

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep

Hoofd-Hals Tumoren

In dit nummer:

NWHHT-PWHHT symposium ■

oraties ■

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}



Erbitux[®]
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. Knegt, 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

Het patroon herhaalt zich: eerst is er een aantal bijzondere ziektegevallen in een werk- of woonomgeving. Als mogelijke oorzaak wordt een verontreiniging aangewezen. De verantwoordelijke industrie reageert betrokken: "Meer onderzoek is nodig". Meer ziektegevallen duiken op. Is dat een bewijs? Nee, meer onderzoek is nodig, maar eerst dierexperimenteel natuurlijk. De industrie neemt haar verantwoordelijkheid en financiert (deels). O ja, en claimt publicatierecht. Proefdieren worden ziek. Is er dan bewijs? Nee, want het zijn proefdieren. Bovendien worden de resultaten alleen met toestemming van de financier openbaar gemaakt, - dus vaak niet. De onderzoekers krijgen het gevoel dat ze iets op het spoor zijn en willen meer onderzoek doen, vragen om geld en blijven afhankelijk. Na vele jaren wordt een en ander duidelijk als genoeg mensen zijn blootgesteld waardoor het echte bewijs zich opstapelt en boven het niveau van 'statistiek' uitstijgt. Wat is er gewonnen? Heel veel tijd en in de industrie is dat heel veel geld.

Devra Davis is epidemioloog aan de Universiteit van Pittsburgh en heeft een boek gepubliceerd over de lotgevallen van de epidemiologie in de VS sinds president Nixon in 1971 officieel de oorlog verklaarde aan kanker. Het 'geheim' is dat er geld beschikbaar kwam voor onderzoek naar de behandeling van kanker, maar niet naar oorzaken en in elk geval niet naar preventie. Zij legt uit dat dit geen toeval is en dat sterke banden tussen overheid en industrie mede verantwoordelijk waren voor de plaats waar dat accent diende te liggen. Simpel gezegd: aan sigaretten, asbest, plastics, geneesmiddelen en bestralings-apparaat valt te verdienen en preventie kost alleen maar geld. Veelzeggend is het dat de tabaksindustrie en de National Cancer Institute eerder de handen ineen hadden geslagen bij het ontwikkelen van... een veilige sigaret. De overheid heeft \$ 30 miljoen in dit onzinnige project gestoken. Hetzelfde mechanisme heeft een rol gespeeld in het geval van asbest, benzeen, pesticiden, vinylchloride en andere nu algemeen geaccepteerde toxische stoffen.

Toch is het opmerkelijk dat dit geen cynisch boek is. De boodschap is dat zorgvuldig epidemiologisch onderzoek echte verbanden blootlegt, maar tijdrovend is. En waarom zouden we niet direct streven naar een schone en veilige leefomgeving? Ten koste van economisch gewin in plaats van andersom.

D. Davis: The secret history of the war on cancer. Basic Books, New York, 2007.

505 pagina's, Euro 26,50

ISBN: 978 0 465 01566 5

Ludi Smeele
Hoofredacteur

Oratie Kaanders

5

Oratie De Bree

15

Oratie prof.dr. I.B. Tan

22

NWHHT-PWHHT symposium

28

The 8th International Netherlands
Cancer Institute symposium

46

Redactioneel

3

Oratie Prof.dr. J.H.A.M. Kaanders

5

Oratie Prof.dr. R. de Bree

15

Oratie prof.dr. I.B. Tan

22

NWHHT-PWHHT Symposium

28

Verslag Huishoudelijke vergadering

41

Jaarverslag NWHHT 2006

42

2nd International congress on salivary gland diseases

44

Radionecrose-kinreconstructie

45

8th Int. Netherlands Cancer Institute symposium

46

Proefschrift van G.B. van den Broek

47

Proefschrift van F.J.P. Hoebbers

49

Proefschrift van H.A.H. Winters

51

Proefschrift van C.L. Zuur

52

Zittend rolstoelvervoer voor hoofd- halsoncologische patiënten

53

Congresagenda

54

Rede in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Translationele Radiotherapie aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 28 juni 2007 door prof. dr. J.H.A.M. Kaanders
ISBN: 978-90-812019-1-9

Translationele Radiotherapie: wie wordt er beter van?

Inaugurele rede door prof.dr. Hans Kaanders



Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Niet voor niets noemen wij het bezoek van een patiënt aan een arts 'consult'. Van Dales Groot Woordenboek der Nederlandse Taal omschrijft dit woord als 'het verlenen van raad'. Het is een raadpleging, de patiënt vraagt de arts om advies. De nagenoeg onuitputtelijke informatiestroom via internet, televisie en andere media heeft daar maar weinig aan veranderd. Het blijft voor de patiënt namelijk moeilijk om deze veelheid aan informatie te ordenen en toe te passen op zijn eigen ziekte-toestand. Dit geldt zeker voor de meeste patiënten met een tumor in het hoofd-halstumor gebied. De aanduiding 'hoofd-halstumoren' verwijst naar een variëteit van kwaadaardige aandoeningen in de bovenste lucht- en voedselwegen en de omgeving daarvan. De anatomie van dit gebied is complex en het klinische en biologische gedrag kan, mede afhankelijk van de precieze anatomische lokalisatie van de tumor, sterk verschillend zijn. Dit maakt het voor de patiënt lastig om het eigen ziektebeeld te onderscheiden van gerelateerde ziektebeelden waarvoor wellicht een geheel andere behandeling aange-wezen is.

De patiënt vertrouwt dan ook in verreweg de meeste gevallen op het advies van de arts: 'Wat is het beste voor mij, dokter?'. Heeft de arts daarmee vrij spel? Geenszins. Het blijft zijn taak om samen met de patiënt de opties te wegen. Het gaat op het eerste gezicht misschien om een eenvoudige vraag, maar dat is het bij nadere beschouwing zeker niet. De patiënt vraagt namelijk om 'het beste... voor mij'. Dit veronderstelt niet alleen dat wij weten wat de beste behandeling is voor dit specifieke type en stadium van kanker, maar ook dat we die behandeling kunnen aanpassen aan de individuele situatie. Wat is de beste behandeling voor deze tumor bij deze patiënt?

De behandeling van hoofd-halstumoren: nieuwe ontwikkelingen

De behandeling van kanker ondergaat stapsgewijs verbeteringen, waardoor de genezingskansen en de levensverwachting van patiënten langzaam toenemen. Ook de behandeling van hoofd-halstumoren heeft belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. Chirurgie en radiotherapie zijn de belangrijkste behandelvormen voor deze tumoren. Alleen als tenminste één van deze modaliteiten deel uitmaakt van de behandeling, kan genezing worden bewerkstelligd. In 1982 verscheen er een publicatie van de Nijmeegse Hoofd-Halswerkgroep met als titel 'Planned preoperative radiation therapy for advanced laryngeal carcinoma'.¹ In die tijd werd een laryngectomy (verwijdering van het strottenhoofd) algemeen beschouwd als de standaardbehandeling voor een gevorderd stadium van larynxcarcinoom (strottenhoofdkanker). Dit werd al of niet gecombineerd met radiotherapie, waarbij er discussie was of de radiotherapie bij voorkeur voor dan wel na de operatie moest worden toegediend. De Nijmeegse resultaten waren, ook naar huidige maatstaven, bepaald niet slecht met een actuariële ziektespecifieke overleving van 75 procent na 5 en 10 jaar.

Voor met name de lokaal gevorderde hoofd-halstumoren trad in de afgelopen twintig jaar echter een verschuiving op van chirurgie naar radiotherapie. De belangrijkste reden hiervoor is het streven naar meer en betere orgaan-sparing. Chirurgische verwijdering van bijvoorbeeld de larynx heeft ernstige gevolgen voor de slik- en spraakfunctie en het psychosociale welzijn van de patiënt. Radiotherapie biedt goede mogelijkheden om het orgaan te behouden en zo de kwaliteit van leven na de behandeling gunstig te beïnvloeden. Bovendien zijn de genezingskansen met radiotherapie toegenomen door ontwikkelingen op het gebied van de klinische radiobiologie en door nieuwe behandelcombinaties.

Zo werd bijvoorbeeld duidelijk dat een zogeheten conventioneel fractionering-schema, waarbij over een periode van zes tot zeven weken vijf dagen per week dagelijks één bestralingsfractie gegeven wordt, voor de behandeling van hoofd-halstumoren wellicht niet optimaal was. Er kwamen aanwijzingen dat de resultaten verbeterd konden worden met hyperfractionering of versnelde fractionering. Deze concepten werden verder ontwikkeld en in de vroege jaren negentig in gerandomiseerde klinische trials gebracht. Op de afdeling radiotherapie van dit ziekenhuis ging onder leiding van professor van Daal en professor van der Kogel reeds in 1987 een fase II-studie van start met versnelde fractionering bij het larynxcarcinoom. Het principe van versnelde fractionering is gebaseerd op het fenomeen van 'repopulatie'. Een tumor groeit door celdeling. Dit is ook een belangrijk mechanisme waarmee een tumor zich herstelt na een trauma, zoals radiotherapie of chemotherapie. De tumor compenseert het verlies van tumorcellen door radiotherapie met een actievere en efficiëntere celdeling in de tumor tijdens de behandeling. Versnelde fractionering verkort de totale behandelduur, waardoor de tumor minder gelegenheid heeft voor herstel door repopulatie. De totale dosis en fractiedosis blijven daarbij gelijk, maar gedurende een deel van de behandeling worden meerdere fracties per dag gegeven. Inmiddels hebben verschillende gerandomiseerde studies en een meta-analyse bewezen dat met versnelde fractionering en hyperfractionering de genezingskansen verbeterd kan worden.² De kans op tumorcontrole neemt toe met ongeveer 10 procent.

Een ander resistentiemechanisme dat bij radiotherapie van belang is, is tumorhypoxie. De bloedvatvoorziening van een tumor is vaak inadequaat en inefficiënt, waardoor zuurstofgebrek ontstaat. Hypoxische cellen zijn aanzienlijk minder gevoelig voor ionise-

rende straling en bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied is er een bewezen correlatie tussen de oxygenatietoestand en locoregionale tumorcontrole na radiotherapie. Zogeheten 'hypoxische sensitizers' kunnen hypoxische tumorcellen gevoeliger maken voor radiotherapie. Een Deense studie heeft aangetoond dat door toevoeging van de sensitizer nimorazol de tumorcontrole verbeterde met 15 procent.³

Ook chemotherapie kan de genezingskansen van patiënten met een hoofd-hals tumor vergroten.⁴ Dit werkt het beste als de chemotherapie gelijktijdig met de radiotherapie gegeven wordt. Deze behandeling wordt algemeen beschouwd als de huidige standaard voor zeer ver gevorderde tumoren.

De meeste recente aanwinst voor de behandeling van hoofd-halstumoren zijn remmers van de zogeheten epidermale groeifactorreceptor, afgekort EGFR. Deze EGF-receptor bevindt zich op de celmembraan en kan door groeifactoren worden geactiveerd, waarna signaaltransductiewegen signalen doorsturen naar de besturingsystemen van de cel, onder meer in de celkern. De EGF-receptor stuurt belangrijke processen aan zoals celdeling, celgroei en overlevingsmechanismen. De meeste hoofd-halstumoren brengen deze receptor in hoge mate tot expressie. Blokkering ervan met een antilichaam voorkomt activering van de receptor en kan de tumorgroei remmen. Een recente studie heeft aangetoond dat combinatie van radiotherapie met het antilichaam cetuximab zowel de kans op tumorcontrole als de overleving kan verbeteren.⁵

De 'biologicals' zoals deze remmers van signaaltransductiewegen vaak genoemd worden, vormen een veelbelovende groep van nieuwe geneesmiddelen, niet alleen voor de oncologie, maar ook voor andere terreinen van de geneeskunde. Ik heb overigens wel enige zorg over het feit dat cetuximab op basis van deze ene studie al op

ruime schaal in de dagelijkse praktijk wordt toegepast. Algemeen is men het er immers over eens dat ons medisch handelen evidence-based moet zijn. Het hoogste niveau van bewijs wordt pas verkregen met twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, gerandomiseerde studies die elkaars resultaat bevestigen. Ik ben van mening dat dit zeker voor een duur middel als cetuximab moet gelden, ook omdat het niet zonder bijwerkingen is. Het is daarbij zaak dat wij de druk van de industrie weerstaan, maar ook van patiënten die nieuwe behandelingen graag zo snel mogelijk toegepast willen zien. Een tweede gerandomiseerde studie met dit middel is dringend gewenst.

Bijwerkingen

Er zijn dus een aantal verbeteringen waardoor de genezingskansen voor patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied toegenomen zijn. Dat is belangrijke winst. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat deze nieuwe behandelingen niet voor alle patiënten van voordeel zijn. De verbetering in tumorcontrole of overleving is maximaal 10 tot 15 procent. Dit betekent dat 85 tot 90 procent van de patiënten niet profiteert: patiënten die ook met de nieuwe behandelingen niet genezen kunnen worden en patiënten die met de standaardbehandeling alleen ook al genezen zouden zijn. Sterker nog, deze meerderheid ondervindt alleen maar nadeel, omdat zij onnodig wordt blootgesteld aan de toegenomen toxiciteit van de nieuwe behandeling. Optimalisering van de behandeling door nieuwe fractioneringschema's en combinatie van radiotherapie met sensitizers, chemotherapie en EGFR-remmers gaat namelijk vrijwel altijd gepaard met meer bijwerkingen. Soms verergeren deze middelen de bijwerkingen van de radiotherapie, maar soms voegen ze ook eigen specifieke toxiciteit toe. Een belangrijke directe bijwerking van

bestraling in het hoofd-halsgebied is bestralingsmucositis, een ontsteking van het slijmvlies die ontstaat tijdens de bestraling en een aantal weken daarna kan voortduren. Bij een heftige bestralingsmucositis vormt zich een fibrineus beslag over een groot deel van het slijmvlies. Bij conventionele bestralingschema's treedt deze reactie bij ongeveer de helft van de patiënten op. Met versnelde fractioneringschema's groeit dit aantal tot ruim 90 procent. Deze slijmvliesreactie beperkt daardoor de mate waarmee de behandelduur verkort kan worden. Combinatie van radiotherapie met chemotherapie voegt specifieke, aan chemotherapie gerelateerde, toxiciteit toe, zoals beenmergdepressie met onder meer verhoogd infectierisico als gevolg. Daarnaast kan chemotherapie de bestralingsmucositis verergeren, soms leidend tot langduriger functionele beperkingen. De EGFR-remmer cetuximab kan een soms heftige, op acne gelijkende huiduitslag veroorzaken.

Ik ben van mening dat we met sommige behandelcombinaties de grenzen van het acceptabele bereikt hebben. Het is daarom nodig om meer aandacht te schenken aan de ontwikkeling van behandelingen die de toxiciteit verminderen. IMRT ofwel intensiteitsgemoduleerde radiotherapie is daar een goed voorbeeld van. Hiermee kunnen onder meer de speekselklieren gespaard worden, waarmee een belangrijke bijwerking van radiotherapie in het hoofd-halsgebied, xerostomie ofwel droge mond, verminderd kan worden. Een eerste analyse van onze eigen ervaring met IMRT in het hoofd-halsgebied laat zien dat hiermee ook de slijmvlies toxiciteit aanzienlijk vermindert kan worden. Ook van belang is een goede ondersteuning en begeleiding van de patiënt bij voedingsproblemen, mondhygiëne en pijnbestrijding. Ervaring met de specifieke bijwerkingen van de nieuwe therapieën is daarbij noodzakelijk. Mede hierom dienen deze intensieve behandelingen

gegeven te worden in centra met voldoende ervaring. Of deze ervaring altijd aanwezig is, kan men zich afvragen, zelfs onder de gecontroleerde omstandigheden van multicentrische studies. Een kleine inventarisatie van de meest invloedrijke klinische studies bij hoofd-halstumoren van deze eeuw geeft hierover interessante, maar ook enigszins verontrustende informatie. Wie beschikt over enkele basisgegevens, zoals aantal patiënten in de studie, aantal participerende centra en duur van de studie, kan eenvoudig uitrekenen hoeveel patiënten gemiddeld per centrum per jaar werden behandeld met een experimentele therapie. Een enkele studie uitgezonderd bleek dit slechts één à twee te zijn of zelfs minder. Nu is het bij dergelijke multicentrische studies vaak zo dat een beperkt aantal actieve centra een groot aantal van de patiënten aanlevert. Niettemin kan men zich afvragen of sommige van de andere centra voldoende ervaring hebben met de experimentele behandeling en de bijwerkingen daarvan. Ook valt niet te ontkomen aan de conclusie dat er bij deze studies sprake is van een ernstige bias in de selectie van patiënten. De vraag dringt zich dan ook op in hoeverre de resultaten van deze studies toepasbaar zijn op de totale populatie van patiënten met een hoofd-halstumor.

Translationeel onderzoek

Een doelmatige toepassing van nieuwe therapieën vraagt om een adequate selectie van patiënten, zodanig dat degenen die een goede kans hebben om ervan te profiteren de behandeling ook krijgen, terwijl anderen de toegenomen toxiciteit zoveel mogelijk bespaard kan blijven. De keuze voor een behandeling geschiedt nu voornamelijk op basis van klinische kenmerken, zoals lokalisatie en stadium van de tumor en algemene medische conditie van de patiënt. Dit zijn belangrijke criteria die ook zeker gebruikt

moeten blijven worden bij de indicatiestelling. Binnen een groep van tumoren van eenzelfde oorsprong en met vergelijkbaar stadium kunnen de biologische karakteristieken echter sterk verschillen. Er is daarom meer informatie nodig over de tumorbiologie bij individuele patiënten. Alleen dat biedt inzicht of een tumor meer of minder gevoelig zal zijn voor een bepaalde behandeling en welke resistentiemechanismen hierbij het meest bepalend zijn. Met deze informatie kan dan de behandelstrategie worden gekozen die voor de individuele patiënt het meest geschikt is. Bovendien zal dit ons inzicht in de tumorbiologie en individuele variaties daarin vergroten, waardoor we therapieën weer verder kunnen verbeteren.

Het is juist op dit overgangsgebied van biologie en kliniek waar het translationeel onderzoek zich afspeelt. Het is mij in de maanden voorafgaand aan deze rede duidelijk geworden dat de begrippen 'translationeel onderzoek' en 'translationele radiotherapie' niet voor iedereen vanzelfsprekend zijn. Ook heb ik diverse verdraaiingen gehoord zoals 'rationele radiotherapie', 'rotationele radiotherapie' en 'relationele radiotherapie'. Enige uitleg is hier derhalve op zijn plaats. Translationeel onderzoek beoogt enerzijds in het laboratorium verworven kennis in te vertalen naar de kliniek en anderzijds vraagstellingen uit de kliniek terug te vertalen naar preklinisch onderzoek. Translationeel onderzoek moet dus de brug slaan tussen kennis en toepassing.

In het vervolg van mijn rede laat ik u zien hoe het translationeel onderzoek op de afdeling radiotherapie zich de afgelopen jaren heeft ontwikkeld en welke de richting voor de toekomst zal zijn.

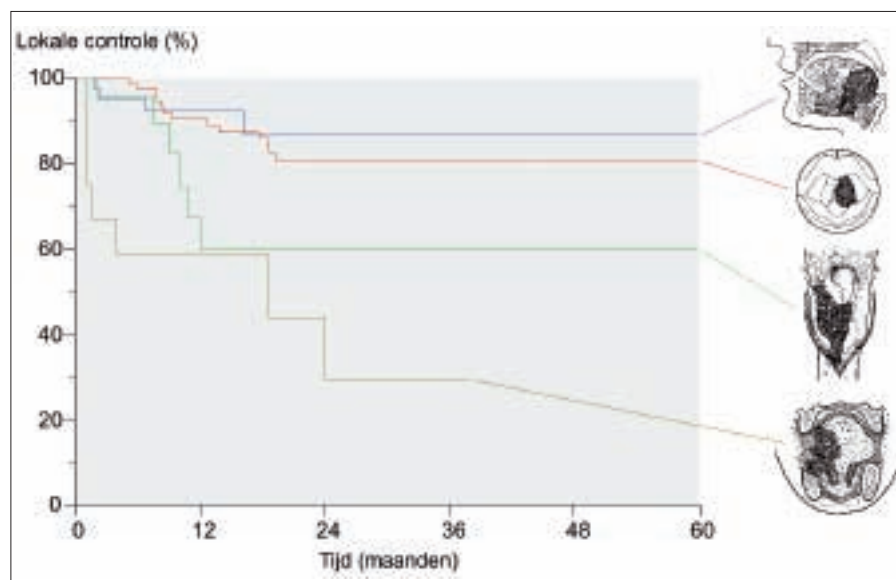
Resistentiemechanismen bij radiotherapie

Ik heb reeds besproken dat actieverceldeling (proliferatie) en hypoxie in tumoren belangrijke resistentiemecha-

nismen zijn bij radiotherapie. Naarmate een behandeling langer duurt, heeft een tumor meer gelegenheid om het celverlies weer te compenseren door proliferatie. Verkorting van de behandelduur door versnelde fractionering kan daarom de genezingskans vergroten. Een tweede factor van belang is de oxygenatietoestand van de tumor. De aanwezigheid van zuurstof is in hoge mate bepalend voor het biologisch effect van straling. Door de interactie van ioniserende straling met weefsels wordt schade toegebracht aan essentiële organische moleculen, onder andere het DNA van de cel. De aanwezigheid van zuurstof speelt hierbij een belangrijke rol. In de meeste kwaadaardige tumorweefsels is er echter vaak sprake van een disbalans tussen zuurstofaanvoer en zuurstofconsumptie. Het bloedvatstelsel van een tumor is chaotisch en inefficiënt, waardoor de zuurstofaanvoer inadequaat is en er in de tumor hypoxische gebieden ontstaan. Hypoxische cellen zijn aanzienlijk minder gevoelig voor ioniserende straling en kunnen daardoor aan de behandeling ontsnappen. Preklinisch en klinisch onderzoek heeft aangetoond dat bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied deze beide resistentiemechanismen medebepalend zijn voor de uitkomst van de behandeling.

ARCON

Met deze kennis werd begin jaren negentig in het Londense Gray laboratorium onder leiding van de radiobiologe professor Denekamp een behandelstrategie ontwikkeld die beide resistentiemechanismen zou kunnen manipuleren. Versnelde fractionering werd gecombineerd met twee middelen om het zuurstofaanbod van de tumor te verbeteren: carbogeen en nicotinamide. Door het ademen van carbogeen, een mengsel van 95 procent zuurstof en 5 procent kooldioxide kan de zogeheten chronische hypoxie verminderd worden. Deze vorm van hypoxie wordt



Figuur 1
Actuariële lokale controle na behandeling met ARCON voor T3- en T4-tumoren naar lokalisatie van de primaire tumor (orofarynx, larynx, hypofarynx, mondholte).

veroorzaakt door de beperkte diffusiecapaciteit van zuurstof in het weefsel. Hierdoor leven cellen op grotere afstand van bloedvaten onder een chronisch zuurstoftekort. Carbogeen ademen laat de zuurstofconcentratie in het bloed toenemen, waardoor chronische hypoxie afneemt. Acute hypoxie ontstaat door willekeurige samentrekking van bloedvaten, iets wat in tumoren regelmatig voorkomt. Hierdoor is er een tijdelijke stagnatie van de bloedtoevoer en is het voorzieningsgebied van het betreffende bloedvat kortdurend geheel hypoxisch. Nicotinamide is een vitamine B3-derivaat dat deze willekeurige samentrekking tegengaat en zo acute hypoxie kan verminderen. De groep van professor Denekamp heeft deze combinatie van 'Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotinamide' ofwel ARCON, systematisch getest bij experimentele tumoren. In een fraaie serie van uitgebreide experimenten liet zij zien dat steeds met toevoeging van één van de componenten van ARCON de effectiviteit van de radiotherapie verder verbeterde.⁶ De relatieve effectiviteit van

ARCON bleek ten slotte bijna tweemaal zo groot vergeleken met conventionele radiotherapie. Een dergelijk groot effect laten preklinische studies maar zelden zien en het was daarmee duidelijk dat de vertaalslag naar het klinisch onderzoek gemaakt moest worden. De afdeling radiotherapie van het UMC St Radboud verwierf zich hierbij al vroeg een initiërende en leidende rol. Het lag voor de hand deze nieuwe behandeling te gaan toepassen bij hoofd-halstumoren. Er was al aangetoond dat bij deze tumoren repopulatie en hypoxie een belangrijke rol spelen en bovendien had de afdeling ervoor gekozen om rond dit tumortype een experimenteel en klinisch onderzoeksprogramma op te zetten. Dit was daarmee de eerste aanzet naar translationeel onderzoek binnen de afdeling. In 1992 werd de eerste fase II-studie opgestart met als doel de uitvoerbaarheid van ARCON te testen en de acute toxiciteit in kaart te brengen. Evenals bij de preklinische studies voegden we de verschillende componenten stapsgewijs toe, om zo een gedetailleerd beeld te krijgen van de toegevoegde toxiciteit

van elk van de afzonderlijke onderdelen van ARCON. Ook bestudeerden we de farmacokinetiek van nicotinamide. Vervolgens werd in 1993 een tweede, grotere fase II-studie begonnen. Doel hiervan was vooral om een beeld te krijgen van de potentiële effectiviteit van ARCON. We hebben er destijds voor gekozen om deze studie ruim op te zetten, met een groot aantal patiënten en een voldoende lange follow-up. Een groot aantal patiënten, omdat, zoals ik bij aanvang van mijn rede heb aangegeven, hoofd-halstumoren een grote diversiteit kennen. Het was daarom van belang om voor elke tumorlokalisatie voldoende patiënten in de studie te hebben om eventuele verschillen in respons te kunnen waarnemen. Een goede follow-up is vereist, omdat het niet alleen gaat om de acute toxiciteit tijdens en direct na de behandeling. Zeker zo belangrijk zijn de latere bijwerkingen van de behandeling, die vaak pas na enkele jaren volledig te overzien zijn.

Van 1993 tot 2000 werden 215 patiënten in deze tweede studie geïncludeerd. Het betrof patiënten met tumoren van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx in een gevorderd stadium. De mediane follow-up bedraagt inmiddels meer dan zes jaar. De eerste analyses van de studieresultaten waren zeer bemoedigend en dit werd bij langere follow-up bevestigd (figuur 1).^{7,8} Bij het larynxcarcinoom werd bijvoorbeeld een lokale tumorcontrole van 80 procent bereikt. Ter vergelijking: met conventionele bestraling is dit hooguit 60 procent. Wel was er een duidelijk verschil tussen de subgroepen. De resultaten bij patiënten met een mondholtecarcinoom en in mindere mate ook patiënten met een hypofarynxcarcinoom waren minder goed dan bij patiënten met een orofarynx- of een larynxcarcinoom. Dit bewijst opnieuw dat hoofd-halstumoren divers zijn en niet zomaar onder één noemer geschoven kunnen worden. Iets wat overigens in grote klinische

studies nog te vaak gebeurt. Deze fraaie resultaten hebben ook andere Nederlandse centra enthousiast gemaakt en besloten werd om onder auspiciën van de Nederlandse Werkgroep voor Hoofd-Halstumoren een gerandomiseerde studie op te zetten bij het larynxcarcinoom waarbij de experimentele behandeling, ARCON, zou worden vergeleken met de standaardbehandeling, radiotherapie met een versneld schema. De hypothese was dat de lokale tumorcontrole met ARCON verbeterd zou kunnen worden van 60 naar 75 procent en om dit verschil met statistische significantie aan te tonen zouden 344 patiënten nodig zijn. Inmiddels nadert de studie haar voltooiing en de verwachting is dat zij aan het eind van dit jaar gesloten kan worden. Professor Denekamp zal helaas de resultaten van deze studie niet meer zien, zij is in 2001 overleden aan borstkanker.

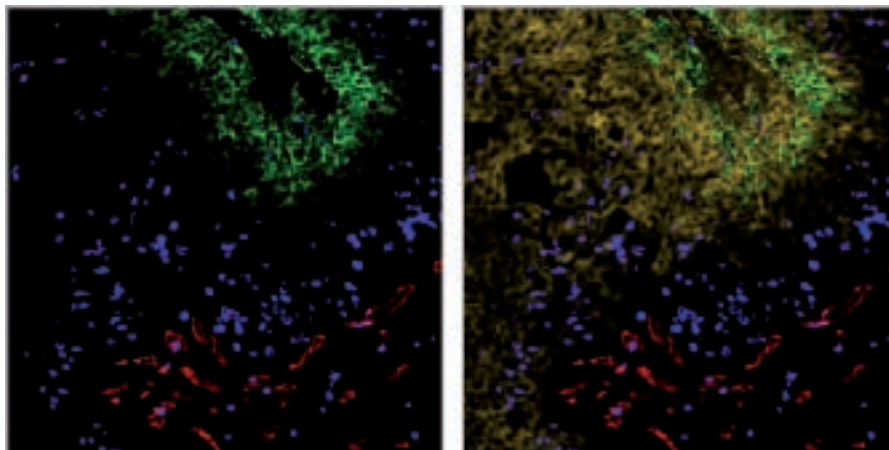
Visualisatie van het tumormicro-milieu

Een van de waarnemingen uit de fase II-studies was dat er ook bij de toevoeging van carbogeen en nicotinamide een toename van de toxiciteit is. Enerzijds gaat het om specifieke bijwerkingen van nicotinamide, met name misselijkheid. Anderzijds is er ook een toename van de aan radiotherapie gerelateerde slijmvlietoxiciteit. Als de effectiviteit van ARCON bewezen wordt, zal dus ook deze behandeling slechts voor een deel van de patiënten therapeutische winst opleveren. Om deze patiënten zo goed mogelijk te selecteren is het, gezien de werkingsmechanismen van ARCON, nodig om geïnformeerd te zijn over de oxygenatie en de proliferatie in de tumor. In het laboratorium van de afdeling radiotherapie is, parallel aan de klinische introductie van ARCON en onder leiding van professor van der Kogel, een methode ontwikkeld waarmee deze tumoreigenenschappen op microregionaal niveau in beeld gebracht kunnen worden.

