

Hoofd-Hals Journaal

Nederlandse Werkgroep



Hoofd-Halstumoren

In dit nummer:

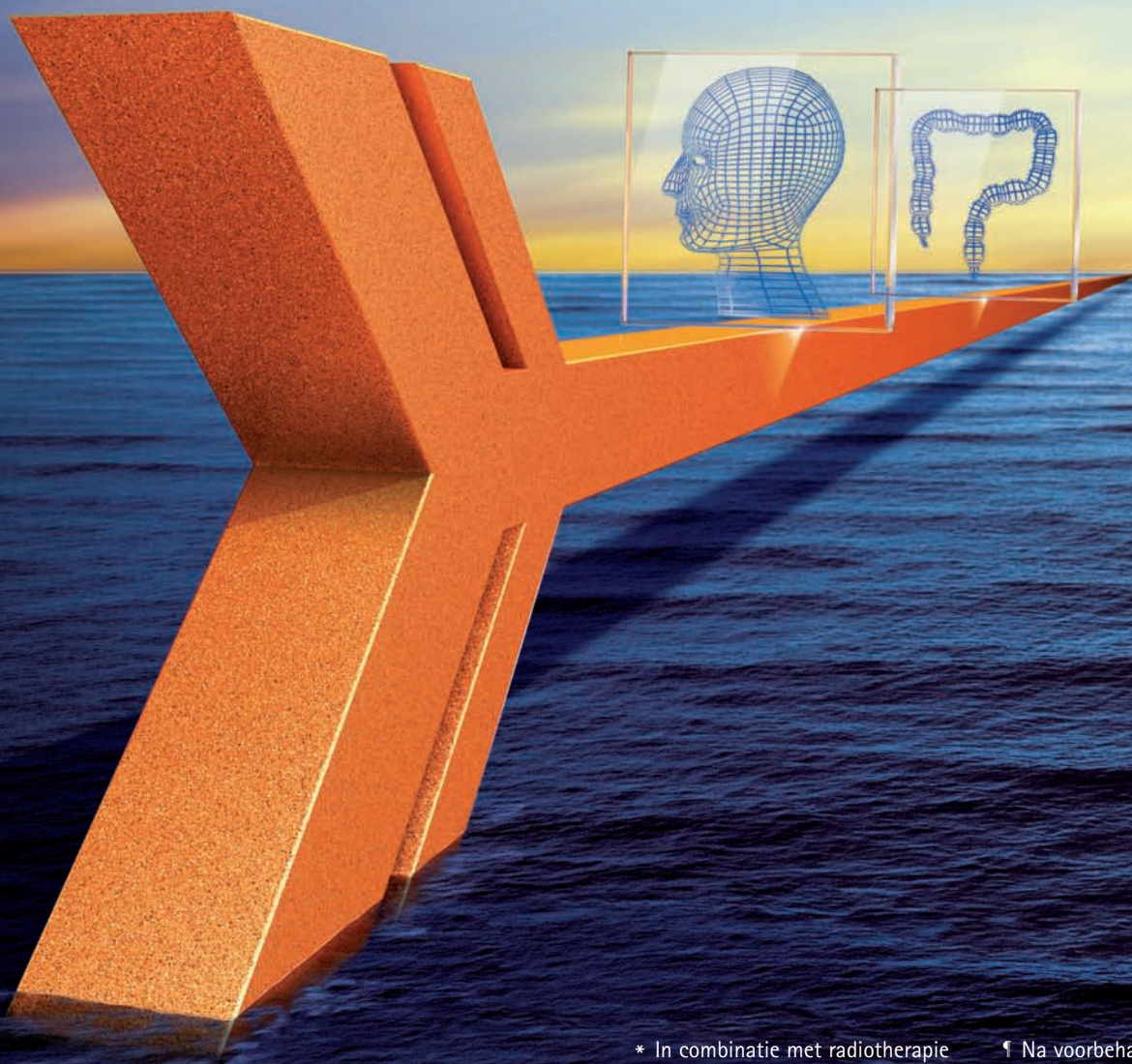
- Kwaliteitsindicatoren ●
- Richtlijnen ●
- Wetenschappelijke vergadering NWHHT ●

