 november 2007

in de Jaarbeurs te Utrecht

Kwaliteit van leven: 'Hoofdzaak of Halszaak?!'

Tijdens het programma wordt kwaliteit van leven als gevolg van verschillende behandelingsmogelijkheden en door verschillende disciplines belicht.

Het ochtendprogramma is voor de NWHHT en PWHHT gezamenlijk, het middagprogramma is apart. Het middagprogramma van de NWHHT zal bestaan uit vrije voordrachten.

Abstracts voor het middagprogramma van de NWHHT dienen vóór 1 september 2007 te zijn ingediend:
 UMC Utrecht, Afdeling Radiotherapie (HP Q 00.118), t.a.v. Therèse Ites-Vogel,
 Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, e-mail: T.G.J.Vogel@umcutrecht.nl



Universitair Medisch Centrum
 Utrecht



Workshop-/Congres aankondigingen

2007

7-8 september
European Perspectives in Head & Neck Cancer
 Berlin, Germany
 Informatie: www.imedex.com

23-27 september
ECCO 14
The European Cancer Conference
 Barcelona, Spain
 E-mail: ecco14@fecs.be
 Informatie: www.fecs.be/emc.asp

15-16 november
8th International Netherlands Cancer Institute Head and Neck Symposium
'Diagnosis and treatment of head and neck cancer: controversies in multidisciplinary management'
 Amsterdam
 Informatie: www.hoofdhals.nki.nl
 e-mail: kno@nki.nl

29 november
NWHHT-SG Research bijeenkomst
 Utrecht
 Informatie: j.a.langendijk@rt.umcg.nl

30 november
Kwaliteit van leven: Hoofdzaak of Halszaak?
 Wetenschappelijke vergadering
 NWHHT
 Jaarbeurs Utrecht
 e-mail: t.g.j.vogel@umcutrecht.nl

2008

8-10 mei
3th European Conference on Head and Neck Oncology
 Zagreb, Kroatië
 Informatie:
www.ehns2008-zagreb.com

19-23 juli
7th International Conference on Head and Neck Cancer, San Francisco
 Informatie:
www.headandneckcancer.org/meetings/intnlconference.php

NWHHT-Studie Groep bijeenkomst

De 6e research bijeenkomst is gepland op
 Donderdag 29 november 2007 te Utrecht

Voorlopig Programma:

11.00 uur	Registratie en koffie
11.20 uur	Mededelingen van de voorzitter
11.30 uur	Sessie 1: Stand van zaken lopende studies
12.30 uur	Sessie 2: Stand van zaken gesloten studies
13.30 uur	Lunch
14.15 u	Sessie 3: Brainstorm
15.15 u	Sessie 4: Bespreking nieuwe studievoorstellen
17.30 u	Borrel

In verband met de catering graag vooraf aanmelden: vanheerden@planet.nl

Voor inlichtingen en/of suggesties:
 J.A. Langendijk, UMCG: j.a.langendijk@rt.umcg.nl

Minimale thermische schade en nauwkeurig werken

De Coblatie techniek van ArthroCare is een groeiende applicatie en een uitstekend alternatief voor standaard operatieve technieken voor verwijdering en behandeling van weefsel met minimale beschadiging van het omliggende weefsel.

Toepassingsgebieden

- Tonsillectomie
- Soft Palate behandeling
- Snurken
- Adenotomie
- Turbinate Hypertrofie

Dr. S.G. Langton (U.K.) presenteerde op het symposium on Contemporary Management of Laryngeal, Oral, Pharyngeal & Swallowing Disorders (Filippijnen, Nov, 2006) de eerste resultaten van het gebruik van Coblatie voor de resectie van tumoren in mond en tong. De voordelen: uitstekend zicht op carcinoom, goede controle van haemorrhagie, geen 'verbrand' weefsel, accurate resectie van de tumor en laag niveau postoperatieve pijn.

Wilt u meer informatie? Vult u dan onderstaande coupon in.

U kunt deze sturen naar Antwoordnummer 10248, 2700 VB Zoetermeer, of faxen naar 079 6935009.

Naam

M/V

Zorginstelling

Telefoonnummer

- ☐ Demonstratie
☐ Meer informatie



Atos Medical BV
Postbus 274 • 2700 VB Zoetermeer
T +31 (0)79 6935007 • F +31 (0)79 6935009
E mail: info@atosmedical.com • www.atosmedical.com

ATOS
MEDICAL

Atos Medical: Let's talk about life!

Provox® System

Revalidatie hulpmiddelen voor gelaryngectomeerden

Onze nieuwste aanwinst in de Provox-familie is het Provox Lary-Clip® Systeem. Dit compleet nieuwe systeem zorgt in combinatie met de Provox LaryButton® voor een betere stoma-afsluiting.

Dit biedt nieuwe mogelijkheden voor patiënten die graag de Provox FreeHands® automatische spreekklep willen gebruiken maar problemen ondervinden door onvoldoende stoma-afsluiting.



TheraBite® Jaw Motion Rehabilitation System

Voor patiënten met een beperkte kaakopening.



Het TheraBite®-systeem pakt alle klachten van beperkte kaakopening ofwel trismus aan. Door passieve beweging van de kaak wordt het bindweefsel opgerekt, de spieren versterkt en de gewrichten gemobiliseerd.

Gewrichtsontsteking en spierpijn verminderen, waardoor de patiënt minder pijn heeft.

Wilt u meer informatie ontvangen? Vult u dan onderstaande coupon in.
U kunt deze sturen naar antwoordnummer 10248, 2700 VB Zoetermeer of faxen naar 079-5935009.

Naam : _____ M/V
Zorginstelling : _____
Telefoonnummer : _____

- ☐ Informatiepakket Provox-lijn
- ☐ Informatiepakket TheraBite systeem

ATOS
MEDICAL

Atos Medical BV
Postbus 571 • 2700 AS Zoetermeer
Telefoon: +31 (0)79 5935000 • Fax: +31 (0)79 5935000
E-mail: info@atosmedical.com • www.atosmedical.com