Deze methode van geautomatiseerde beeldanalyse is in de loop der jaren geworden tot een zeer geavanceerd systeem waarmee het micromilieu van de tumor in beeld gebracht kan worden en kwantificering van een groot aantal tumorkenmerken mogelijk is. De techniek maakt gebruik van immunohistochemische kleuringen, waarbij meerdere markers in eenzelfde weefselcoupe zichtbaar gemaakt kunnen worden. Visualisatie van bloedvaten en uitwendig toegediende markers voor hypoxie en proliferatie vormen de basis van dit systeem. Na kleuring met fluorescerende labels wordt de coupe in zijn geheel voor elke marker afzonderlijk gescand met een op een microscoop gemonteerde camera. De beelden worden doorgestuurd naar een computer die een totaalbeeld van de coupe construeert. Ten slotte worden de scans van de verschillende fluorescerende labels gefuseerd en ontstaat er een overzicht van de microregionale verdeling van de markers. Dit maakt bestudering van de vaatarchitectuur en patronen van hypoxie en proliferatie mogelijk, maar ook, en dit is van veel groter belang, van de onderlinge samenhang van deze tumorkarakteristieken.⁹ Dit alles kan op diverse manieren gekwantificeerd worden, niet alleen voor de hele weefselcoupe, maar ook voor kleinere 'regions of interest'. Het basispaneel is in de loop der jaren uitgebreid met additionele markers, niet alleen voor hypoxie en proliferatie, maar ook voor apoptose, membraanreceptoren, moleculen voor signaaltransductie en DNA-repair. Ook dynamische processen kunnen met dit systeem bestudeerd worden. Door bijvoorbeeld verschillende hypoxiemarkers met een tijdsinterval toe te dienen kunnen veranderingen in de oxygenatietoestand van een tumor zichtbaar gemaakt worden.¹⁰ Zo kan op fraaie wijze de vermindering van hypoxie door carbogeen ademen zichtbaar gemaakt worden. Het effect kan

bovendien nauwkeurig gekwantificeerd worden.

Deze methode werd aanvankelijk ontwikkeld in experimentele tumoren, maar onze groep past haar al geruime tijd ook klinisch toe, met veelbelovende resultaten. Ik geef u enkele voorbeelden hiervan. Vóór het nemen van een biopsie uit de tumor werd bij een groep van patiënten de hypoxiemarker pimonidazol toegediend. De biopsies werden gekleurd en geanalyseerd zoals juist beschreven. De mate van hypoxie in elke tumor werd bepaald, waarna twee groepen werden onderscheiden: de relatief goed geoxygeneerde tumoren en de hypoxische tumoren. Correlatie met het resultaat van de behandeling toonde dat, zoals verwacht, patiënten met goed geoxygeneerde tumoren beter op de behandeling reageerden dan patiënten met hypoxische tumoren. Een deel van de patiënten werd behandeld met ARCON, de anderen met alleen radiotherapie. Een belangrijke observatie was dat patiënten met goed geoxygeneerde tumoren goed behandeld konden worden met radiotherapie alleen. ARCON voegde niet veel toe aan de genezingskans. Patiënten met hypoxische tumoren daarentegen hebben een veel lagere genezingskans en hun prognose bleek aanzienlijk verbeterd te kunnen worden met ARCON.¹¹ Ik geef u dit voorbeeld als 'proof of principle': bij een juiste selectie van patiënten, gebaseerd op biologische tumorkenmerken, kan de nieuwe therapie veel efficiënter ingezet worden. Dit onderzoek betrof een beperkt aantal patiënten en de resultaten zullen eerst bevestigd moeten worden in een grotere studie. De landelijke studie met ARCON bij het larynxcarcinoom is hiervoor natuurlijk bij uitstek geschikt en thans wordt hieraan gewerkt dankzij een subsidie van het Koningin Wilhelmina Fonds voor Kankerbestrijding. Het tweede voorbeeld laat zien wat de waarde kan zijn van analyse van een combinatie van markers, in dit geval

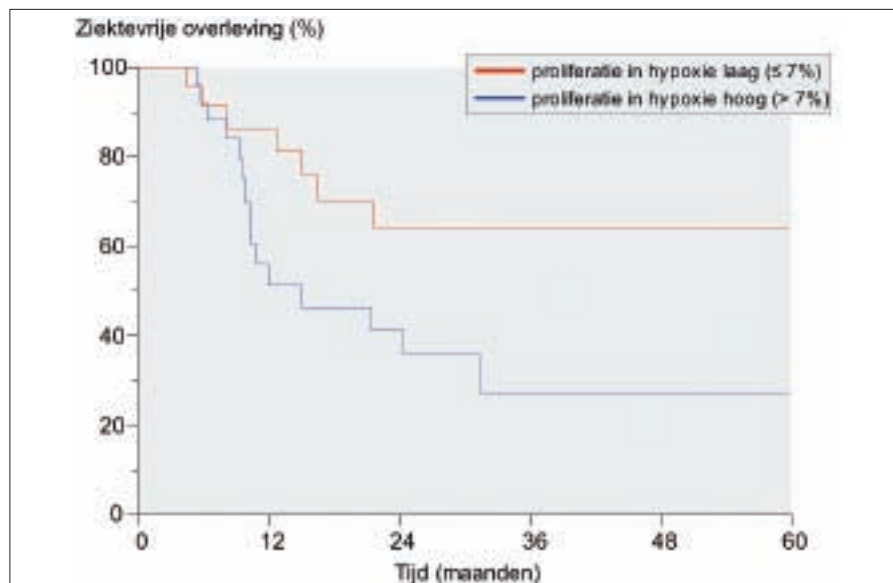


Figuur 2

Immunofluorescentiemicroscopie van orofarynxcarcinoom. Rood: bloedvaten; blauw: prolifererende tumorcellen; groen: ernstige hypoxie (pimonidazol); geel: relatieve hypoxie (CA-IX). Actieve proliferatie in gebieden met relatieve hypoxie.

een hypoxiemarker en een proliferatiemarker. De hypothese hierbij is dat cellen die onder hypoxische condities verkeren, maar nog wel delingsactiviteit tonen, een potentieel gevaarlijke tumorcelpopulatie vormen. Deze cellen zijn immers resistent tegen therapie en kunnen na behandeling zorgen voor nieuwe uitgroei van de tumor.

Resultaten van ons onderzoek ondersteunen deze hypothese. Daarbij werd gebruik gemaakt van een endogene hypoxiegerelateerde moleculaire marker, het zogenoemde carbon-anhydrase-IX (CA-IX), in combinatie met iododeoxyuridine als proliferatiemarker. Het bleek dat tumoren in verschillende mate co-lokalisatie van de beide



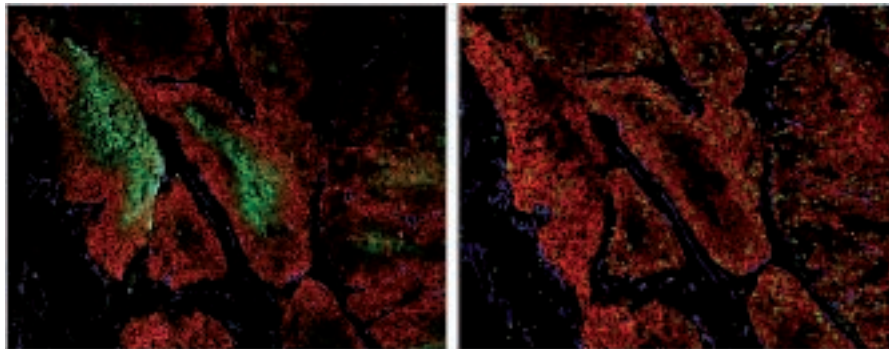
Figuur 3

Actuariële ziektevrije overleving naar mate van co-lokalisatie van proliferatiemarker en hypoxische marker (CA-IX).

markers lieten zien (figuur 2). Dit geeft aan dat een deel van de tumorcellen ook onder hypoxische condities de mogelijkheid tot proliferatie kunnen behouden. Correlatie met de uitkomst van de behandeling liet inderdaad zien dat patiënten met tumoren waarbij een relatief grote hoeveelheid van dergelijke cellen werd aangetroffen een slechtere prognose hebben (figuur 3).¹² Ook deze markercombinatie zal verder worden onderzocht in het materiaal van de gerandomiseerde ARCON studie.

Expressie en activatie van de EGF-receptor

Een recente toepassing van deze beeldanalysetechniek in ons laboratorium betreft het zichtbaar maken van EGF-receptoractiviteit. Zoals gezegd kan een combinatie van radiotherapie met een middel als cetuximab dat de EGF-receptor blokkeert, de kans op genezing van hoofd-halstumoren vergroten. Een logische gedachte zou daarom zijn dat de mate van expressie van EGFR in een tumor voorspellend kan zijn voor de reactie op EGFR-remmers. Studies door anderen hebben dit echter niet aangetoond. Een verklaring daarvoor is dat de aanwezigheid van de EGF-receptor niet altijd hoeft te betekenen dat deze ook actief is. Dit wordt bevestigd door de waarneming dat EGFR-expressie niet noodzakelijk geassocieerd is met activatie van de signaaltransductiewegen. Een van de belangrijkste signaaltransductiewegen van de EGF-receptor is het zogeheten Akt-signaltransductiesysteem. Langs deze weg beïnvloedt EGFR vele processen, zoals celdeling, celgroei en overlevingsmechanismen. Kleuring voor de EGF-receptor in hoofd-halstumoren laat vaak een uitbundig expressiepatroon zien, vooral in de goed geoxygeneerde gebieden van de tumor waar actieve proliferatie plaatsvindt (figuur 4). Als de EGFR-kleuring echter wordt gecombineerd met een immunohistochemische kleuring die specifiek is voor de geactiveerde vorm van Akt, dan



Figuur 4
Immunofluorescentiemicroscopie van larynxcarcinoom. Rood: EGF-receptorexpressie; blauw: bloedvaten; groen: hypoxie (links) en tumorcelproliferatie (rechts). Geringe EGFR-expressie in hypoxische gebieden. Proliferatie voornamelijk in gebieden met hoge EGFR-expressie.

blijkt dat in grote gebieden van de tumor met EGFR-expressie geen activatie van het signaaltransductiesysteem is. Ook voor EGFR bestaat de mogelijkheid om specifiek de actieve, gefosforyleerde vorm aan te kleuren. Vergelijking van de geactiveerde vormen van EGFR en Akt laat dan een veel betere overeenstemming zien. De mate van activatie van de EGFR/Akt-cascade kan belangrijke informatie geven over gedrag en agressiviteit van een tumor en zou bovendien een betere voorspelling kunnen geven van de respons op EGFR-remmers. Het spreekt vanzelf dat we in de nabije toekomst deze hypothese verder zullen uitwerken en onderzoeken.

Een biologische vingerafdruk van de tumor

Ik heb u getoond dat door gebruik van geavanceerde beeldanalyse veel geleerd kan worden over de tumorbiologie en individuele verschillen hierin. Het is echter niet waarschijnlijk dat op basis van één enkel tumorkenmerk maximaal onderscheid gemaakt zal kunnen worden tussen tumoren. Het gedrag van een tumor - agressiviteit, invasie en resistentie voor behandeling - wordt immers bepaald door verschillende processen in de tumorcel, maar ook door condities in de omgeving van de cel. Het doel moet daarom zijn om

te komen tot een karakterisering van de tumor op basis van combinatie van markers, waarbij vooral de onderlinge samenhang van belang is. Het ordenen en wegen van deze informatie is een complexe zaak en moet ondersteund worden met geavanceerde statistische methoden zoals clusteranalyse. Het doel is uiteindelijk om van een individuele tumor een vingerafdruk te construeren waarmee het biologisch gedrag voorspeld kan worden en op basis waarvan de best passende therapie gekozen kan worden.

PET-scan

De zojuist beschreven methode heeft het belangrijke voordeel dat de tumorbiologie kan worden bestudeerd met behoud van de weefselarchitectuur. Dit geeft een zeer goed inzicht in de ruimtelijke verhoudingen en de onderlinge samenhang van biologische processen. Een beperking is echter dat hiervoor weefsel nodig is dat via biopsie verkregen moet worden. Daardoor kan slechts een deel van de tumor bestudeerd worden. Bovendien is het moeilijk om bij een patiënt herhaalde metingen te doen. Een onderzoeksmethode die juist op deze laatste twee aspecten zeer beloftevol is, is de positronemissietomografie ofwel PET-scan. Voordelen van PET zijn dat het onderzoek niet invasief

is, dat het functionele informatie over de gehele tumor geeft en eenvoudig herhaald kan worden, ook tijdens de behandeling. Met specifieke radiofarmaca kunnen diverse biologische aspecten van de tumor zichtbaar gemaakt worden. De combinatie van PET met röntgenologische beeldvorming (CT-scan) voegt bovendien gedetailleerde anatomische informatie toe en kan daarmee van grote waarde zijn voor de radiotherapie. Op dit gebied heeft zich tussen de afdelingen nucleaire geneeskunde en radiotherapie een vruchtbare onderzoekslijn ontwikkeld. Het onderzoek van de gezamenlijke afdelingen richt zich aanvankelijk vooral op validatie van enkele PET-radiofarmaca. Naast het algemeen gebruikte fluoro-deoxyglucose (FDG) zijn vooral fluoro-misonidazol (FMISO) en fluoro-thymidine (FLT) interessant voor toepassing in de radiotherapie. Dit zijn namelijk radiofarmaca die specifiek zijn voor respectievelijk hypoxie en proliferatie. FMISO- en FLT-PET zijn experimenteel en worden nog niet in de dagelijkse praktijk gebruikt. Een praktische reden is dat de radiofarmaca niet algemeen verkrijgbaar zijn. Belangrijker is echter dat nog onvoldoende bekend is hoe de hiermee verkregen informatie geïnterpreteerd moet worden. Enkele van de vragen die nog antwoord behoeven zijn: hoe tumorspecifiek zijn deze radiofarmaca? Kunnen ze betrouwbare kwantitatieve informatie leveren? Kunnen deze radiofarmaca bij herhaalde toepassing adequaat veranderingen in de tumor registreren? Deze vragen zijn direct relevant voor de klinische toepassing, maar zijn niet altijd eenvoudig in klinische studies te beantwoorden. Ook dit is een voorbeeld waar translationeel onderzoek de vertaalslag van kliniek naar laboratorium en weer terug kan maken. Ik zal u hiervan enkele voorbeelden demonstreren.

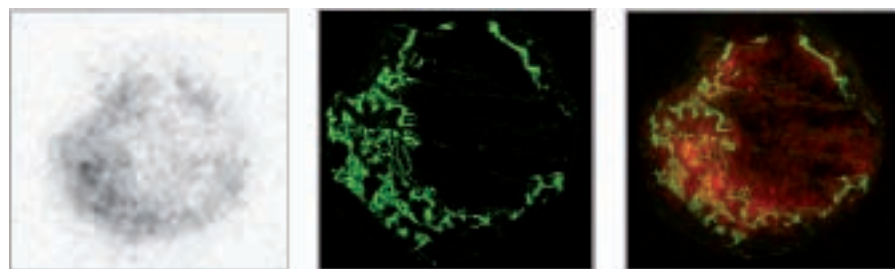
Validatie van PET-radiofarmaca

Een eerste voorbeeld betreft een studie waarin de opname van FMISO werd

vergeleken met de binding van pimonidazol in een aantal experimentele tumorlijnen. Pimonidazol wordt hierbij beschouwd als de standaard voor registratie van hypoxie, omdat dit in ons eerder onderzoek een robuuste marker is gebleken. Na toediening van de beide hypoxische markers werd pimonidazolbinding aangetoond met de immunohistochemische methode die ik eerder beschreven heb. In eenzelfde weefselcoupe werd de FMISO-opname gemeten met autoradiografie, een methode om de distributie van het radioactief gelabelde misonidazol in het tumorweefsel zichtbaar te maken. In de meeste tumoren werd een goede overeenkomst in de verdeling van de beide markers gevonden, zij het dat deze correlatie voor sommige tumorlijnen beter was dan voor andere (figuur 5). Vervolgens werd getest of manipulatie van de oxygenatietoestand ook adequaat werd geregistreerd door FMISO.¹³ Door tijdelijk onderbreken van de bloeddoorstroming van de tumor kan een kunstmatige acute hypoxie worden gecreëerd. Inderdaad werd hierbij een duidelijke toename van zowel FMISO als pimonidazol in de tumor waargenomen. FMISO gaf echter verbetering van de tumor-oxygenatie door carbonademen niet goed weer. Terwijl er een duidelijke afname was van pimonidazol, bleef de FMISO-opname op het niveau van de controlesituatie. Ik zal u niet vermoeien met mogelijke verkla-

ringen hiervoor. Het moge hieruit echter duidelijk zijn dat het, om foute interpretaties te voorkomen, nodig is deze nieuwe technieken eerst in experimentele situaties uitputtend te testen. Uiteindelijk moet de vertaalslag naar de klinische toepassing natuurlijk wel gemaakt worden. Juist voor dit type translationeel onderzoek is de recent in gebruik genomen micro-PET/CT een enorme aanwinst voor het UMC St Radboud en een geweldige stimulans om deze onderzoeksactiviteiten verder uit te bouwen.

Een belangrijk voordeel van de PET-scan is, zoals gezegd, dat het onderzoek weinig invasief is en mede daarom makkelijk herhaald kan worden. Zo kan de tumor in de tijd gevolgd worden en kunnen veranderingen, bijvoorbeeld door behandeling, vastgelegd worden. Er is momenteel in ons UMC een studie gaande, waarbij de waarde van herhaalde FLT-PET bij patiënten met hoofd-halstumoren wordt onderzocht. FLT is een radiofarmacon dat proliferatieve activiteit aantoonst, maar niet tumorspecifiek is. Andere normale of zieke weefsels met actieve proliferatie nemen ook FLT op. Voorbeelden zijn het beenmerg, maar ook reactieve lymfklieren in de hals. Dit laatste maakt de FLT-PET scan ongeschikt voor stadiëring van de hals bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied.¹⁴ Van de tien patiënten die wij onderzochten met FLT-PET werd er bij negen FLT-opname



Figuur 5

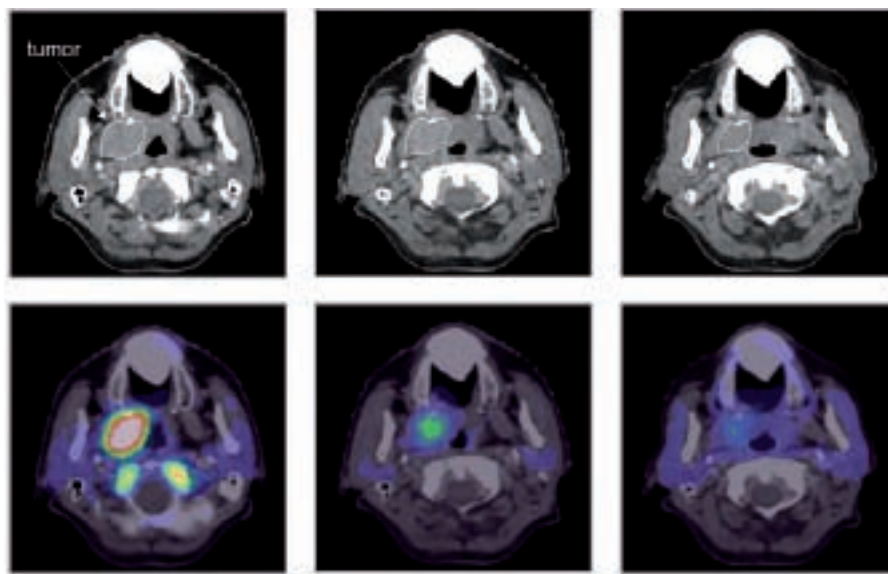
Larynxcarcinoom (experimentele tumorlijn). Links: distributie van fluoro-misonidazol (autoradiografie); midden: pimonidazolbinding (immunohistochemie); rechts: gefuseerd beeld. Goede overeenkomst in de verdeling van fluoro-misonidazol en pimonidazol.

gezien in de hals. Na halsklierdissectie werden de lymfklieren onderzocht en gekleurd met de proliferatiemarkers iododeoxyuridine en Ki-67. Bij drie patiënten werden lymfkliermetastasen aangetroffen, waarvan er één gemist was met de FLT-PET-scan. Bij de andere zeven patiënten werd de FLT-opname veroorzaakt door prolifererende lymfocyten in reactieve lymfklieren. Deze bevinding bewijst opnieuw het belang van validatie van nieuwe PET-radiofarmaca door histopathologisch onderzoek.

Primaire tumoren en bewezen lymfkliermetastasen laten zich echter goed afbeelden met FLT-PET. De eerste resultaten van onze studie laten zien dat er al binnen een tot twee weken na start van de radiotherapie in de meeste tumoren een forse afname is van het FLT-PET-signaal, terwijl er, zo vroeg tijdens de behandeling, nog slechts een geringe afname van het tumorvolume gemeten op de CT-scan te bespeuren valt (figuur 6). Dit geeft aan dat het gebruik van tumorvolume als maat voor de respons op therapie maar betrekkelijke waarde heeft. De PET-scan stelt ons in staat hier relevante functionele informatie aan toe te voegen. Nadere analyse en ook metingen op latere tijdstippen moeten leren hoe de proliferatieve respons, gemeten met FLT-PET, verschilt tussen tumoren en of hier beslissingen over individuele aanpassing van de therapie op gebaseerd kunnen worden. Bijvoorbeeld wel of geen versneld fractioneringschema? Op dezelfde wijze zullen we ook andere PET-radiofarmaca onderzoeken op hun predictieve waarde. De ontwikkeling van radiofarmaca waarmee ook membraanreceptoren en zelfs signaaltransductiesystemen in beeld gebracht kunnen worden, geeft nog weer een nieuwe dimensie aan dit onderzoeksveld.

PET bij radiotherapieplanning

De toepassing van informatie verkregen met PET-scanning in de klinische radiotherapie is een onderzoeksveld



Figuur 6

Orofarynxcarcinoom vóór aanvang radiotherapie (links), in tweede week van behandeling (midden) en in vierde week van behandeling (rechts). Geringe afname van het tumorvolume gemeten met CT-scan (boven) in tweede week maar reeds forse afname van proliferatie gemeten met FLT-PET (onder).

dat nog maar juist tot ontwikkeling komt. FDG-PET wordt op beperkte schaal al min of meer routinematig ingezet bij het bepalen van het doelvolume voor de radiotherapie. Er zijn eerste aanwijzingen dat een nauwkeurigere definitie van het doelvolume mogelijk zal zijn. Het vaststellen van de tumorbegrenzings aan de hand van PET-beelden is echter geen eenvoudige zaak. De PET-scan geeft immers geen scherpe demarcatie van tumor en omgevende normale weefsels. Daarom dienen segmentatiemethoden ontwikkeld te worden om pathologische opname van het radiofarmacon te onderscheiden van de achtergrond. Onze eerste ervaringen, waarbij handmatige en semi-automatische methoden werden vergeleken, geven aan dat het resulterende tumorvolume sterk afhankelijk is van de gebruikte segmentatiemethode. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen welke methode de meest betrouwbare is. Een volgende uitdaging zal zijn om binnen het tumorvolume heterogeniteiten in de intensiteit van het PET-

signaal te herkennen. Hoge signaalintensiteiten in bepaalde gebieden van een tumor kunnen, afhankelijk van het gebruikte radiofarmacon, hoge tumorcel dichtheid of toegenomen therapieresistentie aangeven. Op basis hiervan zou de dosisverdeling binnen het doelgebied aangepast kunnen worden. Om uiteindelijk tot het optimale bestralingsplan voor de individuele patiënt te komen moeten de fysische mogelijkheden en alle beschikbare klinische en biologische informatie maximaal benut worden. Het ordenen van deze veelheid aan informatie en het maken van objectieve en goed afgewogen keuzes is niet langer mogelijk zonder hulp van de computer. Algoritmen dienen te worden ontwikkeld om de planningsprocedure te optimaliseren en de best mogelijke fysische dosisverdeling te realiseren.¹⁵ Vervolgens moeten in een interactief proces biologische en klinische parameters objectief gewogen worden om de patiënt ten slotte een op maat gemaakt bestralingsplan te kunnen aanbieden. Deze ontwikkeling staat nog in de kinderschoenen, maar zal onge-

twijfeld in de komende tien jaar leiden tot grote veranderingen in het denken van radiotherapeuten, fysici en radiotherapeutisch laboranten. Het specialisme radiotherapie gaat een buitengewoon interessante en dynamische tijd tegemoet.

Tot slot

Dames en heren, ik hoop dat ik u een beeld heb kunnen schetsen van wat translationele radiotherapie inhoudt en wat we ermee willen bereiken. Translationele radiotherapie, wie wordt er beter van? Op de eerste plaats natuurlijk de patiënten die profiteren van klinische toepassing van nieuwe, op de tumorbiologie gebaseerde behandelingen en daarmee hun genezingskansen vergroot zien. Op de tweede plaats de patiënten voor wie deze nieuwe behandelingen niet nuttig of nodig zijn. Hen kan immers de extra bijwerkingen bespaard blijven. Ten derde, een doelmatige toepassing van de nieuwe, veelal dure, behandelingen werkt kostenbesparend en daar wordt ook de maatschappij beter van. Ik heb u laten zien dat meer niet altijd beter is. Als artsen hebben we mede de verantwoordelijkheid om de kosten van de gezondheidszorg te beheersen. Dames en heren studenten, u had van een radiotherapeut wellicht een ander soort college verwacht. Ik hoop dat ik uw interesse voor dit betrekkelijk onbekende specialisme heb gewekt. Misschien wilt u wel radiotherapeut worden. Voor succesvol translationeel onderzoek is goede communicatie een voorwaarde. Communicatie tussen klinische en fundamentele wetenschappers. Zij moeten elkaars taal leren spreken. Het UMC St Radboud gaat een tweede researchtoren bouwen. Wij dienen ervoor te zorgen dat dit niet een toren van Babel wordt. Preklinisch én klinisch onderzoekers moeten hier een plek kunnen vinden om tot samenwerking te komen. Zij dienen bereid te zijn om over de directe grenzen van het eigen

interessegebied heen te kijken en inzicht te verwerven in de kracht, maar ook de zwakten van andere onderzoeksvelden. Alleen dan zal translationeel onderzoek succesvol kunnen zijn.

Ik heb gezegd. ■

Referenties

1. Kazem I, van den Broek P, Huygen PL. Planned preoperative radiation therapy for advanced laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1533-1537.
2. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368:843-854.
3. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, Lindelov B, Jorgensen K. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic sensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. *Radiother Oncol* 1998; 46:135-146.
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-2098.
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassam J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-578.
6. Rojas A, Hirst VK, Calvert AS, Johns H. Carbogen and nicotinamide as radiosensitizers in a murine mammary carcinoma using conventional and accelerated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:357-65.
7. Kaanders JH, Bussink J, van der Kogel AJ. ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. *Lancet Oncol* 2002; 3:728-737.
8. Hoogsteen IJ, Pop LA, Marres HA, Merckx MA, van den Hoogen FJ, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Oxygen-modifying treatment with ARCON reduces the prognostic significance of hemoglobin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:83-89.
9. Wiffels KI, Marres HA, Peters JP, Rijken PF, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Tumor cell proliferation under hypoxic conditions in human head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2007, in druk.
10. Ljungkvist AS, Bussink J, Kaanders JH, Rijken PF, Begg AC, Raleigh JA, van der Kogel AJ. Hypoxic cell turnover in different solid tumor lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1157-1168.

11. Kaanders JH, Wiffels KI, Ljungkvist AS, Marres HA, Peters HP, Pop LA, van den Hoogen FJ, de Wilde PC, Bussink J, Raleigh JA, van der Kogel AJ. Patient selection for hypoxia-modifying treatment strategies based on pimonidazole binding and tumor vascularity. *Cancer Res* 2002; 62:7066-7074.
12. Hoogsteen IJ, Marres HA, Wiffels KI, Rijken PF, Peters JP, van den Hoogen FJ, Oosterwijk E, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Colocalization of carbonic anhydrase 9 expression and cell proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11:97-106.
13. Troost EG, Laverman P, Kaanders JH, Philippens M, Lok J, Oyen WJ, van der Kogel AJ, Boerman OC, Bussink J. Imaging hypoxia after oxygenation-modification: comparing [18F]F-MISO autoradiography with pimonidazole immunohistochemistry in human xenograft tumors. *Radiother Oncol* 2006; 80:157-164.
14. Troost EG, Vogel WV, Merckx MA, Slootweg PJ, Marres HA, Peeters WJ, Bussink J, van der Kogel AJ, Oyen WJ, Kaanders JH. 18F-FLT PET does not discriminate between reactive and metastatic lymph nodes in primary head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2007; 48:726-735.
15. Hoffmann AL, Siem AY, den Hertog D, Kaanders JH, Huizenga H. Derivative-free generation and interpolation of convex Pareto optimal IMRT plans. *Phys Med Biol* 2006; 51:6349-6369.

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Keel-, Neus- en Oorheelkunde, in het bijzonder het klinisch oncologisch onderzoek, aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op vrijdag 14 september 2007 door prof.dr. R. de Bree

Selectie tot hoofddoel: een halszaak klinisch oncologisch onderzoek

Inaugurele rede door prof.dr. Remco de Bree



**Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,**

Onder hoofd-halskanker worden alle kwaadaardige afwijkingen van het hoofd en de hals, met uitzondering van die uitgaande van de hersenen en de ogen, verstaan.

De meeste gaan uit van de slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselwegen, zoals de mond, de keel en het strottenhoofd. Het plaveiselcelcarcinoom is verreweg het meest voorkomende tumortype en ik zal mij in deze rede dan ook tot dit tumortype beperken.

Als oorzaken kunnen roken, overmatig alcoholgebruik en erfelijke predispositie genoemd worden, maar ook virussen spelen bij sommige tumoren een rol. Als gevolg van deze etiologische factoren ontwikkelen patiënten soms meerdere primaire tumoren in het hoofd-halsgebied, de longen en de slokdarm. Alhoewel hoofd-halskanker in West-Europa de op vier na meest voorkomende maligniteit is, wordt deze ziekte bij niet meer dan 2.500 mensen in Nederland per jaar gediagnosticeerd. Dit aantal stijgt jaarlijks, vooral doordat vrouwen steeds vaker door deze tumor getroffen worden gezien het feit dat zij de laatste decennia meer zijn gaan roken. Ongeveer 1/3 van de patiënten meldt zich in een vroeg stadium van de ziekte, wanneer de tumor nog relatief klein is en niet is uitgezaaid naar de halsklieren, terwijl bij 2/3 van de patiënten sprake is van een grote tumor en/of uitzaaiingen naar de hals. Door deze relatieve zeldzaamheid, alsmede de grote verscheidenheid aan tumoren in dit gebied dient vanuit het oogpunt van kwaliteit deze zorg plaats te vinden in centra, waarin de behandelaren voldoende kennis en ervaring hebben en deel uitmaken van een breed multidisciplinair team. In tegenstelling tot andere Europese landen, bestaat dit inzicht in Nederland reeds lang. Begin jaren 80 werd de Nederlandse Werkgroep Hoofd-halstumoren

(NWHHT) opgericht als samenwerkingsverband tussen de academische ziekenhuizen en de categorale kankercentra. Er zijn thans 8 NWHHT-centra. Enkele van deze centra zijn inmiddels een samenwerkingsverband aangegaan met een perifeer werkend satellietcentrum. Deze uitstekende organisatie dient als voorbeeld voor de hoofd-halsoncologie in de rest van Europa en voor sommige andere tumoren in Nederland. Goede organisatie maakt immers hoogwaardige zorgverlening en onderzoek mogelijk en mede hierdoor speelt ons land bij de nieuwe ontwikkelingen van deze zorg een relatief grote rol. In deze rede zal ik u een aantal ontwikkelingen schetsen.

Recente ontwikkelingen Positronemissietomografie

De ontwikkeling van positronemissietomografie (PET) is belangrijk geweest voor de diagnostiek van tumoren. Bij PET wordt gebruik gemaakt van geavanceerde detectieapparatuur (PET-scanner) en kortlevende radioactieve tracers (positronemitters). Veruit de belangrijkste PET-tracer voor klinische toepassingen is fluor-18-deoxyglucose (FDG): het glucose-analoon (op suiker gelijkende stof) deoxyglucose, gekoppeld aan het radioactieve fluor-18. FDG lijkt dusdanig op glucose (suiker) dat het met name wordt opgenomen in cellen met een verhoogd glucoseverbruik, zoals kankercellen.

PET is echter duur en beperkt beschikbaar in ons land, waardoor er kritischer naar de kosteneffectiviteit van diverse toepassingen gekeken moet worden dan bij veel andere diagnostische testen. Het was de bedoeling van de overheid om door middel van doelmatigheidsonderzoek het aantal PET-scanners in Nederland te beperken. Een doel van het door het ZonMw gesubsidieerde doelmatigheidsonderzoek was dan ook het selecteren van de toepassingen van PET.

De laatste jaren hebben we in het VUmc onderzoek gedaan naar de mogelijk-

heden van FDG-PET om patiënten voor bepaalde invasieve diagnostiek en behandelingen te selecteren. Ik wil u daar graag wat meer over vertellen en begin daarvoor met het schetsen van de klinische problemen.

afstandsmetastasen

De detectie van afstandsmetastasen (metastasen buiten het hoofd-halsgebied) bij de initiële stadiering beïnvloedt de keuze van behandeling. Wanneer afstandsmetastasen aanwezig zijn, is doorgaans geen genezing meer mogelijk. Er zal dan gekozen worden voor een palliatieve behandeling, waarbij afgezien wordt van een uitgebreide chirurgische of radiotherapeutische behandeling met ongunstige invloed op de kwaliteit van leven zonder verlenging hiervan. Om behandelingen te voorkomen die achteraf onnodig (en onzinnig) blijken te zijn, is het van belang patiënten met een hoofd-halscarcinoom te screenen op de aanwezigheid van afstandsmetastasen. Enige jaren geleden hebben we gekeken wat het screenen vóór de behandeling opgeleverd had: een CT-scan van de thorax (borstholte) was het belangrijkste diagnostisch onderzoek. Bijna alle patiënten met pre-operatief aangetoonde afstandsmetastasen hadden een metastase in de thorax, met name de longen. Bovendien werden risicofactoren voor het optreden van afstandsmetastasen vastgesteld. Het is namelijk niet zinvol om bij patiënten met een verwaarloosbaar risico op afstandsmetastasen uitgebreid screenend onderzoek te doen. In sommige door anderen gerapporteerde studies was het rendement van screening te laag doordat alle patiënten met hoofd-halskanker geïnccludeerd werden. In ons ziekenhuis werden na dit onderzoek patiënten met één of meer risicofactoren gescreend op afstandsmetastasen met alleen een CT-scan van de thorax. In een retrospectieve studie bleek dat bij deze screening in ongeveer 20% van deze patiënten afstandsmeta-

stasen gevonden werden. Follow-up van minimaal 12 maanden toonde echter dat bij nog eens 20% van de patiënten na een negatieve screening toch nog afstandsmetastasen, zowel binnen als buiten de thorax, manifest werden. Het moge duidelijk zijn dat er voor de detectie van afstandsmetastasen behoefte was aan een betere diagnostische techniek die bij voorkeur het gehele lichaam kan screenen. Een pilot-studie toonde dat FDG-PET hier geschikt voor zou kunnen zijn. In een door het ZonMw gesubsidieerd multicenter doelmatigheidsonderzoek in het VUmc, UMCG en UMCN hebben we aangetoond dat de combinatie van CT-thorax en FDG-PET de meeste afstandsmetastasen detecteert, waardoor de meeste onnodige uitgebreide behandelingen worden voorkomen. FDG-PET is een duur onderzoek maar bespaart de kosten van een uitgebreide behandeling. Door deze besparing helpt FDG-PET bij het selecteren van patiënten die een uitgebreide behandeling dienen te ondergaan zonder dat hiermee extra kosten gepaard gaan. Dit is een uniek onderzoek geweest aangezien er vreemd genoeg geen andere studies zijn die bij een substantiële hoeveelheid patiënten FDG-PET vergelijken met het beste conventionele onderzoek, een CT-scan van de thorax.

evaluatie na radiotherapie met of zonder chemotherapie

Zowel de hoofd-halstumor als de behandeling met chirurgie of radiotherapie kunnen de normale anatomie veranderen, waardoor met klinisch onderzoek, CT en MRI moeilijk onderscheid gemaakt kan worden tussen residu of recidief tumor en veranderingen die door de behandeling geïnduceerd zijn als ontsteking, verlittekening, oedeem en necrose. Bij de minste verdenking op het bestaan van een lokaal residu of recidief wordt daarom tot op heden overgegaan tot 'invasief' onderzoek: onderzoek onder

narcose met het nemen van bipten. In bestraald weefsel kan dit laatste leiden tot infectie en necrose met alle nadelige gevolgen van dien. Dit is met name nadelig voor patiënten die uiteindelijk geen tumor residu of recidief blijken te hebben.

Bij een restmassa in de hals na radiotherapie met of zonder chemotherapie wordt doorgaans een cytologische punctie verricht. Helaas betekent een negatieve cytologische punctie niet dat er helemaal geen vitale tumorcellen in deze restmassa aanwezig zijn. Bij klinische verdenking wordt daarom toch een halsklierdissectie verricht. In ongeveer 60% van de gevallen toont het histopathologisch onderzoek echter geen vitaal tumorweefsel. Een dergelijke onnodige halsklierdissectie in reeds bestraald gebied heeft bovendien naast de morbiditeit behorende bij de ingreep (o.a. schouderklachten) een verhoogd risico op postoperatieve complicaties. Er is dus behoefte aan een diagnostische techniek die beter onderscheid kan maken tussen residu tumor en bestralingseffecten teneinde onnodige halsklierdissecties te voorkomen. FDG-PET kan onderscheid maken tussen vitaal tumorweefsel en veranderingen als gevolg van een niet-chirurgische behandeling. Afhankelijk van het interval tussen de radiotherapie en de PET-scan worden wisselende resultaten voor de detectie van residu tumor gerapporteerd. Voor een eventuele vervolgbehandeling is het belangrijk om zo vroeg mogelijk na de behandeling te weten of er nog residu tumor weefsel aanwezig is. Helaas blijkt te gelden: hoe korter na de radiotherapie, hoe minder betrouwbaar FDG-PET is. De beste timing van dit onderzoek is nog niet duidelijk. Een pilot-studie in het VUmc toonde dat voor het detecteren van residu van de primaire tumor de accuraatheid van FDG-PET 3-4 maanden na de laatste radiotherapie verbetering behoeft. Ook bleek dat de betrouwbaarheid van een MRI beter was als deze werd vergeleken met een MRI voor behandeling en

een bepaald scoringssysteem werd gebruikt. Mogelijk dat het vergelijken tussen een FDG-PET voor en na behandeling, bepaalde scoringssystemen en een geïntegreerde combinatie van PET en CT voor een betrouwbaardere beoordeling kunnen zorgen. Momenteel loopt er een prospectief onderzoek waarbij FDG-PET, conventionele MRI en diffusie MRI (een veelbelovende nieuwe techniek) met elkaar worden vergeleken. Een pilot-studie in het VUmc toonde dat voor de detectie van residu lymfekliermetastasen de accuraatheid van FDG-PET wel hoog is. De gevonden hoge sensitiviteit en hoge negatieve voorspellende waarde zouden ervoor kunnen zorgen dat minder onnodige halsklierdissecties verricht behoeven te worden en toch nauwelijks residu lymfekliermetastasen gemist worden. Deze bevindingen dienen wel eerst in vervolgstudies te worden bevestigd. Recent zijn we een prospectieve studie gestart waarbij hoofd-halskankerpatiënten met uitgebreide lymfekliermetastasen vóór en op enkele tijdstippen na primaire radiotherapie een FDG-PET en een diffusie MRI ondergaan. In deze studie proberen we de waarde van deze technieken voor de detectie van residu lymfekliermetastasen én de beste timing van deze onderzoeken te bepalen.

recidief larynxcarcinoom na radiotherapie

Met name het larynxcarcinoom (strottenhoofdkanker) wordt tegenwoordig voornamelijk behandeld met radiotherapie met of zonder chemotherapie. Zoals al gemeld kan het moeilijk zijn om onderscheid te maken tussen recidief tumor en behandelingseffecten. Bij klinische verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie wordt doorgaans een directe laryngoscopie met het nemen van bipten onder narcose verricht. In een retrospectief cohort onderzoek bleek dat in 55% van deze laryngoscopies geen recidief kon worden aangetoond. De waarde van de conventionele diagnostische onder-

zoeken bij klinische verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie bleek dan ook beperkt te zijn. Teneinde onnodige, voor de patiënt belastende en soms nadelige onderzoeken en ingrepen te voorkomen, bestaat bij dit klinische probleem dan ook een duidelijke behoefte aan adequate selectiemiddel. Zoals al gemeld kan FDG-PET een recidief hoofd-halscarcinoom na niet-chirurgische behandeling vroegtijdig opsporen. Een door ons verrichte systematische review (een analyse van gepubliceerde studies die aan bepaalde kwaliteitseisen voldoen) toonde een hoge sensitiviteit en een hoge negatief voorspellende waarde. Gebaseerd op deze bevindingen zou FDG-PET patiënten met een verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie betrouwbaar kunnen selecteren om een laryngoscopie onder narcose te ondergaan. Dit moet dan gebeuren zonder te veel recidieven te missen en te veel onnodige laryngoscopen onder narcose te verrichten. Zo kunnen dan onnodige ziekenhuisopnames, kijkoperaties onder narcose en weefselschade door het nemen van bipten worden voorkomen. Een pilot-studie in ons ziekenhuis bevestigde de waarde van FDG-PET bij de detectie van een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. Een kosten-effectiviteitanalyse toonde dat met het dure FDG-PET onderzoek kosten bespaard kunnen worden als bij een negatieve uitslag geen laryngoscopie onder narcose wordt verricht. Om de waarde van FDG-PET in de klinische praktijk te onderzoeken is recent de multicenter gerandomiseerde RELAPS-studie gestart, waarbij patiënten met een verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie loten voor de conventionele diagnostiek, waarbij altijd een directe laryngoscopie onder narcose wordt verricht, of een op FDG-PET gebaseerde diagnostiek, waarbij alleen patiënten met een positieve of onzekere FDG-PET een directe laryngo-

scopie onder narcose krijgen. In dit door het ZonMw gesubsidieerd doelmatigheidsonderzoek wordt gekeken naar het aantal onnodige laryngoscopies, gemiste recidieven en het resultaat van de behandeling hiervan, belasting voor de patiënt en kosten van de verschillende diagnostische strategieën. Aan deze studie doen alle centra van de NWHTT en Medisch Centrum Leeuwarden (met het Radiotherapeutisch Centrum Leeuwarden) en het Universitair Ziekenhuis Antwerpen mee. Volgend jaar hopen we het benodigde aantal patiënten geïnccludeerd te hebben.

Schildwachtlierprocedure

Een belangrijke ontwikkeling bij de diagnostiek van lymfeklieruitzaaiingen is de schildwachtlierprocedure. Het schildwachtlierconcept veronderstelt dat lymfogene metastasering een hiërarchisch proces is: elke tumor draagt in eerste instantie op één of hooguit enkele lymfeklieren, de schildwachtklieren, én de eerste lymfekliermetastasen ontstaan altijd in deze schildwachtklieren. Wanneer rond de primaire tumor een colloïdale radioactieve tracer wordt ingespoten, zal deze via de lymfebanen naar de schildwachtlier getransporteerd worden. Met behulp van scintigrafie met een gammacamera en een gammaprobe kan de schildwachtlier geïdentificeerd worden. Peroperatieve injecties met een blauwe kleurstof rond de tumor kunnen de identificatie van de schildwachtklieren vergemakkelijken. Vervolgens kunnen de radioactieve ('hete') en / of blauwe schildwachtklieren worden uitgenomen en minutieus histopathologisch worden onderzocht. Wanneer de schildwachtklier bij histopathologisch onderzoek negatief is, wordt verondersteld dat de aanwezigheid van lymfekliermetastasen elders in het regionale lymfeafvoergebied uitgesloten is. Dit concept wordt inmiddels bij patiënten met een melanoom of mammacarcinoom routinematig toegepast. Recent is dit concept

bij patiënten met hoofd-halskanker geïntroduceerd.

Plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied metastaseren allereerst naar de lymfeklieren in de hals. De status van de lymfeklieren in de hals is de belangrijkste prognostische factor en is daarom essentieel voor het maken van de beste keuze van behandeling. Lichamelijk onderzoek met palpatie is onbetrouwbaar voor de detectie van lymfekliermetastasen. Diagnostische technieken als CT, MRI, FDG-PET en echografie zijn betrouwbaarder gebleken, maar de accuraatheid van deze technieken is nog onvoldoende. Echogeleide cytologische puncties zijn het meest betrouwbaar gebleken voor het opsporen van occulte (nog niet gedetecteerde) lymfekliermetastasen. De resultaten ervan zijn echter sterk afhankelijk van de ervaring van radioloog en cytoloog, zodat deze techniek niet universeel toegepast wordt. Wanneer de hals niet geopend hoeft te worden voor de chirurgische verwijdering van de primaire tumor of reconstructie van het defect en er geen lymfekliermetastasen aangetoond zijn, ontstaat een dilemma: electieve behandeling van de hals (uit voorzorg) of zorgvuldige observatie en behandeling wanneer lymfekliermetastasen manifest worden. Vanwege de beperkte betrouwbaarheid van de beoordeling van de lymfeklieren in de hals wordt, wanneer het risico van occulte (niet-detecteerbare) halskliermetastasen hoger dan 20% wordt geschat, de hals in vele centra electief (uit voorzorg) behandeld door middel van een halsklierdissectie of radiotherapie. Dit betekent echter voor de meeste patiënten overbehandeling die gepaard gaat met morbiditeit, zoals schouderklachten, sensibiliteitsstoornissen en cosmetische bezwaren. Omgekeerd, wanneer geen electieve behandeling wordt verricht, bestaat het risico van onderbehandeling. Daarom is met name bij kleine mondholtecarcinomen, die door de mondopening

verwijderd kunnen worden, behoefte om occulte lymfekliermetastasen in de palpatoir negatieve hals betrouwbaar te kunnen detecteren.

De zojuist beschreven schildwachtklierprocedure biedt potentiële mogelijkheden om patiënten betrouwbaar te selecteren voor het ondergaan van een halsklierdissectie, waardoor over- en onderbehandeling geminimaliseerd wordt. De eerste studies bij patiënten met een klein mondholtecarcinoom tonen dat de schildwachtklierprocedure ongeveer 95% van de verborgen lymfekliermetastasen kan detecteren. Deze hoge verwachtingen dienen nog wel in uitgebreidere studies bevestigd te worden. Momenteel participeert het VUmc in een Europese studie en worden voorbereidingen voor een landelijke studie getroffen. Lymfoscintigrafie zoals bij de schildwachtklierprocedure gebeurt kan mogelijk ook gebruikt worden als voorbereiding op een superselectieve halsklierdissectie. Bij een dergelijke superselectieve halsklierdissectie worden dan alleen de schildwachtklier en de omliggende lymfeklieren verwijderd. Bij patiënten zonder aangetoonde lymfekliermetastasen zou dit dan een vervolg zijn op de ontwikkeling van een gemodificeerd radicale halsklierdissectie, waarbij alle lymfeklieren aan één zijde van de hals verwijderd worden, naar een selectieve halsklierdissectie, waarbij alleen de regio's in de hals die risico op lymfekliermetastasen hebben, verwijderd worden. Bij de selectieve halsklierdissectie worden lymfeklierregio's verwijderd op basis van pathologische studies bij grote groepen patiënten die op ongeveer dezelfde plaats als de desbetreffende patiënt een tumor hadden. Bij een superselectieve halsklierdissectie zou dan op basis van lymfoscintigrafie bij de individuele patiënt bepaald kunnen worden in welke regio lymfeklieren verwijderd moeten worden. Voordat deze ontwikkeling zich door kan zetten is eerst meer kennis van de schildwachtklierpro-

cedure bij hoofd-halskanker noodzakelijk.

Ik kan het hier niet laten om een opmerking te maken over het wereldwijd geaccepteerde risico van 20% op lymfekliermetastasen: dat wil zeggen geen behandeling van de lymfeklieren als het risico op metastasen lager is dan 20%. Dit percentage kwam 13 jaar geleden naar voren in beslissingsanalyse gebaseerd op de toen beschikbare klinische studies. Sindsdien wordt dit percentage wereldwijd als drempelwaarde gebruikt. Intussen zijn er vele ontwikkelingen geweest, waardoor mijns inziens deze drempelwaarde helemaal niet meer gehanteerd mag worden. Zeg nu zelf, zou u een risico van 20% op uitzaaiingen accepteren om geen behandeling van de lymfeklieren in de hals in te stellen?

Monoclonale antilichamen

De toepassing van monoclonale antilichamen is op onze afdeling een lange onderzoekslijn die onder leiding staat van professor Guus van Dongen. In het begin van de vorige eeuw stelde Paul Ehrlich het concept van de 'magic bullet' voor. Hij voorzag dat antilichamen als onderdeel van het natuurlijke anti-tumor bewakingssysteem selectief stoffen naar tumorcellen konden brengen om deze te detecteren en te vernietigen. Tegenwoordig kunnen antilichamen tegen elk antigen worden gemaakt. Helaas zijn tot nu toe geen tumor specifieke antigenen bekend, maar alleen tumor geassocieerde antigenen: antigenen die zowel op tumorcellen als op sommige normale cellen aanwezig zijn. Dit heeft op zich geen belemmering te zijn voor de klinische toepassing van een dergelijk antilichaam als het antigen maar voorkomt op normale weefsels die voor diagnostiek niet te dicht bij tumorweefsel gelegen zijn. Voor behandeling is het van belang dat de binding van het antilichaam aan het antigen in normale weefsels niet te hoog is.

Selectie van geschikte antilichamen voor klinische toepassingen bij hoofd-halskankerpatiënten was het hoofddoel van mijn promotie-onderzoek. Deze selectie vond plaats met behulp van gegevens over radioimmunosintigrafie en biodistributie van het antilichaam. Het principe van radioimmunodiagnostiek is het volgende. Een antigen op de buitenkant van een tumorcel wordt herkend door een in de bloedbaan geïnjecteerd antilichaam. Dit antilichaam bindt aan het antigen en kan zichtbaar gemaakt worden door een hieraan gekoppeld radioactief stofje met een gammacamera. Wanneer dit antilichaam gekoppeld wordt aan een therapeutisch radioactieve of chemotherapeutisch stof kan gericht behandeld worden. Sommige antilichamen zijn zelf therapeutisch actief.

Tijdens onze selectie bleek een antilichaam, waarmee in de Verenigde Staten al therapie-studies gepland waren, helemaal niet selectief in tumor weefsel op te hopen. De opname in de hersenen, lever, milt en beenmerg was dusdanig hoog dat de primaire tumor niet eens zichtbaar was. De geplande therapie-studies werden door onze bevindingen dan ook niet meer uitgevoerd.

We selecteerden het antilichaam U36 om verdere klinische studies mee te doen. Met dit antilichaam gekoppeld aan het radionuclide technetium-99m kon de primaire tumor met een gammacamera gevisualiseerd worden. De diagnostische waarde van radioimmunosintigrafie voor de detectie van lymfekliermetastasen was in onze studie vergelijkbaar met die van conventionele beeldvormende technieken als CT en MRI. Radioimmunosintigrafie is echter duurder en bewerklijker en mist anatomische informatie, waardoor er geen klinische toepassing was. Door de beperkte resolutie van de gammacamera konden de kleinere uitzaaiingen niet worden gevisualiseerd. Wanneer gebruik gemaakt werd van een PET-camera (met een hogere resolutie) en

aan het antilichaam zirconium-89 (een positron emitter) gekoppeld werd, konden lymfekliermetastasen beter worden gedetecteerd. Of met deze techniek ook occulte (verborgen) metastasen gedetecteerd kunnen worden moet nog gezien worden.

Met het antilichaam BIWA, dat erg gelijkt op U36, hebben we ook klinische therapeutische studies gedaan.

Wanneer dit antilichaam gekoppeld wordt aan de therapeutisch radioactieve stof rhenium-186 kan als het ware een zeer lokale bestraling gegeven worden. De eerste resultaten bij uitbehandelde patiënten waren veelbelovend. In veel gevallen kon de groei van de tumor tot staan gebracht worden en zelfs kon de tumor soms tijdelijk kleiner worden.

Omdat het antilichaam niet volledig specifiek voor tumorcellen was trad ook een tolerabele reactie van normale slijmvliezen en huid op. Helaas konden vanwege commerciële redenen geen vervolgstudies verricht worden.

Vervolgens werd aan dit antilichaam een zeer potent chemotherapeuticum genaamd mertansine gekoppeld. Dit chemotherapeuticum werd niet meer gebruikt omdat het teveel bijwerkingen had. De gedachte was dat nu het gekoppeld was aan een antilichaam het alleen maar werkzaam zou zijn op plaatsen waar het antilichaam gebonden werd, in dit geval dus de hoofd-halstumor. De eerste resultaten waren veelbelovend, maar bij sommige patiënten ontstonden er zeer heftige huidreacties. Bij één patient zelfs dusdanig dat deze patient waarschijnlijk als gevolg van de toxische huidreactie overleden is. Hierna werden de klinische studies met deze stof in heel Europa gestopt.

De gedachte dat antilichamen gebruikt kunnen worden om heel doelgericht tumoren te behandelen is gebleven. Vele nieuwe antilichamen zijn ontwikkeld. Sommige antilichamen kunnen ook zelf, wanneer ze niet gekoppeld zijn aan een therapeutische stof, actief zijn door interactie met bepaalde signaal-

mechanismen van de tumorcel. Tot nu toe is één antilichaam geregistreerd voor de behandeling van hoofd-halskanker: cetuximab. Aangetoond is dat een combinatie van radiotherapie en toediening van dit antilichaam effectiever is dan radiotherapie alleen. Of toevoeging van dit antilichaam aan de radiotherapie ook effectiever is dan een combinatiebehandeling van chemotherapie en radiotherapie is nog niet duidelijk. Wel lijkt het bijwerkingen profiel gunstiger te zijn, met name voor oudere patiënten en patiënten met ernstige bijkomende ziekten. Echter ook bij dit antilichaam kunnen heftige huidreacties optreden door gebrek aan selectiviteit. Patiënten die een heftige huidreactie krijgen lijken een beter tumorrespons te hebben. Of hierop geselecteerd kan worden is nog niet duidelijk.

Vrije gevasculariseerde lappen

De laatste decennia zijn de mogelijkheden om defecten die ontstaan zijn na uitgebreide chirurgische resecties te reconstrueren sterk uitgebreid. Met het gebruik van vrije gevasculariseerde lappen, waarbij geschikt weefsel van elders in het lichaam naar het chirurgische defect in het hoofd-halsgebied gebracht wordt, kan geselecteerd weefsel vanuit het gehele lichaam gebruikt worden om een zo goed mogelijke wondgenezing en optimale functies (met name eten en spreken) te bewerkstelligen. Hierbij hoeft geen rekening gehouden te worden met de afstand van het weefsel tot het te reconstrueren gebied. Met de beschikbare technieken is het niet mogelijk om het verwijderde weefsel te vervangen door weefsel dat dezelfde complexe bewegingen en veranderingen van vorm kan uitvoeren. Daarom moet getracht worden de patient de meest optimale mogelijkheden voor het gebruik van compensatoire mechanismen te geven, bijvoorbeeld door de resttong niet in bewegingen te beperken. Deze reconstructies maken ook ruimere resecties mogelijk, doordat de grootte van het

defect nog maar zelden een beperking is voor reconstructie.

Niet-chirurgische behandeling

Binnen de radiotherapie zijn er de laatste decennia nieuwe ontwikkelingen geweest. Nieuwe bestralingsschema's en preciezere technieken, waardoor de tumor een effectievere dosis en het normale weefsel een lagere dosis krijgt, moeten de behandeling van hoofd-halstumoren verbeteren.

Ook is gebleken dat chemotherapie een duidelijk toevoegende waarde kan hebben bij niet-chirurgische behandeling met radiotherapie. Dit effect is dusdanig dat orgaansparende behandelingen met radiotherapie met of zonder chemotherapie in toenemende mate een alternatief zijn geworden voor een veelal uitgebreide of ingrijpende chirurgische behandeling. De voorwaarde is dat met deze niet-chirurgische behandeling de kans op genezing vergelijkbaar moet zijn met een primair chirurgische behandeling en dat de functie van het orgaan beter moet zijn dan een chirurgische behandeling. Bij het bepalen van de kans op genezing wordt de mogelijkheid om bij recidief tumor alsnog te opereren meegenomen. De mogelijkheden van deze zogenaamde salvage chirurgie zijn echter vaak teleurstellend. Deze chirurgie gaat bovendien gepaard met een verhoogde kans op complicaties. Een orgaansparende behandeling betekent helaas niet altijd een functiesparende behandeling. Zo heeft bijvoorbeeld een patiënt niets aan een strottenhoofd waarmee hij niet goed kan spreken en voor de ademhaling en voeding afhankelijk is van een canule en een sonde. De keuze voor een chirurgische of niet-chirurgische behandeling is dan ook vaak moeilijk.

Overleving

Ondanks de zojuist genoemde ontwikkelingen is in de laatste decennia de overleving van hoofd-halskankerpatiënten helaas niet substantieel verbeterd. Hoe is dat nou toch mogelijk? Er zijn

vele oorzaken gesuggereerd. In mijn ogen speelt een betere selectie van behandelingen voor de individuele patiënt een essentiële rol.

Beperkende factoren

Het is goed te realiseren dat hoofd-halskanker eigenlijk een diverse groep tumoren omvat: diverse lokalisaties en mogelijk ook verschillende etiologie. Tijdens het voorbereiden van de landelijke richtlijnen voor het hypofarynxcarcinoom en later de revisie van de richtlijn voor het larynxcarcinoom viel op dat er weinig literatuur voorhanden is die specifiek over de behandeling van één lokalisatie gaat. Veelal worden meerdere lokalisaties in het hoofd-halsgebied als één groep geanalyseerd. Gezien de relatieve zeldzaamheid van kanker op de verschillende lokalisaties in het hoofd-halsgebied is dat begrijpelijk. Het gevaar bestaat echter dat zo verschillen in behandelingsresultaat van de verschillende lokalisaties niet aan het licht komen.

Hoewel roken en drinken de belangrijkste etiologische factoren zijn, is de laatste jaren duidelijk geworden dat ook het humaan papilloma virus een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van kanker in het hoofd-halsgebied. Hoofdhalscarcinomen die bij niet-rokers en niet-drinkers ontstaan zijn mogelijk een aparte entiteit. Het analyseren van homogenere groepen lijkt dan ook vereist om uiteindelijk meer op maat te kunnen behandelen. Gezien de relatieve zeldzaamheid van kanker op de verschillende plaatsen in het hoofd-halsgebied zal verder onderzoek met homogenere groepen in multicenter verband dienen plaats te vinden. In de loop der jaren zijn er steeds meer behandelingsmogelijkheden bij gekomen. Het kan moeilijk zijn om een goede keuze te maken voor de individuele patiënt aangezien alleen gemiddelde resultaten bekend zijn van een grote groep patiënten die ongeveer hetzelfde hebben en ongeveer hetzelfde zijn als de betreffende patiënt. Naast

overleving spelen de verwachte kwaliteit van leven en de mogelijke behandelingen van een recidief of tweede primaire tumor een rol bij het maken van de keuze van behandeling. Het selecteren van de juiste behandeling voor de individuele patiënt is zodoende een kunst op zich geworden.

Voorspellers

Bij voorkeur zouden we het resultaat van de behandeling vooraf kunnen voorspellen. Parameters als tumorvolume en kraakbeeninvasie die voor de behandeling bepaald kunnen worden met CT en MRI, blijken een prognostische waarde voor het resultaat van (chemo)radiotherapie te hebben. Bepaalde genetische afwijkingen in de primaire tumor blijken geassocieerd te zijn met ongevoeligheid voor chemoradiotherapie. Een stap verder is dat op basis van moleculair biologisch onderzoek van de tumor elke individuele patiënt een behandeling op maat krijgt. De toekomst zal moeten uitwijzen of dit mogelijk is.

Een andere mogelijkheid is het resultaat vroegtijdig tijdens een niet-chirurgische behandeling voorspellen zodat een onnodige langdurige behandeling voorkomen wordt, een chirurgische behandeling vroegtijdig ingezet kan worden en radiotherapie achter de hand blijft voor eventuele nabestraling. Dit geldt natuurlijk alleen als er ook daadwerkelijk een mogelijkheid tot chirurgische behandeling is. Bij larynx- en hypofarynxcarcinomen kan de tumorrespons na 2 kuren chemotherapie de kans op lokale genezing na een combinatiebehandeling van chemotherapie en radiotherapie voorspellen. De tumorrespons wordt hierbij bepaald met behulp van lichamelijk onderzoek en CT of MRI. Bij het voorspellen van tumorrespons zijn metabole veranderingen echter belangrijker dan anatomische veranderingen. Het verschil in opname van FDG in tumorweefsel tussen PET scans voor en vroeg tijdens de behandeling blijkt van prognostische waarde te zijn voor het

resultaat van een niet-chirurgische behandeling. Ik verwacht dat PET in de toekomst gebruikt kan gaan worden om aan het begin van een niet-chirurgische behandeling patiënten te selecteren die chirurgisch verder behandeld dienen te worden.

Kwaliteit van leven

Na overleving is kwaliteit van leven de belangrijkste uitkomstmaat van de behandeling.

Hoofd-halskanker kan aanleiding geven tot een verscheidenheid aan klachten, ten gevolge van de ziekte of ten gevolge van de behandeling, die een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven. Voorbeelden hiervan zijn problemen met slikken, spreken, smaak, kauwen en speeksel. Diverse functie-testen en gevalideerde vragenlijsten zijn ontworpen om de problemen van een patient beter in kaart te brengen en patientgroepen en behandelingen met elkaar te vergelijken.

Hoewel de laatste decennia de overleving niet is verbeterd, is door de eerder genoemde ontwikkelingen de kwaliteit van leven van hoofd-halskankerpatiënten wel verbeterd. Maar net als bij de overleving zijn de resultaten van kwaliteit van leven divers. We kunnen alleen een inschatting maken hoe de kwaliteit van leven na de behandeling zal zijn op basis van gegevens die het gemiddelde zijn van een groep patiënten die ongeveer hetzelfde waren, ongeveer dezelfde tumor hadden en ongeveer dezelfde behandeling gehad hebben als de patient waarvoor een behandeling gekozen moet worden. Het kan soms moeilijk zijn om voor de individuele patient te voorspellen met welke behandeling de kwaliteit van leven na de behandeling zo goed mogelijk behouden kan blijven. Modellen om de kwaliteit van leven na verschillende behandelingen te voorspellen ontbreken.

Om een dergelijk prognostisch model te maken dienen allereerst gegevens over de kwaliteit van leven na verschillende

behandelingen voor een bepaalde tumor verzameld te worden. Dit is op onze afdeling gedaan bij patiënten die chirurgisch werden behandeld voor een uitgebreid mondholtcarcinoom met behulp van onderzoeken voor slikken en spreken en gestandaardiseerde vragenlijsten op verschillende vaste tijdstippen voor en na de behandeling. Momenteel worden dergelijke gegevens van niet-chirurgisch behandelde patiënten verzameld en geanalyseerd. Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar de schouderfunctie bij chirurgisch en niet-chirurgisch behandelde hoofd-halskankerpatiënten. Hoewel al lange tijd bekend is dat een halsklierdissectie schouderklachten kan veroorzaken zijn er opvallend genoeg geen gegevens bekend over schouderklachten na niet-chirurgische behandeling.

Naast dit wetenschappelijk onderzoek kunnen deze vragenlijsten ook voor individuele patiënten tijdens de follow-up gebruikt worden. Van belang is de eerder genoemde klachten (vroegtijdig) te signaleren, deels omdat ze informatie verlenen over het beloop en de prognose van de ziekte, deels omdat de kwaliteit van leven van de patient hierdoor in belangrijke mate beïnvloed wordt. Alleen wanneer deze klachten gesignaleerd worden kan getracht worden deze te behandelen. Ervaring leert dat de anamnese vaak beperkt is en dat patiënten niet alle klachten sponstaan melden bij een bezoek op de polikliniek. Met het gebruik van gestructureerde vragenlijsten is dit mogelijk op te lossen. Zoals gezegd zijn diverse vragenlijsten ontwikkeld en gevalideerd. Hoewel deze vragenlijsten ontworpen zijn voor zowel klinisch als wetenschappelijk gebruik, worden ze zelden gebruikt in de patientenzorg. Dit komt voornamelijk door de arbeidsintensieve verwerking van de gegevens. Recent is daarom op onze afdeling een programma geschreven waarbij de patient middels een touch screen computer de vragenlijsten zelf kan invullen en de resultaten hiervan auto-

matisch naar een databestand worden weggeschreven. De patient kan deze vragenlijsten rustig in een kamer met privacy invullen. De behandelend arts kan de resultaten op het beeldscherm in zijn spreekkamer zien en door een grafische weergave vergelijken met eerdere metingen. Hiermee hopen we uiteindelijk te bereiken dat beter op de klachten van de patient kan worden geanticipeerd en uiteindelijk een meer individueel bepaalde begeleiding en behandeling van de patient plaats kan vinden. De benodigde extra zorg kan zodoende worden geselecteerd. Naar de meerwaarde van deze touch screen vragenlijsten in de klinische praktijk wordt momenteel onderzoek gedaan.

Conclusie

Zoals ik u geschetst heb zijn de laatste jaren de mogelijkheden bij de diagnostiek en behandeling van hoofd-halskanker verder uitgebreid. Om optimaal gebruik te maken van deze verbeteringen moeten voor de individuele patient de meest geschikte onderzoeken en behandelingen geselecteerd worden. Door gerichtere diagnostiek kunnen onnodige invasieve diagnostische onderzoeken en uitgebreide behandelingen voorkomen worden. Bij de behandeling is er steeds vaker de keuze tussen verschillende chirurgische en niet-chirurgische behandelingen. Bij een goede selectie kunnen onder- en overbehandeling zoveel mogelijk worden voorkomen en is de kwaliteit van leven na de behandeling zo goed mogelijk behouden. Ook tijdens de follow-up is het van belang zo goed mogelijk te selecteren welke hulp en begeleiding de individuele patient nodig heeft. Kortom, een hoofddoel van het huidig klinisch oncologisch onderzoek is de juiste diagnostiek en behandeling voor de individuele hoofd-halskankerpatient te selecteren.

Er is nog veel werk te doen.

Ik heb gezegd. ■

UNIVERSITAS GADJAH MADA

*Inaugural Speech for Professorship at The
Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada
Presented at The Open Session Of The Board of
Professors Universitas Gadjah Mada on
December 13, 2007 in Yogyakarta*



Yang terhormat,

Ketua, Sekretaris dan anggota Majelis
Wali Amanat Universitas Gadjah Mada,
Ketua, Sekretaris dan anggota Majelis
Guru Besar Universitas Gadjah Mada,
Ketua, Sekretaris dan anggota Senat
Akademik Universitas Gadjah Mada,
Rektor, Wakil Rektor Senior, dan Wakil
Rektor Universitas Gadjah Mada
Para Guru Besar dari pelbagai perguruan
tinggi di Indonesia
Para Dekan, Wakil Dekan di lingkungan
Universitas Gadjah Mada
Duta Besar Indonesia Untuk Negeri
Belanda,
Duta Besar Negeri Belanda untuk
Indonesia,
Yang terhormat para Tamu Undangan,
Teman Sejawat dan Sahabat

Salam sejahtera bagi kita semua,

Towards globalization of Indonesian Multidisciplinary Head and Neck Surgery and Oncology

Inaugural speech prof.dr. I. Bing Tan

To be appointed as the first foreign Professor at your distinguished University is the highest honor you could grant to me. I am delighted to accept this position. I am grateful to everybody who has contributed to this appointment. Just to thank all these important persons would be too easy. I will mention them during my speech and indicate the crucial role they had in this process. The proof of my gratitude to them will be the success and progress we shall accomplish in our projects. Before pointing to these projects I would like to take you back into history in order to explain my presence.

History

In 1907, exactly 100 years ago, my father was born in Sepanjang, a little village near Surabaya, Indonesia. He was the third child of a Chinese family of seven children, three boys and four girls. His grandfather emigrated from Mainland China to Indonesia in the 18th century. Starting as a simple street merchant, he was able to realize the "Indonesian dream". In one generation he made his fortune, founded a big family house and a prosperous business and was able to give his family everything they needed. My grandfather was able to take over the business and as a young boy my father had everything he could imagine. Together with his brothers and friends he went to the Dutch "HBS" (Hoogere Burger School) in Surabaya.

After high school, he wanted to become a medical doctor, which was not an obvious choice in his merchant family, but my grandfather gave in and sent him to the NIAS (Nederlands-Indische Artsenschool). My father, however, did not consider this to be the right education to become a real doctor. He wanted to go to the university in the Netherlands, just like his friends. His father was realistic enough to see the total lack of merchant

instincts, among the many other talents of his son and realized in time that it would not be a good idea to involve him in the business world. So, due to his lack of trader's instincts my father got the possibility to study in the Netherlands at the University of Leyden. He finished his medical education at the beginning of the war in 1940. His goal was to become a general practitioner in Indonesia. To become more all round he wanted to get a broader experience, especially in the field of surgery and internal medicine. The Ministry of Defense, who took care of the vacancies, left behind by doctors who had to join the army, sent him to Maastricht, where he could start a residency in internal medicine. After one year he was asked if he wanted to become a specialist in internal medicine, which he accepted, because this also could be valuable when returning to Indonesia.

After the war my father could start a practice in internal medicine, while waiting for the moment to go back to Indonesia. He applied for military medical service in Indonesia, but unfortunately, due to miscommunication and the political instability in Indonesia at that time, he never went back. At this point all his plans to do something for the medical care of his home country had vanished! He got married and became a well-established specialist in general internal medicine. He was a real "patient" doctor, very interested in his patients and not only in their disease. In this way, he contributed substantially to Dutch health care. On the other side of the world, however, this must have been an extremely sad course of events not only for his parents but also for his whole family.

Although my father told many stories about his life as a boy in Indonesia, for us as kids they sounded as fairy tales. In 1979, when I visited Indonesia for the first time I realized that everything he

had told us really existed. The big family house, which he had described to us in detail, his sisters and brothers, everything was exactly as he had told us. Sadly enough his parents already passed away long before I came to Indonesia. I immediately felt strongly connected to the family and the country of my father. But contact was scarce. Besides for my honeymoon in 1987 I never returned. Then history took a turn, giving me a chance to become involved in health care in Indonesia myself.

The build-up of my present involvement started almost 9 years ago.

The start of the collaboration

In 1949 the Dutch Cancer Foundation (KWF) was established. Dutch citizens, including the population of the former colonies donated the start capital for this foundation as a farewell present for Queen Wilhelmina, who resigned from the throne in 1948. During the festivities of the fiftieth anniversary of the KWF Kankerbestrijding efforts were made to start up an aid program to help the former colonies with their fight against cancer. This resulted in the so-called "Teach the Teacher" program¹, initiated by the director of the KWF at that time, Jhr Dr Klaas van de Poll. Dr Jo Hilgers was one of the first participants of this undertaking. He initiated several very successful collaboration projects. With his never-ending enthusiasm and drive to make a contribution to Indonesia he can be considered as one of the most important key persons. The spin-off of a substantial part of these projects is the direct result of his initiatives².

Dr Jo Hilgers also asked his brother, my colleague Professor Frans Hilgers, if the department of Head and Neck Oncology and Surgery of the Netherlands Cancer Institute was interested in collaboration with the ENT department of Yogyakarta as part of this program. Frans, aware of my roots

and my special interest for Indonesia, accepted early 1999 an invitation of the KWF to visit Yogyakarta with me and to explore possibilities for collaboration. That's how I became involved in this program. Since one of the prerequisites of the program was that the money only could be used for human recourses, we focused on training of the local ENT staff in the field of head and neck surgery and oncology.

Exchange program

The first Indonesian specialist who visited the Netherlands in this program was the unfortunately much too early deceased Dr Cakra, the well-known senior head and neck surgeon from the ENT department of the Dr Sardjito hospital in Yogyakarta. Together with his wife he spent three months in a tiny apartment close to our hospital. He was able to see the differences between the two cultures in the medical field and realized very well the numerous problems we had to overcome in Indonesia. The second visiting specialist was Dr Bambang Hariwiyanto, Tongki, who spent six months in Amsterdam together with his wife and daughter. Tongki focused mainly on treatment protocols and voice rehabilitation after total laryngectomy. In the years following also Dr Indra Sari and Dr Healtho visited the Antoni van Leeuwenhoek hospital. In addition, an exchange program for nurses was started and three Dutch nurses, Liesbeth Weegink, Truus Kroon and Monika Veenstra, visited the ENT department in Yogyakarta. Three nurses from Indonesia, Mrs Tutik, Mrs Budi and Mrs Berliantha, visited our institute. Although the many discussions with our Indonesian colleagues and nurses about the situation in Indonesia were very helpful, it still was very difficult for me to get a real picture of the situation in Yogyakarta. Especially my visits to Indonesia were too short to collect enough inside information. This was the reason that I decided to take a six-

months leave and went to Yogyakarta to help with surgical training on the spot and to help organizing the head and neck cancer department. My stay in Yogyakarta lasted from January to July 2001. Living with my family in this beautiful country with all the warm support of the people around us was a highlight in our family life. Step by step we started building up our Dr Sardjito Head and Neck Unit. One of the key projects was that we laid the foundation for a database system. Collecting data about treatment results and survival is basic for good clinical practice. If there is no adequate follow-up, doctors will not have feedback about treatment results and as a consequence there will be no learning curve. We introduced treatment guidelines translated in Bahasa Indonesia, initiated regular multidisciplinary meetings to discuss new patients and treatment planning, and regular meetings with the pathologists were organized as well to discuss the results of the histology in correlation to the clinical course. One of the first clinical research projects we started in Yogyakarta was on voice rehabilitation after total laryngectomy, a surgical procedure by which the vocal cords, needed for the voicing, are removed.

Voice rehabilitation program

Laryngeal cancer is frequent in Indonesia, and whereas patients with early disease mostly can be treated successfully with radiotherapy, in Indonesia most patients only come to the hospital with advanced stage of the disease. In those patients a total laryngectomy is mostly inevitable. A major consequence of this procedure is the loss of speech. As a result 25 - 30 % of these patients are refusing curative treatment because they consider this morbidity as unacceptable. Restoration of the voice after operation used to be quite difficult. Esophageal speech is hard to master and surgical procedures like Staffieri³ or Amatsu⁴ are often

accompanied with problems like fistula formation and aspiration. Nowadays voice rehabilitation with the use of vocal implants is the method of choice. Advantages are clear: this speech is easy to master. Fluent speech is achieved in over 85% of the patients.

In a pilot study in Yogyakarta, Dr Bambang Hariwiyanto was able to implant a so-called Provox voice prosthesis in 12 patients after total laryngectomy. Only one patient couldn't speak properly. No major complications were seen. He presented these results in 2001 at the Asian ORL congress in Singapore. The problem, however, is that these voice prostheses are expensive and not in reach for the average Indonesian patient. Nevertheless, efforts to make prosthetic voice rehabilitation available for all laryngectomized patients in Indonesia remain important. Cheap prostheses and a reimbursement system are needed. Hope is glooming in this respect. It is very likely that a good low budget prosthesis with an excellent clinical track record will be available next year. Hopefully, the Indonesian Department of Health will arrange re-imbursement for these devices, making voice rehabilitation a realistic perspective for all laryngectomized patients in Indonesia.

Despite these encouraging results, I became more and more aware of the many, many problems we were facing. Building a real Comprehensive Head and Neck Cancer Unit was not realistic on the short run, and therefore we decided to narrow our efforts to one specific disease in the head and neck. Nasopharyngeal carcinoma or NPC evidently would be the logical choice.

Nasopharyngeal cancer (NPC)

Nasopharyngeal cancer is highly endemic in Indonesia^{7,8}; it's the number one most frequent malignant tumor in the head and neck region and the fourth most common malignancy



among men. In early stage of the disease the symptoms are minor and nonspecific. As a result most patients come to the doctor in an advanced stage of the disease, which makes treatment difficult and morbidity and mortality high^{9,10}. To focus on this disease we started a dedicated NPC clinic located in the Tulip Cancer Building which was donated by the KWF and situated at the Dr Sardjito Hospital. The idea behind this concept was to focus on only one topic and to do this optimally. If we would succeed in organizing adequate care around this specific tumor site, and if we could do this according to international standards, the NPC treatment concept could be considered a blue print for other head and neck tumor sites.

A diagnostic protocol was initiated, including radiological, histological and clinical staging. International accepted treatment protocols were introduced. Multidisciplinary approach, crucial in head and neck cancer, was organized by bringing all involved specialties together into the NPC clinic in the Tulip Cancer building. Dr Henry Kusuma was taking care of adequate imaging, Dr Harijadi and Dr C. Murtono, from the department of pathology took their responsibility for the histological diagnosis, Dr Johan Kurnianda, Dr Ibnu Purwanto and Dr Kartika for the medical oncology and Professor Maeisadji and Dr Rahardjo for the radiotherapy. Dr Bambang Hariwiyanto and Dr Sagung Rai Indrasari, supported by the ENT staff, were taking care of the diagnosis, staging and follow-up. The boost for this program came from Professor Jaap Middeldorp by initiating

the link with the research, making this whole project a good example of translational research.

Translational medicine is a branch of medical research that attempts to more directly connect basic research to patient care and community. With the dedicated help and stimulation of Professor Sofia Mubarika, Professor Middeldorp was able to motivate researchers like Jajah Fachiroh and Dewi Paramita to make this connection with the clinic and community. Many clinicians as mentioned already above, but also doctors from the department of Public Health like Dr Nawi Ng and the late Dr Suharyanto Supardi took part of this research group. Professor Middeldorp was involved in several KWF funded projects in Yogyakarta. As an expert in Epstein Barr Virus (EBV) related diseases and as a result of former research work in China on NPC he was interested to start projects in this field in Indonesia as well. It was obvious that we had to join forces and combine our work on NPC. Mainly because of the efforts and contacts of Jaap Middeldorp, the NPC team, headed by Professor Mubarika, could start collaboration with famous institutes in Europe, like the Karolinska Institute in Sweden and Institut Gustave Roussy in France. This resulted in a prestigious ASIA-Link grant and the development of the Dr Sardjito Hospital and Medical Faculty into the National Center of Excellence in the field of NPC¹¹. The core activities were the EBV based tests introduced by Professor Middeldorp. Measuring the viral load in brushes from the nasopharynx had proven to be highly reliable in establis-

hing the diagnosis of NPC. This in combination with the presence of specific EBV antibodies in whole blood and serum will set a new standard in the diagnosis and monitoring of nasopharyngeal cancer. Invasive procedures, like the often painful and inconclusive biopsies, can be avoided, not only at initial diagnosis, but also during follow-up. The tests can also be used as a screening tool.

In a recent project, again initiated by Professor Middeldorp, using the in Yogyakarta developed EBV based tests, Dr Susana Hutajulu, Dr Sagung Rai Indrasari and Dr Lucy, supported by the ENT staff, are focusing on early diagnosis of NPC. Patients presenting with persistent nonspecific ENT symptoms like unilateral hearing loss, blocked nose, hemorrhagic discharge, an unexplained lump in the neck, or family members with NPC, the so-called high risk group, will be subjected to EBV diagnostic tests by a simple finger-prick blood-spot sampling procedure on filter-paper, that permits sampling and transport at remote rural hospitals at low costs. Patients are screened by two independent serological methods (peptide-ELISA and immunoblot) and when positive in both tests, the EBV-DNA load will be determined in blood and nasopharyngeal brushes. This approach provides relatively cheap primary screening for all patients, reserving the more expensive PCR methods for selected patients only. Our overall data indicate that a combination of molecular serological methods for first-line screening and EBV-DNA/RNA based methods for confirmation will allow reliable detection of early stage NPC and will permit prediction of treatment response with early detection of recurrent or persistent disease. This will bring major improvements in the outcome and clinical management of NPC in Indonesia¹²⁻²¹.

Many motivated doctors, researchers and nurses became involved in this

project. Although it became clear that real multidisciplinary teamwork was extremely difficult, we could make considerable progress. The compliance with treatment improved dramatically by changing treatment schedules of radiotherapy and chemotherapy into concomitant chemoradiation. Thanks to the effort of the medical team, in particular Dr Johan Kurnianda, the serious complication rate could be reduced and the treatment appeared to be feasible in Yogyakarta. At this part I also have to thank Professor Levendag and Mrs Connie Depan, who have made a great effort to coach and to help to improve the results of the department of radiotherapy in Yogyakarta. They were always ready to give advice and have hosted Professor Maesadji during his stay in Rotterdam. All the work on data management by Nur Winarsih supervised by Dr Kartika was supported by the head of the data management department of the NKI-AVL, Dr Otilia Dalesio, who was always available for advice. The best thing she could have done was sending Mrs Jolanda Maaskant to Yogyakarta. The work she did by teaching, motivating and helping as a real "on-line advisor" was crucial in this process. Despite all the improvements in protocols and compliance with treatment a considerable number of residual or recurrent NPC was detected. For these patients often no curative treatment options were left. Palliative chemotherapy or re-irradiation with major treatment related complications would be the only choice. The need for a new and innovative treatment modality for these patients is obvious, and we realized that photodynamic therapy could possibly play an important role in this situation.

Photodynamic therapy (PDT)

PDT is a noninvasive treatment modality based on activation of a photosensitizing agent and laser light of a specific wavelength. Cell death is

induced by four photo-toxic reactions, an inflammatory response, vascular damage, formation of cytotoxic products like free oxygen radicals and apoptosis²²⁻²⁴. The Netherlands Cancer Institute has a long history of (KWF supported) research projects in this field. At this point I would like to thank Fiona Stewart and Paul Baas for the important role they have played as pioneers in this research field. Since 1996 the department of Head and Neck Oncology and Surgery has started clinical application of this treatment modality and participated in several international clinical trials. This is again a typical example of what translational research is about: bringing a new developed treatment modality from lab to patient.

PDT is a very effective treatment for early and recurrent superficial oral cancer. It has also proven to be effective as a local treatment modality for recurrent nasopharyngeal cancer without the risk of excessive normal tissue toxicity. Several clinical trials with either HpD or Photofrin have shown that PDT is effective in destroying NPC, with good local control of tumor growth and complete responses in the majority of small recurrent or persistent disease and long-term palliation in advanced stage of the recurrence²⁵⁻²⁹.

Although these preliminary results were encouraging, PDT for nasopharyngeal cancer has not yet been considered as a break through in this field, mainly because of the superficial effect of the old photosensitizers and incomplete illumination of the nasopharynx. New developments were needed to improve this treatment modality. In collaboration with Biolitec AG together with Professor Levendag and Dr Sterenberg from the Erasmus Medical Center in Rotterdam we developed a new nasopharyngeal light applicator. This new device in combination with light dosimetry and the powerful second-generation photosensitizer Foscan was tested

extensively.

Preliminary data of a recent feasibility study in Yogyakarta and Jakarta, using the novel nasopharyngeal light applicator and foscan PDT were very promising³⁰. Eighteen patients with recurrent or persistent NPC were entered in this study. Twelve patients had a complete biopsy proven response, with a follow-up of at least 40 weeks. One patient had residual tumor after 12 weeks follow-up. Five patients died; two due to bronchopneumonia, one due to distant metastases, and two due to unknown causes (40 weeks and 1.5 year after treatment respectively). This study was performed by Dr Heike Nyst and Dr Robert van Veen with full support of the ENT Department of the Dr Sardjito Hospital. Two patients were treated at the Cipto Mangunkusumo hospital in Jakarta with help of Dr Marlinda Adham. The role of Dr Bambang Hariwiyanto and especially Dr Sari and the residents was crucial for the success of this pilot study.

A big advantage of Foscan-PDT in nasopharyngeal cancer is the simplicity of the procedure and the fact that the treatment can be performed under local anesthesia. The whole treatment takes less than 30 minutes and can be considered a "one hit" procedure, which is important in countries where compliance with treatment protocols and follow up is difficult.

Adequate treatment with PDT comes in reach if recurrent or residual disease is detected in an early stage. This points to the importance of monitoring NPC. Early screening projects in Indonesia for patients at risk will hopefully result in down staging of the tumor at presentation. This would make the use of PDT as single treatment in early NPC with N0 neck a realistic alternative to radiotherapy. This will reduce the treatment time from at least six weeks of daily-fractionated radiotherapy to a few

days for PDT treatment (injection and illumination). It would also save the patient from permanent radiation induced tissue damage. Since NPC must be considered as a loco-regional disease, adequate follow-up of the neck with radiotherapy as the preferred salvage treatment for delayed nodal disease in the neck should be ensured. Although the impact of the NPC knowledge could be spread from Yogyakarta over the whole of Indonesia by signing MOU's with other universities, it also became clear that building a Comprehensive Head and Neck Oncological Department in Yogyakarta only based on the NPC concept was not feasible yet. Discussions with other specialties about the status of a head and neck surgeon, the lack of a curriculum and the lack of training facilities were making this development difficult. The problem had to be solved on a higher, national level.

Central training in Head and Neck Surgery and Oncology

In 2001, after the name of the Indonesian ENT society was changed by adding "Surgery of the Head and Neck" and thus claiming expertise in this field, I started discussions with Professor Bambang Hermani and Dr Damayanti as representatives of the Indonesian ENT society and Dr. Averi Roezin as Head of the Oncologic Subdivision in the Cipto Mangunkusumo Hospital in Jakarta about the need for a curriculum and official training in Head and Neck Surgery and Oncology. It took several years before we could start working on this curriculum. By involving Dr Marlinda Adham in our research projects, we could not only expand our NPC work to the University of Indonesia in Jakarta, but Dr Linda appeared also to be an inspired head and neck surgeon, fully aware of the need of a new curriculum and training facilities. In 2005, during the pre-conference course in Jakarta and later during

the Asian ENT conference at Bali, we could discuss the problems concerning Head and Neck Surgery in Indonesia with several well-known international faculty members. During a lunch-round table session at this conference, we all agreed to work together to design an internationally accepted curriculum and training program to get Head and Neck surgery as a sub-specialty accepted in Indonesia. This resulted in the formation of the Indonesian ENT-Head and Neck Cancer Foundation and thanks to the efforts of Dr Sek Yeo and Dr Marlinda Adham, also in the yearly Indo-Malayan ENT-Head and Neck course, alternating between Jakarta and Kuala Lumpur. With the head of departments of most of the Indonesian University Hospitals, we agreed on a central training program mainly based in Jakarta. A selection was made of fourteen enthusiastic young ENT staff-members from eight teaching hospitals. The multidisciplinary approach of the training implied the participation of all involved departments like histopathology, radiology, radiotherapy etc. The first training course was held in November 2006 with the help of the doctors Lubsen, Gerritsen and Kastein and the local faculty. Later also Dr Meeuwis, Dr Sek Yeo, Professor Hilgers and Professor Baatenburg de Jong became involved in this project. The foreign members of our Head and Neck Cancer Foundation have expressed their willingness to support this training program, not only by coming to Indonesia for teaching programs, but also by inviting motivated Indonesian candidates to their institutes for advanced training. The core of our training program will be the support of the new head and neck surgeons at their home basis. Training is not enough. This has been proven in the past. Hierarchic structures, as they are still ruling in Indonesia, can be counterproductive and might block progress. The head of the departments should support and stimulate young talent.

They have the future and they will make the difference. For this reason our program is focused on training and support of these young talents mainly in their own environment.

Multi-disciplinary teamwork

The treatment of head and neck cancer requires a multidisciplinary approach. In his inaugural speech in 2004 my colleague Professor Fons Balm already stressed the necessity to develop Head and Neck Surgery and Oncology into a separate specialty, in which all the necessary knowledge and skills can be implemented³¹. The complexity of the disease needs the input of all the involved specialties to ensure adequate care I consider working at the Netherlands Cancer Institute to be a great privilege. One of the most important pillars on which this institute is built, is the integration of a dedicated research department for basic and pre-clinical science and a specialized Cancer Hospital, the also in Indonesia well known Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. An ideal ground for translational research. It is important to have a direct link with various research groups, to ensure to be always in the frontline and to take maximal profit of the progress in cancer research and treatment.

But working in the field of head and neck cancer care requires more. First of all, the patient always should be the central driving force. To treat this patient optimally we need reliable diagnostic procedures, treatment protocols and last but certainly not least compliance with the treatment and adequate follow-up. Without evaluation of the treatment there will be no learning curve. The doctor will not be confronted with the inevitable failures and will not have the possibility to improve skills and knowledge. Basic care also implies putting the well being of the patient above all. The doctor has to judge his competence critically and must have the courage to refer his patient to a colle-

ague if he or she is more qualified for a certain treatment. Professor Kievit of the University of Leyden, surgeon and an expert in the field of medical decision-making, has brought up important ethical issues³². A medical doctor always has to ask himself the important question: am I the most qualified professional to treat this patient, do I have enough confidence in my own capacities to treat this patient, even if it would have been a close family member or friend? This is a difficult question, which has to be answered honestly, because this can make a difference in the outcome in medical care. Who is allowed to perform head and neck surgery? The answer is simple, everybody who is skilled, trained and qualified to do this job. There must be no difference between ENT specialists, Maxillofacial surgeons, General surgeon or the Plastic-reconstructive surgeons. The only issue that matters is advanced training in and dedication to head and neck surgery. Every specialty involved has to set up a training program and must provide their specific expertise. Indonesia has the choice: starting a war as has raged in several parts of the world like the US and Europe, or learn from the mistakes of others. A fight to prove who can claim the field of head and neck surgery is useless and a waste of time. A good example is the development in the USA. On May 13, 1998 the war between the American Society for Head and Neck Surgery, mainly dominated by ENT trained head and neck surgeons and the Society of Head and Neck Surgeons ended when both parties merged into the American Head and Neck Society³³. Indonesia has the advantage that they can skip this fight and immediately aim at effective training and collaboration. First action has to be the foundation of the Indonesian Working Group on Head and Neck Cancer and become a member of the IFHNOS, the international federation of Head and Neck Oncological Societies³⁴.

The future

Bilateral interest and effort is the key for successful collaboration. Just offering help which is not really asked by the counterpart is useless. The demand for collaboration must come from both sides. We have to work together side by side to create a situation in which there will be a gain for both parties. In the new philosophy of the Dutch Cancer Foundation collaboration projects with Indonesia must have a positive spin-off for research in the Netherlands as well. Our new projects are based on this principle. Expanding our knowledge in the field of nasopharyngeal cancer will not only have a major impact in Indonesia, but in the whole of Asia and will put Yogyakarta on the international scientific map as the origin of many innovations in the field of diagnosis, treatment and follow-up in nasopharyngeal cancer. Although NPC has to be considered as an orphan disease in the Netherlands, we also can capitalize on these innovations.

Training in head and neck surgery is important. The focus of this part of the collaboration will remain concentrated on improvements of knowledge and skills in head and neck surgery and oncology. Since this is a multi-disciplinary effort, many specialties will take part in this educational project. The input of many experts from Indonesia and abroad will result in a higher level of care, which can compete with international standards. There is great interest and enthusiasm among many specialties like head and neck surgeons, medical oncologists, radiologists, radiotherapists, maxillofacial surgeons and pathologists to take part in this collaboration project. This will not only improve the level of head and neck oncology, but will have a positive influence on the health care in Indonesia as a whole. ■

Kwaliteit van Leven: Hoofdzaak of Halszaak?

Symposium NWHHT/PWHHT

30 november 2007 te Utrecht

PROGRAMMA NWHHT/ PWHHT

De invloed van radiotherapie-geïnduceerde toxiciteit op algemene dimensies van kwaliteit van leven

J.A. Langendijk, Universitair Medisch Centrum Groningen.

P.A. Doornaert, D. Rietveld, B.J. Slotman, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

C.R. Leemans, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Inleiding

Radiotherapie is een belangrijke modaliteit in de behandeling van hoofd-halstumoren. De resultaten van gerandomiseerde studies laten zien dat intensivering van de behandeling in de vorm van concomitante chemotherapie, geaccelereerde en/of gehyperfractioneerde radiotherapie leidt tot een significante verbetering van de locoregionale tumorcontrole en overleving. Deze intensivering leidt echter ook tot meer morbiditeit, zoals slikklachten als gevolg van mucositis. In de radiotherapie heeft men zich het afgelopen decennium vooral gericht op preventie van xerostomia, aangezien dit de meest frequent voorkomende bijwerking van radiotherapie is, die de kwaliteit van leven van patiënten negatief beïnvloedt. De vraag is echter of deze complicaties ook de meest belangrijke bijwerkingen zijn in relatie tot kwaliteit van leven. Het doel van deze studie was om de invloed van late radiotherapie-geïnduceerde neveneffecten op de algemene dimensies van kwaliteit van leven te onderzoeken.

Materiaal and methoden

Voor deze prospectieve studie werden in totaal 425 patiënten ingesloten, die waren behandeld met primaire of postoperatieve (chemo)radiatie. Alle

patiënten dienden vrij te zijn van tumor. Alle patiënten waren ingesloten in een geStandardized Follow up Programma (SFP), waarin acute en late toxiciteit, alsmede kwaliteit van leven prospectief worden gemeten. Voor het scoren van acute en late toxiciteit werd het RTOG *Acute and Late Radiation Oncology Morbidity Scoring System* gebruikt en de bepaling hiervan vindt elk half jaar plaats. Voor het meten van kwaliteit van leven werd gebruik gemaakt van de EORTC QLQ-C30. De invloed van in totaal 6 verschillende morbiditeitschalen op kwaliteit van leven werd onderzocht d.m.v. een multivariate analysis of variance. De onderzochte schalen waren xerostomie (RTOG-XER), slikdisfunctie (RTOG-SLIK), subcutane fibrose (RTOG-FIB), huidreacties (RTOG-HUID), larynx reacties (RTOG-LAR) en mucosale reacties (RTOG-MUC).

Resultaten

In de univariate analyse werd een significante invloed gevonden op kwaliteit van leven van RTOG-XER, RTOG-MUC, RTOG-SLIK, RTOG-FIB, leeftijd, primaire lokalisatie van de tumor en behandelmodaliteit. In de multivariate analyse bleken alleen RTOG-XER en RTOG-SLIK de kwaliteit van leven te beïnvloeden, waarbij na 6 maanden de

grootste impact werd gevonden door RTOG-SLIK. Bij verdere analyse bleek dat in de eerste 12-18 maanden na behandeling, RTOG-SLIK een zeer sterke invloed had op de algemene kwaliteit van leven dimensies, die veel meer uitgesproken was dan voor RTOG-XER. Na 18 maanden was de invloed van RTOG-SLIK ongeveer gelijk aan die van RTOG-XER.

Conclusie

De algemene dimensies van kwaliteit van leven na curatieve radiotherapie in verband met een hoofd-halstumor wordt vooral bepaald door RTOG-SLIK en RTOG-XER. Met name in de eerste 18 maanden na het einde van de behandeling is de invloed van RTOG-SLIK veel groter dan die van RTOG-XER. Dit betekent dat preventie van slikklachten na radiotherapie, b.v. door gebruik te maken van nieuwe radiotherapietechnieken, een klinisch relevant voordeel kan opleveren. ■

Kwaliteit van leven bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied

A. de Graeff, internist-oncoloog, UMC Utrecht

Kwaliteit van leven kan op verschillende manieren worden gedefinieerd: de subjectieve ervaring van het leven als geheel
de subjectieve ervaring van de lichamelijke, psychische en sociale toestand van een individu
de beoordeling van en tevredenheid over het huidige niveau van functioneren van een individu in relatie tot de haalbare of ideale situatie
Ziektegerelateerde kwaliteit van leven wordt eerste instantie bepaald door ziekte en behandeling, maar in hoge mate beïnvloed door kenmerken van de persoon en van de omgeving. Kwaliteit van leven is een subjectieve ervaring, die in hoge mate wordt beïnvloed door 'interne' normen en waarden. Deze normen en waarden kunnen in de loop van de tijd veranderen ('response shift'). Dit kan worden opgevat als een (zinvolle) adaptatie aan een veranderde situatie.
In de voordracht zal worden ingegaan

op de kwaliteit van leven van 110 patiënten, behandeld voor plaveiselcelcarcinomen van mondholte, farynx of larynx, die vijf jaar na de start van de behandeling nog in leven waren. Kwaliteit van leven werd gemeten door middel van vragenlijsten (EORTC Core Questionnaire, EORTC Head and Neck Module) en de Center for Epidemiological Studies-Depression Scale) bij de start van de behandeling en na 6, 12, 24, 26, 48 en 60 maanden. Na behandeling werd als gevolg van de behandeling een deels tijdelijke, deels blijvende verslechtering gezien van een aantal aspecten van kwaliteit van leven. Ten aanzien van tumorgerelateerde klachten trad echter verbetering op. Na vijf jaar waren fysiek functioneren, vermoeidheid, dyspnoe en klachten op gebied van eten, speeksel en seksualiteit significant slechter dan bij aanvang van de behandeling. De scores voor slapeloosheid, pijn, spreken, emotioneel functioneren waren echter signifi-

cant beter dan bij aanvang van de behandeling. Ook de scores voor globale kwaliteit van leven en depressie waren significant beter na 5 jaar. Het is aannemelijk dat response shift hier een belangrijke rol bij speelt. Depressie bij aanvang van de behandeling was een belangrijke voorspeller voor kwaliteit van leven. Patiënten met veel depressieve klachten bij aanvang gaven na behandeling meer lichamelijke en psychische klachten aan alsmede een slechtere globale kwaliteit van leven. De Karnofsky Performance Status bij aanvang voorspelde vooral voor fysiek functioneren, rol- en sociaal functioneren en globale kwaliteit van leven. Lokalisatie van de tumor, behandeling en stadium voorspelden vooral voor klachten in het hoofd-halsgebied (pijn, spreken, slikken, eten en smaak/reuk). Leeftijd en geslacht hadden weinig invloed op de kwaliteit van leven na behandeling. ■

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten na primaire chirurgie

*I. M. Verdonck-de Leeuw
VU Medisch Centrum, afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde / Hoofd-halschirurgie*

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 2500 mensen de diagnose hoofd-halskanker gesteld. Naast klachten zoals pijn, vermoeidheid en psychische distress worden deze patiënten ook vaak geconfronteerd met veranderingen in het uiterlijk (gezicht en hals) en stem-, spraak- en slikproblemen. De afgelopen 10 jaar hebben zich belangrijke verbeteringen voorgedaan in behandelingsmogelijkheden. Bij patiënten met een klein larynxcarcinoom bijvoorbeeld blijkt laserchirurgie een goede optie naast radiotherapie. Bij patiënten met een grotere tumor in de mond- of keel-

holte is chirurgische reconstructie mogelijk geworden wat tot een substantiële verbetering heeft geleid wat betreft spraak- en slikfunctie. Desalniettemin kunnen de functionele beperkingen toch tot communicatieproblemen leiden en een vermindering van de sociale contacten: "een praatje maken" doe je zo snel niet meer als je merkt dat je slecht verstaanbaar bent en ook een kopje koffie drinken of een biertje nemen is niet altijd vanzelfsprekend meer. Op de afdeling KNO van het VUmc lopen verschillende projecten naar deze

functionele beperkingen in relatie tot psychisch welbevinden en kwaliteit van leven. Het hoofddoel is om de mogelijkheden voor diagnose, behandeling, revalidatie en psychosociale zorg te verbeteren. Daarbij is het ook van belang de onderzoeksmethoden op het gebied van functionele en psychosociale problematiek te verbeteren. In de presentatie zal een overzicht gegeven worden van nieuwe onderzoeksmethoden en hoe functionele spraak- en slikproblemen, psychische distress en kwaliteit van leven aan elkaar gerelateerd zijn. ■

*C. van Herpen, internist-oncoloog,
UMC St Radboud*

Kwaliteit van leven na chemo-radiotherapie

In toenemende mate worden patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, die zich met een stadium III of IV presenteren, behandeld met chemoradiotherapie. Het gebruik van chemoradiotherapie geeft een verbetering van zowel de locoregionale controle als de overleving ten opzichte van radiotherapie alleen, maar is geassocieerd met een toename van de toxiciteit.

Chemoradiotherapie geeft enerzijds acute bijwerkingen tijdens de behandeling. Anderzijds beïnvloeden vooral de

late bijwerkingen na de behandeling de kwaliteit van leven negatief. Tot deze laatste behoren de xerostomie, smaakveranderingen, dysphagie, de onmogelijkheid om normaal te eten en praten, en pijn.

Kwaliteit van leven omvat het geheel van de lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van een ziekte en/of behandeling zoals die door de patiënt zelf worden ervaren. Kwaliteit van leven wordt met behulp van gevalideerde generieke (bv de EORTC QLQ-C30) en/of ziektespecifieke (bv de EORTC

QLQ-H&N35) vragenlijsten gemeten. Momenteel zijn slechts een zeer beperkt aantal studies verricht, die de kwaliteit van leven van patiënten na chemoradiotherapie hebben gemeten. In de nabije toekomst is meer onderzoek naar de late gevolgen op de kwaliteit van leven nodig. Daarnaast dient het belangrijkste doel van het onderzoek naar nieuwe behandelingen van het hoofd-halscarcinoom een parallelle toename van overleving en toename in de kwaliteit van leven te zijn. ■

C. Terhaard, radiotherapeut UMC Utrecht

Vermindering van xerostomie en disurgie na radiotherapie

Onderzoek naar kwaliteit van leven na radiotherapie voor een hoofd-halstumor heeft zich in het verleden met name gericht op vermindering van xerostomie klachten.

Bij kwaliteit van leven na behandeling van een hoofd-halstumor dient bovenaan te staan, het streven naar een zo hoog mogelijke locoregionale controle. De slechtste kwaliteit van leven wordt bereikt bij die patiënt met een loco regionaal recidief.

Bij het streven de kwaliteit van leven na radiotherapie van een hoofd-halstumor zo hoog mogelijk te houden, dient dus geen compromis te worden gesloten met de kans op curatie.

In Nederland heeft uitgebreid onderzoek plaatsgevonden naar droge mond na radiotherapie. In met name Utrecht en Groningen heeft veel onderzoek

plaatsgevonden naar de correlatie van de dosis op de parotiden en de kans op een droge mond. Dit vindt plaats met zowel directe metingen van de speekselproductie van de patiënt en indirect via vragen naar kwaliteit van leven.

In het VUmc is het onderzoek naar xerostomie met name gericht op de kwaliteit van leven vragenlijst. Na een conventionele bestraling werd een duidelijke relatie gezien tussen de dosis op de oorspeekselklier en de kans op een droge mond. Zo werd gevonden dat bij een dosis lager dan 25Gy de kans op een droge mond zeer klein is. Boven de 40-45 Gy zeer hoog is en daar tussenin tussen 6 weken en 1 jaar, tot zelfs 5 jaar na de bestraling verbetering van de functie mogelijk is. Door verbeterde bestralingstechnieken

als intensiteit gemodelleerde radiotherapie (IMRT) is het mogelijk om de dosis in de oorspeekselklieren duidelijk te verminderen, zonder daarbij de dosis in de tumor te verlagen. Deze verlaging van de dosis heeft geleid tot objectief betere speekselproductie. Echter dit vertaalt zich niet altijd in een duidelijk verminderd klachtenpatroon. De gebruikelijke vragenlijsten zoals die van de EORTC hebben maar twee items voor droge mond, en wel droge mond en taai slijm. Een meer gespecificeerde vragenlijst waarbij ook onderscheid wordt gemaakt in droge mond, droge keel 's nachts dan wel overdag, blijkt wel te correleren met de verbeterde speekselvloed. Het wordt steeds duidelijker dat ook de submandibulaire speekselklieren van belang zijn voor het gevoel van een >

- > droge mond. Sparing van een van deze twee klieren lijkt mogelijk met zeer geavanceerde radiotherapietechniek. Dit is onderwerp voor toekomstige studies.

Naast de droge mond spelen ook slikklachten na radiotherapie een belangrijke rol. De kans op slikklachten is duidelijk verhoogd wanneer de radiotherapie wordt gecombineerd met chemotherapie, bij oudere patiënten, afhankelijk van de localisatie van de tumor, en afhankelijk van de dosis die wordt gegeven op de slikspieren.

Er is ook een sterke correlatie tussen slikklachten en droge mond. Wil men in de toekomst de dosis op de slikspieren kunnen verlagen, dan moeten deze voor de bestraling worden ingetekend als risico-organen. Daarvoor is het van

groot belang te weten welke structuren de belangrijkste rol spelen. Hiernaar wordt veel onderzoek gedaan. Sparing van (een deel van deze slikspieren) vereist ook geavanceerde radiotherapietechnieken.

Gezien de relatieve zeldzaamheid van hoofd-halstumoren en de toegenomen toxiciteit door de combinatie chemoradiotherapie is centralisatie van de behandeling van deze tumoren een vereiste.

Behandeling van chronische slikklachten bevindt zich op een duidelijk raakvlak tussen de NWHHT en de PWHHT. Onderzoek naar slikstoornissen zowel oorzakelijk, preventief en therapeutisch zou als een gecombineerde actie van het NWHHT en PWHHT worden overwogen. ■



*A.M. de Bruine, voorzitter NSvG.
namens Patiëntenvereniging NSvG en Stichting
Klankbord*

Kwaliteit van leven gezien vanuit de patiënt

Inleiding

NSvG en Klankbord werken samen aan kwaliteit van leven.

De Patiëntenvereniging NSvG stelt zich ten doel het ondersteunen en begeleiden van mensen bij wie het strottenhoofd operatief is verwijderd. Verwijdering van het strottenhoofd heeft verstrekende gevolgen zoals het spreken met een andere geluidsbron, een veranderd lichaamsbeeld en soms ook het verlies van reuk.

De patiënt moet leren omgaan met zijn anders klinkende stemgeluid, het veranderde lichaamsbeeld en diverse ongemakken als slijmvorming. De psychosociale gevolgen zijn dikwijls groot voor deze groep patiënten.

De Stichting Klankbord biedt ondersteuning aan patiënten met hoofd-halskanker, behalve de mensen met strottenhoofdkanker. Klankbord richt zich zowel op de patiënt (lotgenoten) als op de naasten (deelgenoten).

Zowel bij de NSvG als bij Klankbord ondersteunen patiënten en naaste familie elkaar bij praktische en/of emotionele vragen en problemen.

Hoofd- en halskanker

Kanker betekent lang niet altijd het einde. KWF Kankerbestrijding voerde in 2003 een campagne waarbij een komma het symbool werd van de strijd tegen kanker: want er blijft in veel gevallen nog een leven na kanker. De buitenwereld realiseert zich echter dikwijls onvoldoende dat er achter die komma vaak een stippellijn met een vraagteken staat. Hoe ga je als patiënt verder met je leven? Niets is meer vanzelfsprekend. De eerste vraag is: overleef ik mijn tumor? De tweede vraag: als ik mijn tumor overleef hoe ziet mijn leven er dan uit? Overleven en de kwaliteit van leven zijn beide belangrijk.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven bestaat uit relatief goed meetbare of waarneembare aspecten maar tegelijk ook uit persoonlijke ervaringen. Objectieve, dikwijls meetbare, aspecten maken helder, welke beperkingen een patiënt heeft als gevolg van een behandeling in het hoofd-halsgebied. De persoonlijke ervaring zegt vooral iets over wat de patiënt daar zelf van vindt. Anders gezegd: hoe deze de beperking ervaart.

Het gaat er niet alleen om of iemand nog kan spreken na een laryngectomie, maar ook over hoe de patiënt zijn nieuwe stemgeluid ervaart. En ook niet dat men nog kan eten, maar meer of de patiënt tevreden is over de manier waarop dat uiteindelijk lukt.

Kwaliteit van leven wordt door patiënten en hun naasten dikwijls heel verschillend ervaren. Bij de keuze van de behandeling zal ruime aandacht moeten zijn voor de beste behandeling in combinatie met een zo goed mogelijke kwaliteit van leven. Die combinatie kan voor iedere patiënt anders zijn. Overleg met de patiënt en zijn naasten voorafgaand aan de behandeling zal moeten leiden tot maatwerk.

Winst

Als medische kennis en ervaringsdeskundigheid samenwerken, is winst te behalen.

Anders gezegd: (para)medici en patiëntenorganisaties zijn aan de patiënt verplicht om samen te werken. Op die manier kan de patiënt na de behandeling optimaal begeleid worden naar een nieuw leven. ■

PRESENTATIE ABSTRACTS NWHHT

Verzameling van gegevens over kwaliteit van leven bij hoofd-halskankerpatiënten op een 'touch screen' computerondersteunde wijze

R. de Bree, A.L. Keizer, I.M. Verdonck-de Leeuw,
A. Houffelaar & C.R. Leemans
VU Medisch Centrum, Amsterdam

Doel

Onderzoek naar de uitvoerbaarheid van 'touch screen' computerondersteunde gegevensverzameling over kwaliteit van leven bij hoofd-halskankerpatiënten.

Methode en Materiaal

Vanaf mei 2006 werden 72 nieuwe hoofd-halskankerpatiënten gevraagd om de EORTC kwaliteit van leven kernvragenlijst QLQ-C30, de EORTC hoofd-halsmodule QLQ-H&N35 en de angst en depressie vragenlijst Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in te vullen op een 'touch screen' computerbeeldscherm bij hun eerste bezoek en tijdens controlebezoeken. Een apart computerscherm wordt gebruikt voor elke vraag. De patiënt drukt op het scherm om het antwoord

te selecteren. Na het beantwoorden van een vraag, volgt automatisch een nieuw scherm met de volgende vraag. De antwoorden worden automatisch opgeslagen in een database. De resultaten van de EORTC subschalen en de totale HADS score van opeenvolgende bezoeken worden grafisch weergegeven en zijn beschikbaar voor de behandelend arts.

Resultaten

Alle patiënten vullen de vragenlijsten succesvol in. De tijd die een patiënt nodig had om de 3 vragenlijsten in te vullen was gemiddeld 8 minuten.

Conclusie

'Touch screen' computerondersteunde gegevensverzameling over kwaliteit van leven bij hoofd-halskankerpatiënten is

uitvoerbaar en kan gebruikt worden voor wetenschappelijke en klinische documentatie. ■

Ch. van Linden van den Heuvel,
G. van der Laan en M. Verkerk
UMC Groningen

"Is het me dit waard?"

Doel

Integratie van de vraag: "Is al het technisch haalbare ook het best voor deze patiënt?" in de besluitvormingsprocedure van oncologische behandelteams.

Methode en Materiaal

Videoverslag van interviews met de nabestaande van een patiënt die koos voor een omstreden behandeling en kort daarna overleed, en van een patiënt in een lopend behandeltraject met communicatieproblemen over de behandeling. Resultaat van de workshop "Between good life and good death" tijdens internationaal congres - Maxillofacial Rehabilitation: Do new technologies improve quality of life?, Groningen, februari 2007 - op basis van dit materiaal.

Resultaten

Inzicht in overwegingen van zowel patiënt als behandelteam, zoals die bij het verloop van de behandeling aan de orde zijn geweest. Een uitgangspunt voor een project waarin dit soort vragen binnen oncologische teams tot gestructureerd onderdeel van de behandelwijze kan worden gemaakt.

Conclusie

Binnen het besluitvormingsproces rond oncologische therapie wordt een spanningsveld opgewekt door enerzijds het gevoelde belang van een zorgvuldige afweging van de vraag "Is het me dit waard?", en anderzijds een bijna instinctief "ervoor te willen gaan". Het is van belang je als behandelteam de vraag te stellen of het technisch moge-

lijke ook voor deze patiënt wenselijk is. Het aloude leren tegen je verlies te kunnen lijkt een eigenschap die een optimaal verlopend behandeltraject binnen de oncologie ten dienste staat

Aanbeveling

Focus-bijeenkomsten gericht op het krijgen van inzicht in de vele paradoxale momenten binnen het besluitvormingsproces van een oncologische behandeling. ■

M. Oosterom, J.R.J. de Leeuw, R. Koole,
G.J. Hordijk en W.J.G. Ros
UMC Utrecht

Het effect van uitgebreide counseling uitgevoerd door een gespecialiseerde verpleegkundige op depressieve symptomen en kwaliteit van leven: een gerandomiseerde studie bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied

Doel

Het evalueren van het effect van uitgebreide counseling door een gespecialiseerde verpleegkundige op het optreden van depressieve symptomen bij patiënten behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom van mond, keel of strottenhoofd.

Methode

Patiënten worden gerandomiseerd in een controlegroep of een interventiegroep. De controlegroep ontvangt de gebruikelijke medische zorg. Patiënten in de interventiegroep krijgen in het eerste jaar ook de gebruikelijke medische zorg en worden gecounseld door een verpleegkundige.

De verpleegkundige counseling bestaat uit vijf gesprekken, waarin systematisch

met de patiënt wordt nagegaan op welke terreinen de patiënt problemen ervaart (fysieke klachten, vermoeidheid, psychische klachten, partnerrelatie en intimiteit, functioneren in werk, gezin en vrije tijd, sociale relaties, angst voor terugkeer van de ziekte) en worden adviezen gegeven om daarmee om te gaan.

Na een jaar ontvangen deze patiënten dezelfde zorg als de controlegroep.

Materialen

Voor de dataverzameling worden vragenlijsten (CES-D, EORTC-QLQ) afgenomen. Naast een pretreatment meting worden zes metingen verricht op 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden na de behandeling.

De primaire uitkomstmaat is depres-

sieve symptomatologie. Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven, onzekerheid en angst voor recidieven.

Voorlopige resultaten

De eerste resultaten laten zien dat patiënten met veel klachten beter scoren op kwaliteit van leven. ■

C.D.L. van Gogh, B. Boon-Kamma,
I.M. Verdonck-de Leeuw, A.J. Greven,
J.A. Langendijk, H.F. Mahieu
KNO-heelkunde/hoofd-halschirurgie en
radiotherapie, Amsterdam – VU MC

Logopedische behandeling bij patiënten met stemproblemen na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom

Doel

Evaluatie van de effectiviteit van logopedische behandeling van patiënten met stemproblemen na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom.

Methode en Materiaal

In deze prospectieve studie werden patiënten geselecteerd op basis van een screeningsvragenlijst met betrekking tot stemproblemen (Richtlijn Larynxcarcinoom van het CBO). Patiënten met stemproblemen werd gevraagd deel te nemen aan de studie, waarbij in gerandomiseerde volgorde de helft van de patiënten werd doorverwezen naar logopedie; de andere helft diende als controlegroep. Alle patiënten werden 2x geëvalueerd: vóór en na

logopedie of na drie maanden (controlegroep). Het stemonderzoek bestond uit akoestische analyse, fonetografie en de Voice Handicap Index (VHI).

Resultaten

177 Patiënten vulden de vragenlijst in: 44% van de patiënten na radiotherapie gaven aan stemproblemen te hebben versus 29% van de patiënten na laserchirurgie. Van deze patiënten met stemproblemen was 41% bereid deel te nemen aan de studie naar de effectiviteit van logopedische behandeling. Na logopedie werd een significante verbetering aangetoond op de VHI en Noise to Harmonics Ratio (NHR).

Conclusies

Stemproblemen na behandeling van een klein glottisch larynxcarcinoom

komen frequent voor. Logopedische behandeling is zinvol: stemverbetering werd zowel door patiënten zelf ervaren als objectief gemeten. ■

Quality of life measurements of xerostomia after radiotherapy: comparing objective parotid flow measurements with subjective questionnaires

T. Dijkema, P.M. Braam, C.P.J. Raaijmakers,
J.M. Roesink, C.H.J. Terhaard
Department of Radiation Oncology, UMC Utrecht

Introduction

Post-radiotherapy (RT) parotid flow ratio strongly correlates with mean parotid gland dose, with recovery over time. However, the correlation with subjective findings is (yet) unclear. IMRT results in decreased mean parotid gland dose and improved parotid flow compared to conventional radiotherapy. Improvement in quality of life (QoL) with IMRT is also less clear. The EORTC QLQ-H&N35 questionnaire contains two single items for xerostomia (dry mouth and sticky saliva). We studied the value of a more detailed questionnaire.

Materials and methods

Sixty-six patients treated with IMRT for oropharyngeal or nasopharyngeal cancer completed the 4 point scale of

the EORTC QLQ-H&N35 questionnaire (Q1) before, six weeks and one year after RT. At the same time points bilateral stimulated parotid flow was measured using Lashley cups, and a xerostomia questionnaire (Q2) with a 5 point scale and 12 items was completed. Complication was defined as a flow rate $\geq 25\%$ of the pre-radiotherapy flow rate. Three subgroups are distinguished: no (A), one (B) or both (C) parotid glands without flow complication.

Results and conclusions

The percentage of patients in group A, B and C was 54 and 29%, 32 and 43%, 14 and 29%, 6 weeks and one year after RT, respectively ($p=0.004$). The Q2 items dry mouth at daytime and night time were significantly ($p=0.02$)

correlated at both time points with the objective flow measurements, the item eating difficulties only at 6 weeks. The Q1 item dry mouth was only weakly correlated with parotid flow at 6 weeks ($p=0.04$).

In conclusion, after IMRT for pharyngeal cancer parotid flow improves over time. The more detailed xerostomia questionnaire correlates better with the objective flow measurements at different time points post-RT compared to the EORTC questionnaire. After sparing both parotid glands using IMRT, a significant number of patients still complains of dry mouth at night. This highlights the role of the submandibular gland in the perception of xerostomia in these patients. ■

Akoestisch-fonetische analyses van spraakwaliteit van patiënten behandeld voor een tumor in de mondholte of orofarynx

M. de Bruijn, I.M. Verdonck-de Leeuw, L.Y. Cao,
L. ten Bosch, P.A. Borggreven, R.N.P.M. Rinkel,
C.R. Leemans
VU Medisch Centrum, Amsterdam /
RU Nijmegen

Doel

Objectivering van spraakwaliteit van patiënten met een mondholte- orofarynxcarcinoom met akoestisch-fonetische analyses.

Patiënten en Methode

Van 51 patiënten werden 6 maanden na behandeling voor een mondholte- of orofarynxcarcinoom en van 18 controlesprekers spraakopnames van lopende spraak geanalyseerd. Akoestische analyses betroffen formantmetingen van de klinkers aa, ie en oe (de uitersten van de klinkerdriehoek) waarmee de klinkerruimte werd vastgesteld. Klinkers werden gelabeld, gesegmenteerd en geanalyseerd door middel van

een script in het spraakverwerkingsprogramma PRAAT. Verschillen tussen patiënten en controles werden getoetst evenals de invloed van tumorgrootte en locatie binnen de patiënten groep. Resultaten van akoestische analyses werden vergeleken met beoordelingen door luisteraars betreffende verstaanbaarheid.

Resultaten

Patiënten bleken een kleinere klinkerruimte te hebben vergeleken met controles, waarbij vooral de formantwaarden van de ie meer richting het centrum van de klinkerdriehoek lagen. Tumorgrootte en locatie bleken hierbij van invloed. De beperktere formantdis-

persie bleek gerelateerd aan verstaanbaarheid.

Conclusie

Spraakwaliteit na behandeling voor een tumor in de mondholte of orofarynx zoals subjectief door luisteraars beoordeeld en gescoord door patiënten middels vragenlijsten (proefschrift Borggreven, 2005), kan ook akoestisch-fonetisch worden gemeten in het spraaksignaal. De beperktere formantdispersie zoals vastgesteld in deze studie heeft een negatieve invloed op de verstaanbaarheid. ■

J.A. Langendijk, University Medical Center Groningen, Amsterdam
P.A. Doornaert, D.H.F. Rietveld, B.J. Slotman,
C.R. Leemans, VU University Medical Center, Amsterdam

The mean radiation dose in pharyngeal structures is a strong predictor of acute and persistent swallowing dysfunction and quality of life in head and neck radiotherapy

Background

Swallowing dysfunction after radiotherapy RT or chemoradiation (CHRT) has a strong negative impact on health-related quality of life (HR-QoL). The purpose of this study was to assess if the radiation dose distribution in anatomical structures involved in swallowing (SWALLSTRUCT) could predict swallowing outcome after (CH)RT.

Material and methods

A prospective study was performed including 81 patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with curative (CH)RT. In all patients acute and late radiation-induced morbidity (RTOG Acute and Late Morbidity Scoring System) and HR-QoL (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35) was scored. Toxicity and HR-QoL were assessed at baseline, weekly during (CH)RT and every 6th month up to 24 months after completion of radiotherapy. The primary endpoint was grade 2 or higher RTOG

swallowing dysfunction at 6 months (SWAL6M). the SWALLSTRUCTs included the parotid and submandibular glands, the oral cavity the pharyngeal wall structure (PWS), the larynx and the esophagus. The PWS was composed by delineating the pharyngeal lumen + 1 cm margin and included the mucosa and pharyngeal constrictor muscles. Optimal thresholds for continuous variables were assessed with ROC-curve analysis.

Results

For all patients, the rate of SWAL6M was 17%. In the univariate logistic regression analysis, chemotherapy, the parotid gland V25, the mean oral cavity dose, and the mean dose in the PWS significantly predicted SWAL6M. In the multivariate analysis, the mean dose in the PWS was the only significant predictor of SWAL6M (Odds ratio: 1.14 per Gy (95%-ci: 1.06-1.24), with a steep dose-response beyond 45 Gy (Figure). The ROC-curve analysis revealed

that a mean dose of 45 Gy was the most optimal threshold to predict SWAL6M, with a positive predictive value of 37% and a negative predictive value (NPV) of 98%. Moreover, acute swallowing problems during (CH)RT, swallowing dysfunction at 12, 18 and 24 months and patient-rated swallowing complaints assessed with the EORTC QLQ-H&N35 were also predicted by the mean PWS dose, as well as other head and neck symptoms and HR-QoL dimensions, including head and neck pain, social functioning, social eating and global quality of life.

Conclusion

The mean dose in the PWS is a strong predictor of swallowing dysfunction after curative (CH)RT for HNSCC and also predict other HR-QoL dimensions. A mean threshold PWS dose of 45 Gy has a strong NPV and could thus be used as dose constraint for IMRT planning procedures. ■

Slik- en spraakklachten na chemo-radiatie behandeling voor een hoofd-hals carcinoom

R.N.P.M. Rinkel, I.M. Verdonck-de Leeuw,
J. Buter, P. Doornaert, C.R. Leemans
VU Medisch Centrum, Amsterdam

Doel

Bepaling van de prevalentie van zelf-gerapporteerde spraak- en slikklachten na behandeling voor een hoofd-hals-carcinoom met behulp van eerder gerapporteerde gevalideerde vragenlijsten betreffende slik- en spraakklachten.

Materiaal en methode

Inclusiecriteria: patiënten die sinds 2001 middels chemoradiatietherapie zijn behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied en die minimaal 6 maanden follow-up

hebben sinds de start van de behandeling. Geëxcludeerd werden patiënten met een recidief of metastase en diegenen die de Nederlandse taal niet machtig waren. Gevraagd werd de Speech Handicap Index (SHI) en de Nederlandse Swallowing Quality of Life (SWAL-QoL-NL) vragenlijsten in te vullen.

Resultaten

Door 52 patiënten werd de SWAL-QoL-NL ingevuld (response rate 85%). De SHI werd door 79% geretourneerd. De mediane follow-up duur bedroeg 21

maanden. Zestig procent van de patiënten had een afwijkende SHI (totaalscore 6 of hoger), 90% van de patiënten had een afwijkende totaalscore voor de SWAL-QoL-NL (totaalscore 15 of hoger). De totaalscores voor SHI of SWAL-QoL-NL bleken verhoogd ongeacht de duur van follow-up.

Conclusie

Slikklachten komen vaker voor dan spraakklachten na chemoradiatie voor een hoofd-halscarcinoom. Zowel slik- als spraakklachten zijn blijvend van aard. ■

Oral Function after Oncological Intervention, Reconstruction, and Rehabilitation

C.M. Speksnijder
Zorgeneid Mondziekten, Kaak- en
Aangezichtschirurgie en Bijzondere
Tandheelkunde, UMC Utrecht

Introduction

The incidence of oral cavity cancer is about 5.9 per 100,000 in men and 4.4 per 100,000 in women in The Netherlands in 2005. In 2003, the 5-year survival was about 56% in men and 62% in women for oral cavity cancer.

The objective of this prospective cohort study is to quantify oral function of patients with oral malignancy at different stages of treatment, i.e. before intervention, five weeks after surgical intervention and/or radiation therapy, and a half, one, two and three years after intervention, reconstruction and rehabilitation.

Material and Methods

A cohort of 150 patients with malignancy in the oral cavity will be included. During each session oral function is quantified by measuring: masticatory function, bite force, tongue force, lip force, mouth mobility, tongue mobility, oral sensitivity, saliva production, swallow function, speech, and mobility of neck and shoulders. In this presentation we will give detailed information about the techniques used to measure function. Furthermore, data about quality of life (EORTC), depression (CES-D), and coping-style (CISS) were obtained. Oral function items were analyzed by repeated measures

analyses of variance (ANOVA).

Results

Five weeks after intervention, oral function significantly deteriorated in all cases ($p < 0.05$). Patients treated for tongue and floor of the mouth had the worst oral function compared to the other groups after intervention.

Discussion

Oral function significantly decreased after intervention and partly recovered in the long term. The frequency of problems of oral function is dependent on location. Patients with a tumor in the tongue and/or floor of the mouth had most problems. ■

Hypothalame-hypofysaire schade na radiotherapie voor het neusbijholte-carcinoom

A. Snyers, G.O.R.J. Janssens, A.R. Hermus,
R.P. Takes, A.C. Kapelle, M.T. Twickler, P. Dirix,
J.H.A.M. Kaanders
Afdeling Radiotherapie, UMC St. Radboud,
Nijmegen

Doelstelling

Bepalen van loco-regionale controle, overleving en prognostische factoren bij neusbijholtecarcinomen. Via een multidisciplinaire polikliniek werd de late toxiciteit van overlevende patiënten gescoord. Hierbij was er speciale aandacht voor de hypothalame-hypofysaire functie.

Methode en materialen

Tussen 1986 en 2006 werden 168 patiënten postoperatief bestraald voor een neusbijholtecarcinoom. Eenentwintig van de 32 overlevende patiënten zonder ziekte-activiteit participeerden in een late toxiciteitsanalyse gebruik makend van de LENT-SOMA schaal. Basale bloedafnames werden verricht met aanvullende stimulatietesten bij afwijkingen.

Resultaten

Bij een mediane follow-up van 68 maanden was de actuariële 5-jaars lokale controle (LC), regionale controle en ziekte-specifieke overleving (DSS) respectievelijk 62%, 79% en 42%. Bij univariate analyse waren negatieve prognostische factoren voor LC: lokalisatie (inferieur bij sinus maxillaris; $p = 0.04$) en histologie (inferieur bij plaveiselcelcarcinoom; $p = 0.03$). De DSS was slechter bij initiële lymfekliermetastasering ($p = 0.002$) en bij tumoren gelokaliseerd in de sinus maxillaris ($p = 0.02$). Dertien van de 21 patiënten (62%) hadden bij basale bloedafname uitval van minstens 1 hormonale parameter. Hierbij vertoonden 11 patiënten (52%) een verlaagde insuline groeifactor (IGF-1), hetgeen kan passen bij groeihor-

moondeficiëntie. Er werd afgezien van bevestiging van de diagnose groeihormoondeficiëntie middels stimulatietesten bij 6 patiënten met verdenking op een geïsoleerd groeihormoondeficit omdat groeihormoonsubstitutie controversieel is bij deze patiëntenpopulatie. Na stimulatietesten werd bij 3 patiënten hypofyse insufficiëntie van zowel gonadale, somatotrope, adrenale en thyreotale vastgesteld, terwijl bij 1 patiënt 3 assen gestoord waren.

Conclusie

Bereiken van lokale controle blijft de grootste uitdaging bij neusbijholte-tumoren. Nadere analyse van de hypothalame-hypofysaire as na radiotherapie wordt aanbevolen, teneinde de levenskwaliteit van patiënten te optimaliseren. ■

PRESENTATIES PWHHT

Oedeemproblemen In het hoofd-hals gebied

E. Kuijper-Kuip, LUMC, Leiden

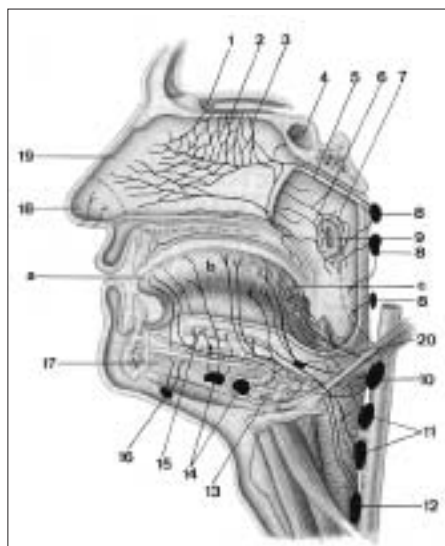
Als huid-oedeemtherapeut word ik in de dagelijkse praktijk zeer vaak geconfronteerd met patiënten met oedeemproblemen in het hoofd-halsgebied. Regelmatig zie ik patiënten direct postoperatief, of in een later stadium in de praktijk op verwijzing van een KNO-arts. KNO-patiënten vormen een speciale groep in de oedeempraktijk. Vooral na commandoresecties kan het lymfoedeem zeer heftig zijn. Behandeling direct postoperatief vraagt om creativiteit omdat een standaard behandeling vaak niet mogelijk is. Na een lymfklierdissectie in de hals zijn normale afloedwegen van het lymfvatsysteem niet meer bruikbaar. De jugularis- en supraclaviculaire lymfknoopketens zijn uitgeschakeld en de alternatieve afloedroute is via de nek en schouders naar de axillaire lymfknoepen.

Problemen bij behandeling postoperatief

Bij een massief postoperatief lymfoedeem is het zinnig om zo snel mogelijk met behandeling te beginnen. De patiënt heeft een 'zwaar' hoofd, ondervindt daardoor bewegingsbeperking en kan last hebben van gehoor- en spraakproblemen. Bovendien geeft het lymfoedeem een enorme verandering in uiterlijk wat belastend is voor de patiënt en zijn of haar naaste omgeving. Ooglid oedeem treedt vooral 's nachts op waardoor de patiënt niet of slecht kan zien.

Ook de wondgenezing kan verstoord raken door het postoperatief lymfoedeem wat risico geeft op wondinfectie en wonddehiscentie. Minder bekend is de lymfostatische encephalopathie doordat ook de afvoer uit de liquorruimte belemmerd is.

Behandeling kan in principe direct postoperatief worden aangevangen, in eerste instantie met het activeren van het afloedgebied. De behandeling wordt echter bemoeilijkt door diverse factoren:



Lymfostatische encephalopathie

Het lymfvatsysteem oefent een zekerheidsventiel functie voor de liquorruimte uit. Bij een mechanische insufficiëntie worden de weke delen van het hoofd en de hals oedemateus, als ook het bindweefsel van de ogen. Door verhoging van de cerebrale eiwit last ontstaan drukverschijnselen in de hersenen, deze hebben als gevolg: coördinatie stoornissen, loopstoornissen, duizeligheid, oorsuizen, hoofdpijn en algehele malaise.

- De patiënt kan niet zitten, doordat het hoofd te zwaar is, de patiënt nog te ziek
- Het wondgebied is uitgebreid, vochtig en kwetsbaar
- Drains en tracheotomie "zitten in de weg"
- Andere lymfklierdissecties van vorige ingrepen bemoeilijken lymfafvoer
- Normale behandelvolgorde vaak niet uitvoerbaar

Problemen bij behandeling in later stadium

In een later stadium kan behandeling noodzakelijk zijn wanneer het oedeem niet uit zichzelf verdwijnt. Het lymfoedeem kan hardnekkig zijn waarbij fibrotisch weefsel kan ontstaan. De littekens kunnen beperkend zijn voor beweging en een barrière vormen voor de vorming van nieuw lymfvat weefsel. Een onverklaarbare verergering van het

lymfoedeem kan een vroeg signaal zijn van metastasen.

Manuele lymfdrainage

Manuele lymfdrainage is als speciale massage voor medische indicaties vanaf de jaren 1965/66 in gebruik. In de jaren daarvoor, vanaf 1936, werd manuele lymfdrainage slechts als cosmetische massage ingezet. Het Deense echtpaar Vodder en de Duitse professor Asdonk ontwikkelden de vier basis grepen en speciale oedeemgrepen die vandaag de dag nog steeds gebruikt worden bij manuele lymfdrainage.

Huidtherapeuten en gespecialiseerde fysiotherapeuten voeren oedeemtherapie uit waarvan de basis ligt volgens het concept van de Duitse Feldbergkliniek, de kliniek die door professor Asdonk is gesticht in de buurt van Freiburg.

De manuele massage grepen worden altijd langzaam, regelmatig en cirkelvormig uitgevoerd met een druk in de richting van het mogelijke afloedgebied.

Doelen van de manuele lymfdrainage zijn:

1. Reductie van het oedeemvolume
2. Lokale pijnvermindering en vergroten van de bewegelijkheid van de gewrichten
3. Verbetering wondgenezing
4. Voorkoming van maligne ontaarding in een chronisch lymfoedeem
5. Algemene ontspanning van de patiënten

Aanvullende maatregelen

Lymftaping

Door gebruikmaking van speciale elastische tape wordt er op de plaats van het tape meer ruimte in het interstitium gecreëerd. Door de drukvermindering wordt afvoer van lymfvocht gerealiseerd naar bijvoorbeeld de axillaire lymfklieren.

Oefeningen

Het is belangrijk om de patiënt zelf ook

actief aan het herstel mee te laten werken.

Speciale bewegingen en gezichtsoefeningen helpen de lymfafvoer te bevorderen.

Leefregels

Goede huidverzorging, voorkomen van wondjes en het niet dragen van knellende kleding zijn een aantal adviezen die aan patiënten worden meegegeven ter voorkoming van wondroos en verergering van het lymfoedeem.

In 2004 is bij het IKW een praktisch boekje uitgegeven dat aan patiënten kan worden meegegeven ■

1. *Leven met lymfoedeem*, IKW Juli 2004

2. *Lehrbuch der Lymphologie*, Föld en Kubik, Gustav Fischer verlag 2005

3. *Lymfoedeem in de praktijk*, SLCNN, Drachten, 2000

4. *Oedeem en oedeemtherapie in de praktijk*, Verdonk Bohn Stafleu van Loghum, 2000



Seksualiteit na de behandeling van hoofdhalshalkanker

J. Zweers-de Groot, UMC Utrecht

Achtergrond

Bij follow-up controles op de polikliniek van de hoofdhalshalk oncologie geven meerdere patiënten aan problemen op het gebied van seksualiteit te ervaren na de behandeling van hoofd-halskanker. Er is over de invloed van de behandeling van hoofd-halskanker op seksualiteit nog weinig bekend. In een inventariserende retrospectieve onderzoek is gekeken naar de mate waarin seksuele disfuncties voorkomen, de last die respondenten ervaren en of er voorspellende factoren zijn.

Methode

Zevenenvijftig patiënten (respons 49%), die 2 tot 4 jaar geleden geopereerd zijn voor hoofd-halskanker, namen deel aan het onderzoek. De respondenten

vulden vragenlijsten in met items over seksualiteit, behoefte aan begeleiding en adviezen, depressie en angst. Respondenten met een ernstige mutilatie zijn vergeleken met respondenten met een matig-lichte mutilatie.

Resultaten

Een mutilerende behandeling van hoofd-halskanker heeft gevolgen voor de tevredenheid over het seksuele leven en het lichaamsbeeld van respondenten. De ernst van de mutilatie blijkt weinig invloed te hebben op het seksueel functioneren van patiënten. Wel geeft een derde van de respondenten, ongeacht de mate van mutilatie, aan seksuele problemen te ervaren als gevolg van de behandeling. Een vijfde van de respondenten geeft

aan hiervan last te hebben. Mogelijke voorspellers van seksuele problemen voor hoofdhalshalk kankerpatiënten na een chirurgische behandeling zijn depressie en leeftijd.

Conclusie

Gelet op het aantal patiënten, dat aangeeft problemen op het gebied van seksualiteit te ervaren, dient hier bewust aandacht voor te zijn in de nazorg patiënten.

Tijdens het symposium wordt ingegaan op seksualiteit na de behandeling van hoofd-halskanker in het kader van kwaliteit van leven. ■

Wie zorgt voor de continuïteit van zorg tijdens en na de radiotherapie?

*H. Lintz-Luidens
Verpleegkundig Specialist Radiotherapie UMCN
St Radboud*

Inleiding

Op de afdeling radiotherapie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud (UMCN St Radboud) worden jaarlijks ruim 200 patiënten bestraald met een maligniteit in het hoofd-halsgebied. Door de hoge dosering straling bij de curatieve groep, gemiddeld 66 Gray en de toenemende combinatie van gelijktijdige radiotherapie en chemotherapie, worden de bijwerkingen zoals slikklachten door bestralingsmucositis, huidreacties en pijn als heftig ervaren.

Methode

In het UMCN St Radboud zijn op de afdeling radiotherapie drie oncologie verpleegkundigen werkzaam die de toenemende complexe zorg voor de hoofd-hals patiënt op zich nemen. De

zorg is zowel gericht op somatisch en psychosociaal vlak en heeft als direct doel de kwaliteit van leven gedurende en na de bestralingsbehandeling te verbeteren. Door middel van een speciaal voor de radiotherapie ontwikkeld verpleegkundig anamnese formulier wordt de problematiek van de patiënt in kaart gebracht. Hierbij is de aandacht vooral gericht op de continuïteit van zorg. De verpleegkundige ziet de patiënt in het begin wekelijks en aan het einde van de bestraling bijna dagelijks. Door de laagdrempeligheid waarmee de verpleegkundige te bereiken is, worden de problemen reeds in een vroeg stadium gesignaleerd. De korte lijnen met de radiotherapeut maken het mogelijk hier snel op te

reageren. Veel waarde wordt gehecht aan het afstemmen van zorg door de verschillende disciplines zoals diëtetiek, mondhygiëne, logopedie en fysiotherapie. Tevens staat de verpleegkundige na de bestralingsbehandeling, wanneer de bijwerkingen het hevigst zijn standby en wordt de verpleegkundige zorg voortgezet in een verpleegkundig spreekuur.

Conclusie

Een verpleegkundige presentatie waaruit zal blijken dat verpleegkundige zorg binnen een afdeling radiotherapie geen overbodige luxe is en zeker kan bijdragen tot een betere kwaliteit van leven gedurende de intensieve periode van de hoofd-hals bestraling en de directe periode daarna. ■

Morbiditeit na halskliedissectie bij de hoofd-hals oncologische patiënt

*Dr. C. Paul van Wilgen,
Fysiotherapeut/Gezondheidspsycholoog
UMCG/Hanzehogeschool Groningen*

Kwaliteit van leven is een (breed) begrip dat ook bij patiënten met hoofd-hals tumoren veel wordt beschreven. Vooral na het acute stadium, na behandeling, zal kwaliteit van leven steeds meer een rol gaan spelen.

Wat is nou eigenlijk kwaliteit van leven of gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven?

De mate van kwaliteit van leven ervaren door patiënten is per definitie individueel bepaald maar in groepen zijn een aantal aspecten van belang gebleken zoals biomedische (voorspellende) factoren (stadium en plaats van de kanker) morbiditeit die optreedt (gevolgen van de behandeling zoals droge mond, pijn, slechte spraak, functieverlies, depressie, angst) en sociale

factoren (werk, sociale steun). Ook fysiotherapeutisch belangrijke uitkomstmaten als functiebeperkingen, somatische beperkingen en pijn hebben een relatie met kwaliteit van leven. De vraag is uiteraard welke aspecten van kwaliteit van leven zijn voor een fysiotherapeut van belang en hoe kan de fysiotherapeut deze eventueel beïnvloeden?

Kwaliteit van leven is een wetenschappelijk construct gemeten middels vragenlijsten. Hoe moet dit construct worden ingevoerd in de dagelijkse (para)medische praktijk? Hoe moeten hulpverleners hier mee omgaan, hoe bepalen we als hulpverlener dat we de kwaliteit van leven van de patiënt vooruit helpen? Wanneer is een patiënt

toe aan een behandeling en welke aspecten van kwaliteit van leven verdienen prioriteit. Om deze inschatting te maken is een integrale benadering maar bovenal integrale visie nodig, het liefst in een multidisciplinaire setting.

In de voordracht zal nader worden ingegaan op deze vragen. ■

- 1.-C.P. van Wilgen van CP, Dijkstra PU, Laan van der BFAM, Plukker JTh, Roodenburg JLN. Shoulder and neck morbidity in quality of life after surgery for head and neck cancer. *Head Neck* 2004;26:839-44.
- 2.-Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life in head and neck cancer: a review of the current state of science. *Crit rev Oncol Hematol* 2007;62:251-67.

De invloed van (onder)voeding op de kwaliteit van leven

H. Jager-Wittenaar, UMC Groningen

Ondervoeding, of een slechte voedingstoestand, wordt omschreven als een voedingstoestand waarbij een tekort aan energie, eiwitten en andere voedingsstoffen ten gevolge van ziekte leidt tot meetbare nadelige effecten op lichaamssamenstelling, lichamelijk functioneren en klinische resultaten. Op moment van diagnose heeft bijna 1 op de 5 patiënten met hoofd-halskanker ernstig gewichtsverlies¹, één van de belangrijkste indicatoren voor ondervoeding.

Ondervoeding heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van hoofd-halskankerpatiënten. Een cross-sectioneel onderzoek² bij 92 patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom heeft aangetoond dat ondervoede patiënten een significant lagere kwaliteit van leven hadden dan niet-ondervoede patiënten en scoorden significant slechter op fysiek functioneren en rolfunctioneren.

Ondervoeding bij hoofd-halskanker heeft verschillende oorzaken. Een daarvan is het cachexiesyndroom, een syndroom van metabole veranderingen, leidend tot progressief en ongewenst gewichtsverlies door afbraak van vet- en spierweefsel. Cachexie gaat gepaard met complexe veranderingen in het metabolisme van eiwitten, vetten en koolhydraten.

Het cachexiesyndroom kent 2 fasen, de preklinische en klinische fase. In de preklinische fase zijn de metabole veranderingen in het lichaam wel al in gang gezet, maar zijn de effecten daarvan nog niet zichtbaar. In de klinische fase zijn de effecten wel zichtbaar, in de vorm van sarcopenie, anemie, verminderde immuunfunctie, emotionele vermoeidheid en lichamelijke vermoeidheid. Naast cachexie zorgen slikklachten, kauwproblemen, hinderlijk slijm en problemen met de smaak en/of reuk ten gevolge van de tumorlokalisatie, of als bijwerking van de behandeling, voor problemen met de voedsel- en vochtinname en zijn risicofactoren voor ondervoeding.

Voedingsinterventie, met als doel het handhaven van de voedingstoestand en de kwaliteit van leven, kan bestaan uit: 'gewone' energie- / eiwitrijke voeding, aanvullende / volledige drinkvoeding en aanvullende / volledige sondevoeding. In een onderzoekssetting is het mogelijk om de voedingstoestand en de kwaliteit van leven van radiotherapiepatiënten te handhaven c.q. te verbeteren door middel van intensieve dieetbegeleiding, zonder gebruik van drinkvoeding of sondevoeding. In de praktijk zijn ernstig gewichtsverlies vóór aanvang van RT of chemo-radiatie, grotere tumoren (T3/T4), behandeling met chemo-radiatie of postoperatieve RT en alcohol abusuis risicofactoren voor langdurige sondevoeding. De vraag is of theorie is te implementeren in de praktijk.

Al met al blijft ook voor ondervoeding het aloude cliché van kracht: voorkomen is beter dan genezen! ■

1. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Laan van der BFAM, Vissink A, Oort van RP.

2. Roodenburg JLN. Critical weight loss in head and neck cancer patients – prevalence and risk factors at diagnosis. *Supportive Care in Cancer* 2007;15:1045-50.

3. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, Van Oort RP, Van der Laan BFAM, Langendijk JA, Roodenburg JLN. Malnutrition and quality of life of patients treated for oral or oropharyngeal cancer: a cross-sectional study. To be submitted.

4. Ravasco P. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005 Aug;27(8):659-68.



Aanwezige bestuursleden:

*Ch.R. Leemans (voorzitter), J.A. Langendijk,
H.A.M. Marres (penningmeester), L.E. Smeele,
(verslag) C.H.J. Terhaard (secretaris)*



1. Opening

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

2. Verslag van de huishoudelijke vergadering 2006

Het verslag wordt zonder op- of aanmerkingen geaccordeerd.

3. Mededelingen

Wetenschappelijke vergadering 2008 (Smeele)

De wetenschappelijke vergadering van de NWHHT zal ook in 2008 gecombineerd worden met de research bespreking van de NWHHT-SG.

De voorgenomen datum is 11-12 december 2008 en de organisatie is in handen van de werkgroep NKI-AvL. Als thema van de wetenschappelijke vergadering is gekozen voor complicaties en toxiciteit.

Structureel overleg met de patiëntenverenigingen (Leemans)
In september 2007 is een samenwerking met de beide patiëntenverenigingen opgestart (Nederlandse Vereniging voor Gelaryngectomeerden en de Stichting Klankbord). Het is de bedoeling om te komen tot een structureel overleg (2x per jaar). Beide patiëntenverenigingen onderschrijven het standpunt van de NWHHT wat betreft de centralisatie van de hoofd-hals oncologische zorg

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

30 november 2007 te Amsterdam

2e Visitatieronde (Roodenburg)

De visitaties van de NWHHT-werkgroepen zijn afgerond. Alle centra zijn als 'voldoende' beoordeeld. De commissie (Balm en Rodenburg) zal de rapporten nog formeel aan het bestuur moeten presenteren.

4. Jaarverslag 2006

De heer Terhaard licht het jaarverslag 2006 toe.

N.a.v. de Landelijke Richtlijnen

De heer Van Es vraagt hoe de samenstelling is van de richtlijncommissie. 'verdachte halsklier'.

De heer Marres antwoordt dat hij en de heer Balm een aanpassing maken van de huidige richtlijn; deze wordt daarna naar de centra gestuurd en zal ook op een landelijke richtlijnbespreking aan de orde worden gesteld. De heer Rodenburg wijst er op dat de richtlijn te zijner tijd moet worden opgenomen in het Diagnostisch Kompas.

De heer Van den Hoogen informeert waarom de richtlijn 'hypofarynx' niet als boek verschijnt.

De heer Langendijk antwoordt dat het CBO dit niet wil financieren en dat de NWHHT zelf hiervoor onvoldoende middelen heeft.

Richtlijnen commissie

De heer Smeele licht toe dat de visie van het bestuur is dat alle richtlijnen via het web beschikbaar worden gesteld. Hiertoe is een Richtlijncommissie in het leven geroepen waarin uit elk centrum één vertegenwoordiger zitting heeft en wel zodanig dat alle kerndisciplines (chirurgie, radiotherapie, medische oncologie) vertegenwoordigd zijn. Deze commissie heeft twee taken:

- aanpassen van de vigerende richtlijnen zodanig dat deze modulair van opbouw zijn en via het web (www.nwhht.nl en www.oncoline.nl) te raadplegen zijn.
- in opdracht van het bestuur onderzoekt of veranderende inzichten of nieuwe gegevens uit trials in de richtlijn moeten worden opgenomen.

5. Financieel verslag 2006 (Marres)

De heer Marres licht het financieel jaarverslag 2005-6 toe.

De heer De Boer (Erasmus MC) vermeldt dat innen van de contributie in zijn werkgroep op problemen stuit. De heren Leemans en Langendijk antwoorden dat dit een zaak is van de lokale werkgroep en niet van het bestuur.

6. Research bijeenkomsten

De heer Langendijk meldt dat de NWHHT-SG 1-2 x per jaar bijeenkomt en 30-40 deelnemers trekt. De SG voorziet in een behoefte en zowel de lopende studies als de nieuwe voorstellen zijn van een voldoende niveau en diversiteit.

7. Gesprekken met ZN

De heren Leemans en Langendijk delen mede dat het overleg met ZN heeft geresulteerd in het formuleren van een set van minimale eisen waaraan een centrum moet voldoen dat hoofd-hals oncologische zorg levert. Deze minimale eisen zijn opgenomen in de Zorg Inkoop Gids 2008.

De heer Rodenburg vraagt of deze eisen kunnen worden opgenomen in het Hoofd-Hals Journaal. Dit wordt toegezegd.

8. Wat verder ter tafel komt/ Rondvraag

Hiervan wordt geen gebruik gemaakt.

Sluiting

De voorzitter dankt een ieder voor zijn inbreng en sluit de vergadering. ■

NWHHT Jaarverslag 2006

Bestuurssamenstelling

Het Dagelijks Bestuur bestond uit de volgende leden:

Dr. B.F.A.M. van der Laan, voorzitter
Dr. C.H.J. Terhaard, secretaris
Prof.dr. H.A.M. Marres, penningmeester
Prof.dr. J.A. Langendijk
Prof.dr. Ch.R. Leemans

Het Algemeen Bestuur bestond uit de leden:

Dr. J.P. de Boer
P. Doornaert
P.L.A. van den Ende
Dr. R.J. van Es
Prof.dr. B. Kremer
Dr. A.P.M. Langeveld
Prof.dr. P.C. Levendag
Prof.dr. J.P.R. van Merkesteyn
Dr. M.A.W. Merx
Dr. K.P. Schepman
Dr. L.E. Smeele

Het Bestuur vergaderde 8x in 2006, waarvan 4x het Dagelijks Bestuur en 4x het Algemeen Bestuur.

Bezitters van de erepenning van de NWHHT

Prof.dr. P.C. de Jong (1994)
Prof.dr. E.A. van Slooten (1995)
Prof.dr. P. van den Broek (1999)
Prof.dr. J. Oldhoff (1999)
Prof.dr. G.B. Snow (2002)
Prof.dr. A. Vermey †(2002)

Secretariaat

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

Bestuurswisseling

Aan het eind van 2006 wordt Van der Laan in het dagelijks bestuur als voorzitter opgevolgd door Leemans. Van der Laan zal nog wel actief zijn in het algemeen bestuur. Smeele vult de plaats in van Van der Laan in het dagelijks bestuur.

Richtlijnen

Hypofarynxcarcinoom

Op 26 september vond de richtlijnbijeenkomst in Nijmegen plaats. In 2007 is deze afgerond. Deze zal op internet zal verschijnen. (www.nwhht.nl, www.oncoline.nl, www.cbo.nl).

Herziening larynxcarcinoom:

Met de VIKC is een plan voor herziening van de richtlijn voor het larynxcarcinoom opgesteld. Hiervoor is een stuurgroep benoemd die enige malen bij elkaar is gekomen. Verwacht wordt dat in 2008 een nieuwe richtlijn kan verschijnen.

Gedacht wordt om algemene teksten die voor alle tumorsoorten gelden, zoals begeleiding en revalidatie, als een aparte richtlijn uit te geven. Bij herziening van de richtlijn kan deze beperkt worden tot de meer specialistische delen.

Diagnostiek van verdachte halsklier:

In een kleine commissie werd deze voorbereid en zal in de nabije toekomst verder worden uitgewerkt.

Overleg ZN

Op verzoek van ZN hebben enkele gesprekken plaatsgevonden over kwaliteitscriteria waaraan hoofd-halszorg zou moeten voldoen.

Symposia

Op 10 november 2006 vond een succesvolle NWHHT wetenschappelijke vergadering plaats in Amsterdam met als thema FDG-PET- hoofd- halscarcinoom

2e visitatieronde

In 2006 kreeg de voorbereiding voor deze visitatie, welke in 2007 zal worden uitgevoerd, zijn beslag.

Relatie NWHHT/ PWHHT en de patiëntenverenigingen

Terhaard is als vertegenwoordiger van de NWHHT bij de PWHHT vergaderingen en Kerst namens de PWHHT bij de vergaderingen van het algemeen bestuur van de NWHHT.

Bij de patiëntenverenigingen NSvG en

Klankbord bestond behoefte aan structurele banden met de NWHHT en de PWHHT. De Bruine van de NSvG, ook sprekend namens Klankbord, stelt vast dat zij verder zijn geprofessionaliseerd. Doel is verbetering van de onderlinge communicatie. Besloten werd om dit positief tegemoet te treden en over de invulling te overleggen.

NWHHT studiegroep

In 2006 verscheen een notitie NWHHT studiegroep, waarin doelstelling, samenstelling en structuur van de groep, evenals de researchbijeenkomsten, zijn beschreven. (De jaarlijkse bijeenkomst kon pas begin 2007 in Groningen plaatsvinden.)

Erbitux

In 2006 werd door het dagelijks bestuur van de NWHHT een advies met betrekking tot het gebruik van Erbitux in de hoofd-hals oncologie opgesteld. Het advies heeft mede geresulteerd in een vergoeding van Erbitux van 80%

Hoofd-Hals Journaal

In 2006 werd tweemaal het Hoofd-Hals Journaal uitgebracht.

VWHHT

De NWHHT was op 9 december 2006 te Antwerpen met vele leden prominent vertegenwoordigd bij de oprichtingsvergadering van de werkgroep van de Vlaamse collega's, de Vlaamse

Werkgroep Hoofd Hals Tumoren. In de toekomst wordt verdere samenwerking nagestreefd.

Ook zij ontvangen het Hoofd-Hals Journaal. ■

Samenvatting jaarverslag 2005 multidisciplinaire hoofd-halswerkgroepen NWHHT									
Aantal nieuwe in de werkgroep/instituut gediagnosticeerde en/of behandelde maligne tumoren (carcinoom)									
	UMCG/MCL	LUMC/MCH	AZM/MAASTRO	UMCN	EMC	UMCU	VUMC	NKI-AvL	Totaal
Mondholte	82/38	64/18	44	92	112	135	91	79	755
Orofarynx	45/12	23/11	42	63	84	31	47	83	441
Nasofarynx	8/2	2/1	6	11	13	5	3	6	57
Hypofarynx	18/2	22/6	14	15	35	24	27	31	194
Larynx	69/13	44/5	62	124	141	65	101	86	710
Totaal	222/67 289	155/41 196	168	305	385	260	269	285	2157
1996	174	130	150	263	332	230	303	118	1700
1997	231/52 283	140/41 181	137	263	363	264	261	177	1929
1998	212/45 257	119/49 168	126	261	327	238	320	167	1864
1999	196/44 240	121/46 167	142	269	352	277	271	242	1960
2000	204/64 268	128/60 188	171	287	342	276	305	280	2117
2001	193/68 261	144/54 198	169	267	362	285	288	269	2099
2002	203/71 274	183/51 234	146	303	323	258	289	247	2074
2003	244/78 322	156/66 222	162	247	338	252	280	273	2096
2004	213/91 304	201/69 270	173	307	??	229	255	223	2096

V. Vander Poorten
 Neus-, Keel-, en Oorziekten, Gelaat- en
 Halschirurgie
 Leuven Kanker Instituut
 Leuven België

The second international congress on salivary gland diseases

Pittsburgh, 19 tot 21 oktober 2007



Het tweede wereldcongres over speekselklierpathologie vond dit keer plaats in Pittsburgh, en was goed georganiseerd door het bekende Department of Otolaryngology van de University of Pittsburgh, met de steun van de American Head and Neck Society.

Gastheren waren dus Eugene Meyers en Jonas Johnson, en een stevige faculty die bestond uit leden van zeer uiteenlopende komaf: kno artsen (Eugene Meyers, Jonas Johnson, Francis Marchal, Heinrich Iro, Kerry Olsen, Peter Zbären), maxillofaciale chirurgen (Louis Mandel, Cyrille Chossegros, William Chung, Gunnar Tobin, David Wong), reumatologen (o.a. Yrjo Konttinen), medisch oncologen (o.a. Merrill Kies), farmacologen (o.a. Jorgen Ekström) en radiotherapeuten (Chris Terhaard, George Laramore,...)

Een druk programma loodste de verschillende deelnemers door elkaars

veld en de laatste aanwinsten daarin, achtereenvolgens normale fysiologie en fysiopathologie, goedaardige tumoren, kwaadaardige tumoren, en de opkomende techniek van sialoendoscopie die vooral een plaats lijkt te krijgen in het gebied van de sialolithiase en niet-neoplastische speekselklierpathologie.

Zo bevatte dit programma voor veel deelnemers eye-openers om door een andere bril naar de speekselklieren te kijken, en heel wat stof voor research en contacten voor internationale samenwerking werden gelegd. Er was inderdaad een stevig internationaal publiek, met deelnemers uit Zuid- en Noord-Amerika, Europa (een stevige delegatie van de recent opgerichte European Salivary Gland Society - esgs - www.esgs.ch), Zuid-Afrika en Azië (delegaties van de Chinese en Japanese Salivary Gland Society).

De NWHHT was ook goed vertegenwoordigd, met voordrachten rond prog-

nostische factoren voor maligne tumoren (Robert Baatenburg de Jong en Vincent Vander Poorten); de NWHHT studies rond maligne speekselklierpathologie werden ook uitgebreid geciteerd door andere sprekers.

Persoonlijk vond ik de bijdragen rond xerostomie (David Hay - Nieuw Zeeland) - HIV related speekselklierpathologie (Johan Fagan - Zuid-Afrika; Louis Mandel - New York), moleculaire tumorbiologie (Adel K El-Naggar), en het rapport over een zeer grote groep patiënten met transorale heelkundige behandeling voor 'plunging ranula' (Randall Morton - Nieuw Zeeland) zeer interessant en de moeite om uit te kijken naar de geschreven neerslag ervan in de literatuur.

Al bij al een druk congres dat enthousiast bijgewoond werd door de aanwezige deelnemers en zeker voor een derde editie vatbaar is. ■

Dr. M.A.M. Mureau, plastisch en reconstructief chirurg
Erasmus MC Rotterdam
Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

Reconstructie van een radionecrose defect van de kin met een deltopectorale lap



Fig 1: Huiddefect met blootliggend vitaal bottransplantaat



Fig 2: Drie weken na transpositie van de deltopectorale lap is de steel doorgenomen en teruggehecht op de thoraxwand; ter plaatse van de kin resteert nu vitale huid.

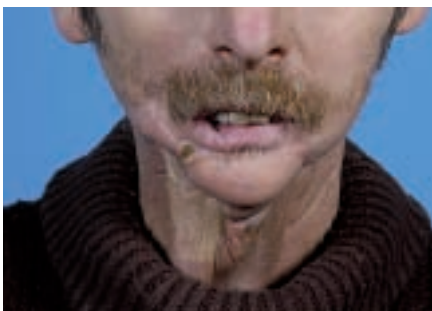


Fig 3 Eindresultaat

Een 43 jarige patiënt werd verwezen naar de Rotterdamse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren in verband met een T4N2cM0 voorste mondbodem-tumor met doorgroei in de mandibula (slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom met sprieterige groeiwijze). Zijn relevante voorgeschiedenis vermeldde een pneumonie en fors alcohol en nicotine abusius.

Er werd een resectie van de tumor verricht inclusief de mobiele tong, een segmentresectie van de mandibula en een bilaterale halsklierdissectie. Het mandibuladefect en de mobiele tong werden gereconstrueerd met een vrij gevasculariseerd osteocutaan fibulatransplantaat. Patiënt werd in 30 fracties tot 60 Gy nabestraald..

Tien maanden na de laatste bestraling presenteerde patiënt zich met een blootliggende reconstructieplaat en fibulatransplantaat ter plaatse van de kin ten gevolge van een dermatoradionecrose. Een botsintigram toonde vitaliteit van het fibulatransplantaat aan. Onder algehele anaesthesie werd de reconstructieplaat verwijderd en werd het fibulatransplantaat afgefreesd tot in bloedend botweefsel. Het kindefect werd gereconstrueerd met een myocutane pectoralis major transpositielap. Het postoperatieve beloop werd gekenmerkt door progressieve necrotisering van het huideiland van de pectoralis majorlap, waarvoor in eerste instantie een conservatief beleid werd gevolgd. Vijf maanden later meldde patiënt zich opnieuw op onze polikliniek met een 1x1.5 cm huiddefect centraal onder de onderlip met een blootliggend en uitgedroogd fibulatransplantaat (figuur 1). Ondanks meerdere verzoeken het roken te staken, weigerde patiënt dit te doen (hij rookte nog 30 tot 40 sigaretten per dag). Patiënt werd ingepland voor een gefaseerde reconstructie van het kindefect met behulp van een regionale, gesteelde deltopectorale lap. De eerste etappe bestond uit een zogenaamde

“delay” procedure, waarbij het distale deel van de deltopectorale lap over de musculus deltoideus tot en met de diepe fascie werd geïncideerd om de vascularisatie naar dit deel te stimuleren. Zeven dagen later werd de rest van de fasciocutane deltopectorale lap geïncideerd tot aan het sternum waarbij de perforatoren van de arteria mammaria interna werden gespaard. De kinhuid werd tot aan de grens met de esthetische eenheid van beide wangen en lippenrood van de onderlip volledig geëxcideerd en het fibulatransplantaat werd afgefreesd tot in goed bloedend botweefsel. Vervolgens werd de deltopectorale lap spanningsloos in het kindefect gehecht en het donordefect werd gesloten met huidtransplantaten. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door een oppervlakkige randnecrose van het distale deel van de deltopectorale lap. Drie weken na de transpositie werd de steel van de deltopectorale lap onder algehele anaesthesie doorgenomen en voor het grootste deel teruggehecht op de thoraxwand. Tevens werd een necrotectomie van het distale deel van de lap verricht waarna duidelijk werd dat de dermis nog vitaal was (figuur 2). Om de vascularisatie van het caudale deel van de getransponeerde deltopectorale lap niet te compromiteren, werd dit pas drie dagen later verder ingehecht. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd en figuur 3 toont het resultaat 2 maanden postoperatief. ■

The 8th International Netherlands Cancer Institute symposium 'Diagnosis and treatment of Head and Neck Cancer. Controversies in multidisciplinary management'

A.J.M. Balm,
NKI, Amsterdam

Op 15 en 16 november werd in het Piet Borst Auditorium het 8e 'Diagnosis and Treatment' symposium gehouden dat zich de laatste jaren in een toenemende belangstelling kan verheugen. Er hadden zich voor dit symposium meer dan 200 deelnemers ingeschreven van diverse (para-)medische specialismen. Alle continenten waren vertegenwoordigd (20 landen) en het merendeel van de deelnemers was afkomstig uit het buitenland. De eerste sessie van het symposium was gericht op de concentratie van zorg en financiering daarvan. Cox, Oxford, toonde ondubbelzinnig aan dat het huidige Engelse National Health financierings-systeem onvoldoende is geëquipeerd om zich nog langer optimale hoofd-halsoncologische zorg te kunnen permitteren. Een kosten-baten analyse is dringend noodzakelijk om hier het hoofd aan te bieden. Verschillen tussen centra betreffen volgens Hall, Canada, niet zozeer de 'Overall survival' maar wel de 'Laryngectomy-free survival', waar het larynx en hypopharynx-carcinoom betreft.

Gouma, AMC, benadrukte het belang van 'Higher-volume' in relatie tot 'Better outcome' voor grote gastro-enterologische ingrepen. Hij maakte aannemelijk dat dit mutatis mutandis ook toepasbaar is op de hoofd-halschirurgie. Ook benadrukte hij dat niet-chirurgische specialismen zich ook aan concentratie moeten onderwerpen om betere resultaten te bereiken. Kievit, LUMC, ondersteunt the 'Higher volume' gedachte en stelt voor om schildklierchirurgie te beperken tot niveau 1 en 2 ziekenhuizen met respectievelijk 1 en 2 ervaren schildklierchirurgen ondersteund door een multidisciplinair team. Door Links, UMCG, werd uitgebreid ingegaan op de radio-actief Jodium ablatietherapie en follow-up van low en high risk schildklierkarcinoom patiënten.

In de achtereenvolgende chemoradiatiesessies werden door Kies, MD Anderson, de gunstige resultaten besproken van de neo-adjuvante chemotherapie voorafgaande aan de chemoradiatie. Rasch, NKI/AVL behandelde de predictieve factoren voor response op chemoradiatie

met de nadruk op het grote belang van volumemetingen voor een significant betere voorspelling van overleving. Tijdens de voordracht van Shaha, MSKCC, over 'Salvage surgery' na Chemoradiatie werd de hoge sensitiviteit van een negatieve PET hals na CCRT besproken en het anticiperen op ernstige postoperatieve complicaties na CCRT, waarvoor liberaal gebruik van de PM-lap werd geadviseerd. Cox, Oxford, gaf aan dat in een tijdperk van orgaansparende chemoradiatie het belang van functiesparende reconstructieve chirurgie niet onderschat dient te worden.

Oldewarris, NKI/AVL, gaf het grote belang aan van orgaangerichte concentratie van alle zorg en behandeling op een hoofd-halsoncologische afdeling. Het blijkt dat het NKI/AVL hierbij nationaal en internationaal een unieke positie inneemt. In MD Anderson is deze kwestie minder urgent omdat daar veel patiënten op poliklinische basis met chemotherapie worden behandeld. Baatenburg de Jong, EUMC, lichtte het gebruik van een gecomputeriseerd prognostisch model toe, waarmee een individuele prognosticering wordt nagestreefd. Hij was van mening dat in gevallen met een hoge mortaliteitsverwachting zo eerder tot palliatieve behandeling besloten kan worden. Volgens Balm, NKI/AVL en Shaha, MSKCC, dienen de Hoofd-halschirurgen binnen het multidisciplinaire team leidend te zijn, met name voor wat hun kennis van functionele irresectabiliteit betreft en complicatiebeheersing. Een officieel erkende specialisatie in de hoofd-halsoncologie verdient aanbeveling. Er ontspon zich een levendige discussie tussen Shaha, MSKCC, en Tan NKI/AVL over de voor- en nadelen van PDT voor het mondholtcarcinoom. In de Verenigde Staten is hier weinig ervaring mee opgedaan. Shaha, benadrukte het grote belang van het verkrijgen van histologisch materiaal door chirurgische excisie, terwijl Tan het belang van functiesparende behandeling door PDT perefereerde voor oppervlakkelig groeiende mondholtetumoren. Met name het functiesparende aspect van PDT bij field cancerization verdient aandacht

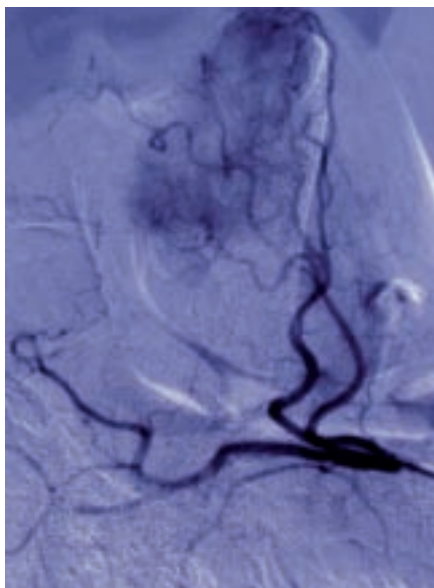
volgens Tan. De discussie tussen van den Brekel en Rasch, beiden NKI/AVL, betrof de keuze tussen chirurgie gevolgd door radiotherapie en bij ongunstige pathologische factoren chemoradiatie versus primaire chemoradiatie. Hoewel de resultaten van primaire chemoradiatie redelijk goed zijn, lijken ze bij vergelijking met data over nekdissectie gevolgd door bestraling toch mogelijk minder gunstig. Om gericht chemoradiatie te kunnen geven is histopathologische informatie meestal noodzakelijk en deze dient middels een nekdissectie of klierbiopsie verkregen te worden.

De sessie over evidence-based revalidatie stond in het teken van functionele resultaten na orgaansparende behandeling. Hilgers, NKI/AVL en Ward, Brisbane, Australia, toonden aan dat orgaansparend niet synoniem is voor functiesparend. Het late effect van chemoradiatie op de spraak en slikfunctie mag niet verontachtzaamd worden en dient bij de indicatiestelling zwaar mee te wegen. Voor het onderzoek naar de Kwaliteit van Leven dient volgens Ackerstaff, NKI/AVL, alleen gebruik gemaakt te worden van bestaande gevalideerde en gestructureerde vragenlijsten (EORTC, FACT). Gebruik van patiënten dossiers levert per definitie onvoldoende data op en maakt vergelijkend onderzoek uiterst lastig. Voor het verbeteren van de spraakverstaanbaarheid na totale laryngectomie kunnen volgens Jongmans, NKI/AVL, wetenschappelijke doorlinguïsten ontwikkelde trainingsprogramma's een duidelijk effect sorteren. Dit geldt ook voor slikrevalidatie na totale laryngectomie, waarvoor volgens Ward meer aandacht nodig is. Een interventieprogramma ter verbetering van het orale transport met een intra-orale drukballonmethode leidde tot een significante verbetering van de tongfunctie. Stuiver, NKI/AVL, besprak de protocollaire oefentherapie na halsklierdissectie, waarvoor tot zijn spijt nog maar weinig wetenschappelijke onderbouwing bestaat.

Al met al een symposium met levendige discussies en een sterk pleidooi voor concentratie van multidisciplinaire zorg. ■

Guido B. van den Broek
Universiteit van Amsterdam
5 december 2007
Promotor: prof. dr. A.J.M. Balm
Copromotores: dr C.R.N. Rasch,
dr M.W.M. van den Brekel
ISBN: 978-90-9022449-7

Voorspellende analyse van doelgerichte chemoradiatie volgens het RADPLAT protocol voor lokaal uitgebreide hoofdhalshals kanker



In dit proefschrift worden een aantal significant voorspellende factoren beschreven voor de uitkomst na chemoradiatie bij patiënten met uitgebreide hoofdhalstumoren. Deze patiënten ondergingen radiotherapie ('RAD', 70 Gy) met gelijktijdige intra-arteriële toediening van hoge dosis cisplatinum (150mg/m² ('PLAT')), de zogenaamde RADPLAT-behandeling.

Omdat chemoradiatie wereldwijd in toenemende mate geaccepteerd wordt als standaardbehandeling voor patiënten met (functioneel) irresectabele hoofdhalshalscarcinomen en de toxiciteit van deze gecombineerde behandeling hoog is, wordt het belang van kennis over prognostische factoren voor de uitkomst van behandeling ook steeds belangrijker. In eerste instantie worden klinische en radiologische factoren onderzocht. Kleinere volume van de primaire tumor (gemeten op MRI scans) blijkt samen met eenzijdige intra-arteriële infusie zeer voorspellend voor het slagen van de behandeling. Tumor volume van de primaire tumor, comorbiditeit, laagste pathologische lymfeklierstation in de hals en gewichtsverlies voor behandeling zijn significant voorspellende factoren voor kortere overleving. De significant voorspellende factoren werden verwerkt in een nomogram, waardoor de kans op locale controle en overleving van patiënten, die nog moeten worden behandeld, kan worden berekend.

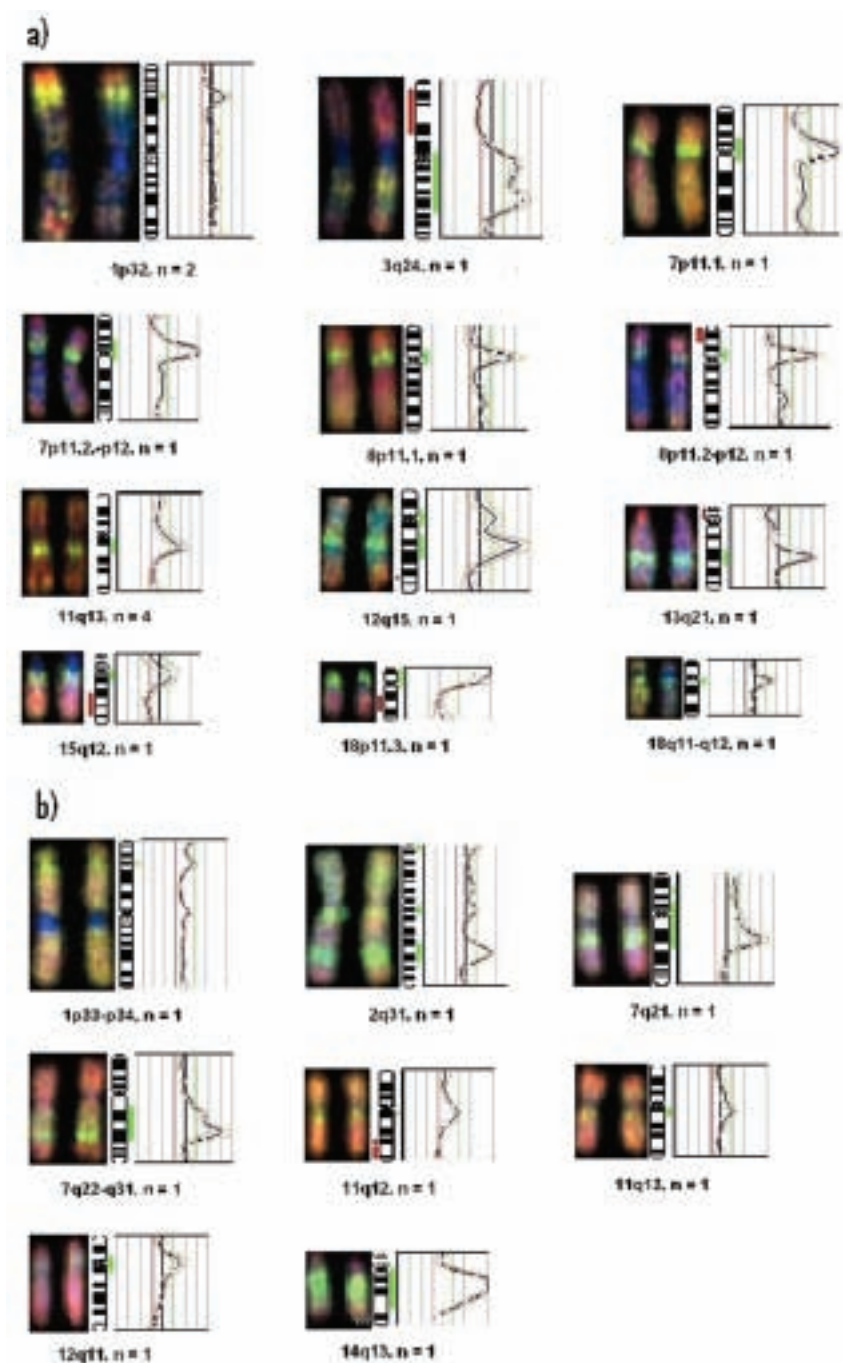
Vervolgens worden genetische factoren onder de loep genomen. Met behulp van comparative genomic hybridization, een methode om het hele genoom te onderzoeken, blijkt dat patiënten die een recidief krijgen na chemoradiatie genetisch verschillen van patiënten die geen recidief krijgen. Om deze patiënten te kunnen selecteren voor chemoradiatie, is identificatie van moleculaire markers nodig, die deze genetische verschillen veroorzaken. Twee moleculaire markers, MRP2 en P16, zijn

significant voorspellend voor de uitkomst na chemoradiatie. MRP2 is een transporter-eiwit dat in staat is om stoffen, zoals cisplatin en glutathion, de cel uit te pompen. P16 is een negatieve regulator van de cell cyclus. Deze klinische, radiologische en genetische factoren zijn vóór de behandeling te bepalen. In aanvulling op deze factoren, blijkt de MRI scan, die na de behandeling werd gemaakt, toegevoegde waarde te hebben. Deze voorspellende waarde is dermate groot dat bij veel patiënten alleen een MRI scan wordt verricht en een onderzoek in algehele anesthesie ter bepaling van een recidief overbodig is. Tevens worden factoren onderzocht die voorspellend zijn voor het optreden van een regionaal halsklier recidief. Geen van de onderzochte factoren heeft echter voorspellende waarde. Echo met cytologische punctie, die na de behandeling werd verricht, heeft een sensitiviteit en specificiteit van 80% en 42%. Gelet op het feit dat aanvullende halsklierdissectie leidt tot een goede regionale controle (79%) en dat met reeds voor behandeling geplande halsklierdissecties veel onnodige halsklierdissecties worden uitgevoerd, lijkt een expectatief beleid na chemoradiotherapeutische behandeling verdedigbaar.

Omdat toxiciteit na chemoradiatie een grote rol speelt bij de selectie voor deze behandeling, worden ook factoren onderzocht die voorspellend zijn voor het krijgen van toxiciteit. Patiënten met tumoren in de mondholte en orofarynx hebben een hoog risico voor het optreden van mucositis, mondholte tumoren met name voor osteoradionecrose, hogere leeftijd voor xerostomie en hogere N-stadiëring voor persistente sondevoeding.

Aangezien recente studies waarin moleculaire therapie (zg. 'small molecules') in combinatie met radiotherapie werd onderzocht een positief resultaat gaven in patiënten met uitgebreide hoofdhalshals

kanker, lijkt het logisch om toekomstige validatie van onze voorspellende factoren te onderzoeken in gerandomiseerde studies die moleculaire behandeling als nieuwe therapie onderzoeken. Vanuit een genetisch perspectief zullen nieuwe resultaten van een al gestart micro-array onderzoek hopelijk leiden tot meer inzicht in genen die een rol spelen in chemoradiatie resistentie. ■



FIGUUR a) Partiële karyotypes (links) en corresponderende ratio profielen (rechts), die amplificaties van chromosomale regio's in resistente tumoren illustreerd. Onder elke karyotype staat de regio van amplificatie en het aantal keer dat deze amplificatie voorkwam (in totale groep van 20 tumoren), vermeld. b) idem voor sensitieve tumoren.

Frank J.P. Hoebers
 Universiteit van Amsterdam
 8 november 2007
 Promotores: Prof. dr. G.M.M. Bartelink,
 Prof. dr. A.C. Begg, Prof. dr. M. Verheij
 ISBN: 978-90-9022389-6

Prognostic factors and predictive tests in the treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

De behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (hoofd-halscarcinoom) is in de laatste jaren niet alleen effectiever geworden door meer intensieve behandelings-schema's, maar is ook zwaarder geworden door meer bijwerkingen. Hierdoor bestaat het risico dat patiënten de behandeling niet kunnen afmaken en daardoor kunnen de resultaten van de behandeling als geheel verslechteren. Bovendien blijkt het dat sommige patiënten de intensievere behandeling niet nodig hebben, omdat zij ook met de standaard behandeling al kunnen genezen. Aan de andere kant zijn er patiënten die zelfs met de zwaardere, intensieve behandeling niet een genezing van de kanker bereiken. In beide situaties hebben patiënten wel de nadelen van een zware intensieve behandeling (bijwerkingen), maar hebben zij geen profijt van de voordelen (betere genezingskansen). Daarom zou een adequate voorspelling van de reactie van een tumor op de behandeling de mogelijkheid bieden tot een geïndividualiseerde aanpak om de optimale behandeling voor een patiënt te kunnen selecteren.

Het doel van dit proefschrift was om een aantal voorspellende factoren te onderzoeken, die gebruikt zouden kunnen gaan worden om de behandelingsuitkomsten van patiënten met hoofd-halscarcinoom te voorspellen. Hiervoor waren we met name geïnteresseerd in voorspellende testen die simpel in uitvoering waren en slechts weinig belastend zouden zijn voor de patiënt, terwijl de test wel een goede voorspelling moest opleveren. We hebben hiervoor de vorming van cisplatin-DNA adducten en het primaire tumorvolume bestudeerd als mogelijke voorspellende factoren bij de behandeling door middel van gelijktijdige chemoradiotherapie. Bovendien hebben we de uitvoerbaarheid onderzocht van scintigrafie, gebruik makend van markers voor hypoxie en apoptose in vivo, als een niet-invasieve test.

Cisplatin-DNA adducten

De werking van cisplatin komt tot stand door middel van vorming van crosslinks tussen cisplatin en het DNA van de cel, adducten genoemd. De voorspellende waarde van de hoeveelheid cisplatin-DNA adducten werd onderzocht in 35 patiënten met hoofd-halscarcinoom, die behandeld werden met gelijktijdige cisplatin-radiotherapie. Patiënten met hoge levels van adducten gemeten in de primaire tumor hadden een betere ziekte-vrije overleving dan patiënten met lage levels van adducten. Adducten in wangslijmvlies of witte bloedcellen waren niet voorspellend. Er konden geen correlaties worden aangetoond tussen adduct levels in normaal weefsel en in tumor. Dit gebrek aan correlatie zou tot op zekere hoogte kunnen verklaren waarom de gegevens in de literatuur of adducten gebruikt kunnen worden als een voorspellende test niet eenduidig is. Bovendien betekent het dat adducten in normaal weefsel niet als surrogaat gebruikt kunnen worden als maat voor de adduct vorming in de primaire tumor. De vorming van cisplatin-DNA adducten in primaire tumor zou daarom gebruikt kunnen worden als een voorspellende factor bij de behandeling van hoofd-halscarcinoom.

Tumor volume

In 46 patiënten met hoofd-halscarcinoom, die behandeld werden met gelijktijdige chemoradiotherapie met dagelijks lage dosis cisplatin, werd de prognostische waarde onderzocht van het primaire tumorvolume, zoals bepaald aan de hand van de diagnostische MRI-scan. Het gemiddelde tumorvolume was 28 cm³. De locoregionale controle was beter voor patiënten met een tumorvolume < mediaan, vergeleken met patiënten met een tumorvolume ≥ mediaan. In een multivariate analyse bleef tumorvolume een significante factor voor locoregionale controle en ziekte-vrije overleving ook na correctie voor andere prognostische

factoren. Grotere studies zijn nodig om te bepalen of de invoering van tumorvolume in het stageringssysteem de voorspelling van de behandelingsuitkomsten kan verbeteren en of het gebruikt kan worden om een keuze te maken uit de verschillende behandelingsopties.

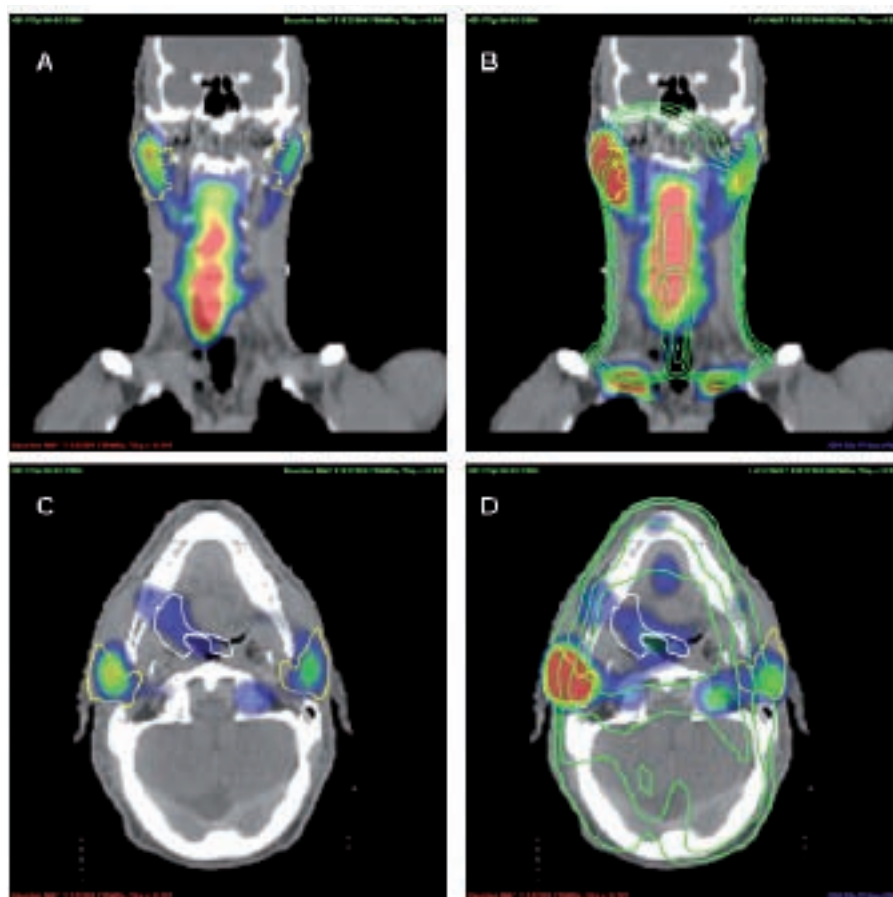
In vivo detectie van hypoxie met behulp van nucleaire marker

In deze fase 1 studie hebben we ^{99m}Tc-BRU 59-21 onderzocht als een nieuwe radioactief-gelabelde 2-nitro-imidazole hypoxie-marker in 10 patiënten met hoofd-halscarcinoom die gepland stonden voor chirurgie. Hypoxie is een erkende negatieve factor voor genezing van hoofd-halscarcinoom patiënten. De in-vivo opname van deze hypoxie-marker op SPECT scans werd gecorreleerd met een erkende hypoxie-marker, pimonidazole, waarvoor een immunohistochemische kleuring werd verricht op weefsel coupes. Ratio's tussen opname van ^{99m}Tc-BRU 59-21 in primaire tumor en normaal weefsel waren significant gecorreleerd met pimonidazole kleuring. We concludeerden dat de opname en retentie van ^{99m}Tc-BRU 59-21 die in tumor werd geobserveerd een aanduiding was van tumor-hypoxie, omdat deze correleerde met immunohistochemische kleuring voor de hypoxie-marker pimonidazole. De methode van hypoxie-detectie zou in een groter onderzoek toegepast moeten worden om te beoordelen of deze ook prognostische waarde heeft.

In vivo detectie van apoptose met behulp van nucleaire marker

Apoptose is een proces van geprogrammeerde celdood en de mate van apoptose kan voorspellen of een tumor zal reageren op de antikanker behandeling. De waarde van ^{99m}Tc-Hynic-rh-Annexine-V-Scintigrafie (TAVS), een niet-invasieve in-vivo techniek om apoptose aan te tonen werd onderzocht in 13 patiënten met hoofd-halscarcinoom, die behandeld werden met gelijktijdige

chemoradiotherapie. TAVS werd verricht voor en binnen 48 uur na de eerste kuur cisplatin. De gegeven bestralingsdosis ten tijde van TAVS was 6-8 Gy. De bestralingsdosis op het moment van TAVS werd berekend voor verschillende structuren: primaire tumor, lymfkliermetastasen en speekselklieren. Opname van Annexine werd bepaald in iedere structuur en het verschil tussen de baseline TAVS en die van na de start van de behandeling vertegenwoordigde de absolute Annexine opname (ΔU). Door de behandeling geïnduceerde Annexine opname werd gezien in de parotis speekselklieren. De gemiddelde ΔU vertoonde een significante correlatie met de gemiddelde bestralingsdosis op de parotiden: klieren die een hogere bestralingsdosis hadden gekregen hadden een hogere Annexine opname (zie figuur). ΔU in primaire tumor en lymfkliermetastasen vertoonden grote interindividuele verschillen. Een hoge correlatie werd echter gezien tussen de maximum ΔU in de primaire tumor en de bijbehorende lymfklieren. In tegenstelling tot de gegevens van patiënten met maligne lymfomen, vertoonde de mate van Annexine-opname bij deze hoofd-halstumoren geen correlatie met de respons op de behandeling. We concludeerden dat Annexine-V-Scintigrafie in parotiden bestralingsdosis afhankelijk was en dat dit een aanduiding was van apoptose vroeg tijdens de behandeling. Bovendien waren de Annexine opname in primaire tumor en lymfklieren nauw gecorreleerd. Dit effect vertegenwoordigt mogelijk een tumor-specifieke apoptotische respons. ■



Annexine beelden gematched met radiotherapie planning CT-scan in frontaal en axiaal vlak voor behandeling (panel A en C), en na start behandeling (panel B en D). De Annexine opname wordt weergegeven als zogenaamde color-wash. In panel B and D, worden de isodose lijnen van de bestraling getoond: 40%, 60%, 80%, and 95% (van buiten naar binnen). De Annexine opname na de start van de behandeling in de rechter glandula parotis is hoger, overeenkomend met de hogere bestralingsdosis, vergeleken met links. De Annexine opname in de primaire tumor in de oropharynx rechts is eveneens toegenomen na de behandeling, evenals de mondbodem (panel D).

Henri (Hay) A.H. Winters,
Vrije Universiteit Amsterdam,
28 september 2007
Promotor: Prof. dr. M.J.P.F. Ritt
ISBN: 978-90-8659134-3

Vascularised Bone of Fibula and Iliac Crest; a single surgeon's experience of more than 10 years

Dit proefschrift is gebaseerd op klinisch onderzoek en hiermee duidelijk praktijk gericht. In de eerste hoofdstukken worden enkele technische aspecten van het gebruik van fibula en crista iliaca belicht. In hoofdstuk 8 wordt een vergelijkend onderzoek beschreven tussen het gebruik van de fibula en de crista iliaca voor mandibula reconstructie. Hieruit blijkt dat zowel met betrekking tot donorsite- als acceptorsite-complicaties de fibula de voorkeur verdient boven de crista iliaca. In de hoofdstukken 10 en 11; "how I do it" wordt het vrijprepareren van zowel de fibula-lap als de crista iliaca-lap stap voor stap gedetailleerd beschreven, met daarin opgenomen alle 'tips and tricks' die de auteur bekend zijn. De technische 'tips' die in dit proefschrift aan de orde komen zijn hieronder zo kort mogelijk weergegeven, voor zover ze bruikbaar zijn bij de reconstructieve chirurgie van het hoofd-hals gebied.

1. De perforatoren van het huideiland van de fibula lap lopen altijd rechtstreeks naar de vaatsteel (a. en v. peronea) als ze door de m. flexor hallucis longus lopen. Dit is meestal in het distale 1/3 van het onderbeen. De proximale huid perforatoren lopen meestal door de m. soleus, waar ze convergeren en soms uitmonden proximaal van de bifurcatie van de a. peronea en de a. tib. post. Dit maakt soms een separate anastomose noodzakelijk in gevallen waarin deze perforatoren gebruikt worden.
2. De iliolumbale takken van de a. en v. iliolumbalis zijn zeer geschikt als alternatieve of aanvullende vaatsteel voor de crista iliaca lap.
3. Het sparen van de spina iliaca anterior superior geeft een verlaging van de donor morbiditeit bij de crista iliaca lap. Ook is het te adviseren de buitenste cortex van de bekkenkam te sparen.
4. Bij grote complexe crista iliaca lappen is het gebruik van een preperitoneaal geplaatste kunststof mat

aan te raden om hernatie van de buikwand te voorkomen.

5. Voor de reconstructie van maxilla defecten type IIIa is de horizontaal geplaatste crista iliaca lap een goede methode, waarbij het gebruik van spier in plaats van huid als intra-orale bedekking duidelijk voordelen biedt, aangezien huid de neiging heeft om uit te zakken, terwijl spier atrofieert en retraheert en zo een dunne adherente bedekking vormt. ■

Geïnteresseerde leden van de NWHHT die graag een exemplaar van dit proefschrift willen ontvangen kunnen dit per e-mail doorgeven: h.winters@vumc.nl

Lot C.L. Zuur
Universiteit van Amsterdam
4 december 2007
Promotoren: Prof dr AJM Balm,
Prof dr ir WA Dreschler
Co-promotor: Dr CRN Rasch
ISBN: 978-90-9022452-7

Gehoorverlies door radiotherapie en gelijktijdig cisplatine chemo- radiotherapie in patiënten met hoofd- en halskanker



Dit proefschrift beschrijft slechthorendheid door gelijktijdig cisplatine chemo-radiotherapie (CCRT) en radiotherapie (RT) in patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Doel van de studie was patiënt- en therapiegebonden risicofactoren voor slechthorendheid op te sporen, en een model te maken dat gehoorverlies op voorhand kan voorspellen. Slechthorendheid werd beschreven in soort en getal, en aanbevelingen voor toekomstige ototoxiciteit criteria werden opgesteld. Tot slot werd de waarde van otoacoustische emissies (OAEs) geëvalueerd voor (vroeg)diagnostiek van gehoorverlies tijdens behandeling. Hoge dosis CCRT (cisplatine 100-150 mg/m², 3-4 infusies) had slechthorendheid tot gevolg in 78% van de oren. Afhankelijk van de criteria die werden toegepast, toonde intra-arterieel CCRT (Radplat) minder ototoxiciteit dan intraveneus CCRT. In RT (mediane dosis cochlea 11.4 Gy) en in lage dosis CCRT (cisplatine 6 mg/m², 20-25 infusies) waren de slechthorendheid incidenties 24% en 31%, respectievelijk. Vervolgens werden patiënt- en therapiegebonden variabelen beoordeeld op hun voorspellende waarde voor slechthorendheid. Het uitgangsgehör bleek de enige onafhankelijke voorspeller van het gehoor na CCRT c.q. Radplat, en oudere patiënten met groene ogen en een ongunstig uitgangsgehör leken een groter risico op RT geïnduceerde slechthorendheid te hebben. Voor RT en Radplat werden modellen gepresenteerd om het gehoor na behandeling op voorhand te voorspellen. In verschillende hoofdstukken werd de aandacht gevestigd op een juiste definitie van ototoxiciteit criteria. Na zorgvuldige analyse werd opgemerkt dat de internationaal toegepaste CTCAEv3.0 criteria niet volstaan en dat deze dienen te worden aangepast op geleide van beschreven aanbevelingen. Zo is het van belang dat de criteria overeenkomen met voor de patiënt herkenbare

situaties, zoals spraak verstaan in ruis (PTA 1-2-4 kHz) en het beluisteren van hoge tonen zoals in muziek (PTA 8-10-12.5 kHz). Tot slot werd de werkbaarheid van Distortion-Product OAEs en Transient-Evoked OAEs in het monitoren van het gehoor tijdens behandeling bepaald. DPOAEs bleken het meest accuraat. Echter, na de eerste infusie van cisplatine in hoge dosis CCRT was slechts 15% van de oren nog te vervolgen met DPOAEs. Het hoge dosis CCRT cohort blijft dus nog steeds afhankelijk van conventionele toonaudiometrie. ■

Voor een exemplaar van het proefschrift kunt u mailen naar cl.zuur@vumc.nl

Prof.dr. J.L.N. Roodenburg
Kaakchirurg,
UMC Groningen

Sinds de wijziging van de regelgeving zijn er problemen met de vergoeding van zittend ziekenvervoer voor patiënten die zijn behandeld voor een maligniteit in het hoofd-halsgebied. Vergoeding vindt in principe alleen plaats tijdens de actieve behandel fase. Zittend vervoer voor follow-up en poliklinische behandeling, bijvoorbeeld in een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, wordt door sommige zorgverzekeraars wel en door anderen niet vergoed.

Ten gevolge van de concentratie van de hoofd-halsoncologische zorg in NWHHT erkende centra en de relatief hoge leeftijd van de patiëntengroep, is reizen per openbaar vervoer vaak geen reële optie. Ondanks deze argumenten worden verzoeken bij zorgverzekeraars regelmatig afgewezen. Dit was reden om de Minister in overweging te geven om met name voor follow-up van oncologische zorg die in centra plaatsvindt, de regeling zittend ziekenvervoer aan te passen. Een en ander is in de kamer aan de orde geweest. De Minister geeft in zijn schrijven van 04-12-2006 aan dat voor deze patiëntencategorie de "hardheidsclausule" kan worden toegepast. De tekst van het antwoord van de Minister staat hier afgedrukt. Indien u voor patiënten bij zorgverzekeraars een verzoek doet voor vergoeding van zittend ziekenvervoer, kunt u naar deze brief van de Minister verwijzen. ■

Zittend ziekenvervoer voor hoofd-halsoncologische patiënten

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Ga naar hoofdmenu / zoekveld.
Home > Actueel > Kamerstukken > Zittend ziekenvervoer

Zittend ziekenvervoer

Kamerstuk, 4 december 2006

De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

CZ-CB-U-2727614

4 december 2006

Op 26 juli 2006 heeft de heer prof.dr. J.L.N. Roodenburg – kaakchirurg-oncoloog bij het Universitair Medisch Centrum Groningen – de aandacht van uw Kamer gevraagd voor de Regeling zittend ziekenvervoer (Regeling ZZV). Met uw brief van 26 oktober 2006 vraagt u mijn reactie hierop. Deze doe ik u hiermee toekomen.

De Regeling ZZV is bestemd voor die patiënten die voor behandeling naar het ziekenhuis/behandelcentrum moeten en die behoren tot één van de vier in de regeling genoemde doelgroepen. Zij hebben de mogelijkheid om na hun behandeling in rust bij te komen en veilig thuis te worden gebracht. Eén van die doelgroepen is de patiëntengroep die vanwege oncologische aandoeningen voor bestraling of radiotherapeutische behandeling naar een ziekenhuis/behandelcentrum moeten. De groep patiënten die het in onderhavige correspondentie betreft heeft een oncologische aandoening. Er is voor deze patiëntengroep dan ook geen belemmering om aanspraak te maken op de Regeling ZZV.

Voor zover het hier de vergoeding betreft van patiënten die voor controle naar het ziekenhuis/behandelcentrum moeten gaan, is het juist dat deze is uitgesloten van de Regeling ZZV. De regeling is nu eenmaal bedoeld voor vergoeding voor vervoer voor behandeling. Daarnaast is de zogenoemde hardheidsclausule toegevoegd aan de nieuwe regeling. Op basis van deze clausule kan de zorgverzekeraar in bijzondere gevallen (bijvoorbeeld controles voor de bedoelde patiëntengroep) alsnog besluiten om een verzekerde voor een vergoeding in aanmerking te laten komen. Er moet dan wel sprake zijn van langdurige behoefte aan vervoer als gevolg van een behandeling van een ziekte of aandoening. Dit wordt door de arts beoordeeld en vastgelegd in een medische verklaring. De zorgverzekeraar toetst deze zaken en beslist uiteindelijk of een verzekerde hiervoor in aanmerking komt.

Er is destijds, bij de beperking van de aanspraak op zittend ziekenvervoer de mogelijkheid gecreëerd om verzekerden een machtiging op basis van deze clausule te verstrekken. De zorgverzekeraar toetst deze zaken en beslist uiteindelijk of een verzekerde hiervoor in aanmerking komt.

De hardheidsclausule biedt voldoende ruimte voor de individuele zorgverzekeraar om in die bijzondere gevallen alsnog te besluiten een verzekerde in aanmerking te laten komen voor een vergoeding in het kader van de regeling ZZV. Aanpassing van de regeling acht ik dan ook niet wenselijk.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
H. Hoogervorst

Workshop-/Congres aankondigingen

2008



15 februari
Larynxcarcinoom
NWHHT Richtlijnbijeenkomst
 Nijmegen
 vanheerden@planet.nl



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

15-16 mei
ISCA Workshop
Evidence-based Voice and Speech Rehabilitation in Head & Neck Oncology
 Amsterdam,
 For more information:
 www.fon.hum.uva.nl/webhnr/
 or e-mail: kno@nki.nl

19-23 juli
7th International Conference on Head & Neck Cancer,
 San Francisco, California, USA
 For more information:
 www.ahns.info/abstracts



11 december
NWHHT-SG Research bijeenkomst
 NKI, Amsterdam
 j.a.langendijk@rt.umcg.nl



12 december
Wetenschappelijke vergadering NWHHT
'Complicaties / toxiciteit'
 NKI, Amsterdam
 kno@nki.nl

2009



<http://www.thyroid2009.ca>

- 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 Cerqueira Mathias de C et al., ASCO GI Proceedings 2006; #293
- 5 www.nza.nl

ERBITUX[®]
CETUXIMAB
 Blocks EGFR – opens new options

Verkorte IB-tekst Erbitux 5 mg/ml

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

Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG₁ antilichaam. **Indicatie:** • 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 overgevoeligheidsreacties 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 overgevoeligheidsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoeligheidsreactie 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 overgevoeligheidsreactie, 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. **Elektrolytenstoornissen:** 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:** overgevoeligheidsreacties (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.

NIEUW!

PROVOX[®] Micron[®] HME

Filter en HME in één



Met trots presenteert Atos Medical een doorbraak in luchtwegbescherming: 's werelds eerste HME (warmte- en vochtwisselaar) voor gelaryngectomeerden, gecombineerd met een effectieve bacteriële en virale filter.

Provox Micron HME is ontworpen om leven en gezondheid te beschermen door filtratie van de ingeademde lucht van mogelijk schadelijke micro-organismen te bieden. In combinatie met de HME functie zorgt de Provox Micron voor een verbeterd klimaat in de luchtwegen van de gebruiker.

Bescherm wat belangrijk is.



Verhoogde bescherming tegen micro-organismen in de lucht

- Vermindert de doorgang van potentieel schadelijke ziekteverwekkers (bacteriën en virussen)
- Voordelig voor de patiënt, maar ook voor medisch zorgverleners, familie of verzorgers

De Provox Micron HME:

- Effectieve bacteriële en virale filter
- Volwaardige HME functie
- Discreet gekleurd
- Eenvoudige stoma-afsluiting voor spraak
- Past op alle Provox stomapleisters, LaryTubes en LaryButtons

Let's
talk about
life®

Atos Medical BV
Postbus 574 • 2700 AN Zoetermeer
Telefoon: +31 (0)79 5935000 • Fax: +31 (0)79 5935009
E-mail: info.nl@atosmedical.com • www.atosmedical.com

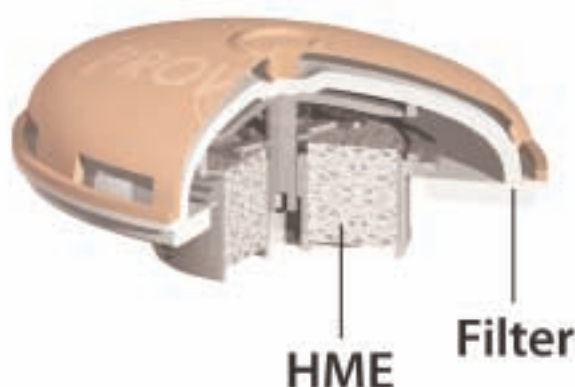
ATOS MEDICAL

PROVOX[®] Micron^{HME}

Filter en HME in één

De lucht die we inademen kan schadelijke micro-organismen met zich meedragen, zoals virussen en bacteriën. Ouderen en chronisch zieken zijn vaak vatbaarder voor infecties door een verminderde weerstand. Ook veel gelaryngectomeerden hebben een verminderde weerstand.

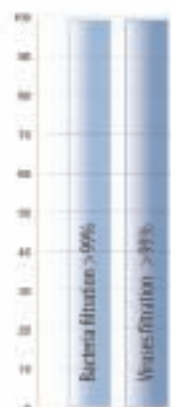
De Provox Micron HME bevat van binnen een originele Provox HME cassette (zie afbeelding hieronder) waardoor de ingeademde lucht bevochtigd en verwarmd wordt. Door het speciale elektrostatische filter wordt de lucht ook gefilterd op virussen en bacteriën.



Superieure filtratie eigenschappen

- Efficiënte virale filtratie >99% (VFE)
- Efficiënte bacteriële filtratie >99% (BFE)

Standards: MIL - M 369546 and ASTM F2101



Ik wil graag het volgende ontvangen:

- ☐ De Provox Micron HME brochure
- ☐ Een proefexemplaar van de Provox Micron HME



Naam: _____ M / V

Zorginstelling: _____

Adres: _____

Postcode & plaats: _____

Telefoon: _____

E-mail: _____