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}



* In combinatie met radiotherapie

† Na voorbehandeling met irinotecan

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*



COLOFON

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

Hoofdredacteur

Dr. L.E. Smeele, kaakchirurg

Eindredacteur

Dr. P.P. Knecht, kno-arts

Redactieleden

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

Mw. H. Moes, logopedist

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

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

Dr. C.R.N. Rasch, radiotherapeut

Dr. R.P. Takes, kno-arts

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

Secretariaat

M.S.C. van Heerden-van Putten

Postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein

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

E-mail: mscvanheerden@yahoo.com

Internet: www.NWHHT.nl

Bladmanagement

Kloosterhof Acquisitie Services,

Napoleonsweg 128a, 6086 AJ Neer

De heer H.G.P. Vullers

E-mail: info@kloosterhof.nl

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

Internet: www.kloosterhof.nl

Auteursrecht en aansprakelijkheid

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

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

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

ISSN-nr. 1571-6201 n

REDACTIONEEL

Denken over centralisatie

De NWHHT staat voor centralisatie van de hoofd-halsoncologie. Dat lijkt een open deur, - maar het is goed om eens stil te staan bij wat wij hier mee bedoelen. De oprichters van de NWHHT (in 2009 trouwens 25 jaar geleden) gingen uit van de veronderstelling dat concentratie van zeldzame, complexe en multidisciplinaire zorg leidt tot betere uitkomsten. Waarom was men daarvan overtuigd? Omdat men dat met eigen ogen kon waarnemen. Anno 1984 werd men geconfronteerd met de trieste gevolgen van een onprofessioneel verrichte operatie of bestraling, uit een ziekenhuis waar men over te weinig ervaring beschikte. De oprichters hadden geen grote observationele studies nodig om zichzelf en anderen te overtuigen centralisatie te propageren. Wat ook meespeelde is dat centralisatie kansen bood voor externe financiering van patiëntzorg en onderzoek, hoewel dat aanvankelijk nog monocentrisch gebeurde.

Er zijn nog steeds geen grote observationele studies gedaan in de hoofd-halsoncologie, maar des te meer in andere vakgebieden, zoals in de algemene chirurgie. In eigen land is hier veel werk aan verricht door de groep van Prof. Dr. D.J. Gouma hetgeen er uiteindelijk toe heeft geleid dat voor operaties aan het pancreas een aanbeveling en bij oesofaguschirurgie een verplichting bestaat dit te laten uitvoeren in gespecialiseerde hoog-volume centra. Van deze aanpak is het bewezen dat sterfte, opnameduur en complicaties afnemen.

Moeten wij nu alsnog dit onderzoek uitvoeren op het gebied van hoofd-halskanker? Het antwoord is nee; verwijzing naar de historie van de NWHHT en onderzoek-gegevens van grotere vakgebieden (met toegegeven, makkelijker te onderzoeken eindpunten) is meer dan voldoende argumentatie. En daarnaast is er ook nog zo iets als gezond verstand.

Vijfentwintig jaar na oprichting van de NWHHT is het nog steeds niet zo dat alle patiënten met hoofd-halstumoren in de centra worden behandeld. Ook duiken er geregeld satelliet constructies op, al dan niet met instemming van nota bene een NWHHT centrum. Dat is heel jammer en maakt het noodzakelijk dat wij blijven denken over centralisatie.

Oratie Prof.dr.
B.F.A.M. van der Laan

Wetenschappelijke
vergadering NWHHT

VWHHT workshop

Kwaliteitsindicatoren

<i>Redactioneel</i>	3
<i>Oratie prof.dr. B.F.A.M. van der Laan</i>	5
<i>Wisselingen in de redactie</i>	11
<i>Kwaliteitsindicatoren</i>	12
<i>Richtlijn en Richtlijn Commissie</i>	13
<i>NWHHT Jaarverslag 2007</i>	14
<i>Workshop Vlaamse Werkgroep Hoofd- Halstumoren 'Update on oropharyngeal carcinoma'</i>	16
<i>Voorjaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen</i>	17
<i>Proefschrift van Anke P. Jellema</i>	24
<i>Proefschrift van Wouter V. Vogel</i>	26
<i>Proefschrift van Mariëlle Ouwens</i>	27
<i>Proefschrift van Jan Karel Zuur</i>	30
<i>Proefschrift van Petra Jongmans</i>	32
<i>Congresagenda</i>	33

Richtlijnen

Inaugurele rede door Prof.dr. B.F.A.M. van der Laan

*Rede uitgesproken te
Groningen op 12 februari 2008 bij
de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Faculteit Medische
Wetenschappen aan de Rijksuniversi-
teit Groningen met de leeropdracht:
Keel-, Neus- en Oorheelkunde*

Is zwijgen goud?



*Mijnheer de Rector Magnificus,
zeer geachte aanwezigen,*

Een patiënte komt voor de uitslag van een onderzoek en krijgt uitvoerig uitleg over de diagnose kanker die gesteld is. Het slecht nieuws gesprek verloopt geheel volgens het boekje. Het betreft een kwaadaardig gezwel in de keel met uitzaaiingen in de hals.

Zij vraagt wat de behandelopties zijn. Alle risico's en bijwerkingen worden besproken. Patiënte lijkt te begrijpen dat het om een serieuze aandoening gaat en ook haar man knikt instemmend. Gedurende het gesprek wordt bij herhaling gesproken over een maligne gezwel, een kwaadaardige aandoening en het woord 'kanker' wordt regelmatig gebruikt. Patiënte heeft stembandkanker en het advies is een laryngectomie. Dit betreft een operatie waarbij de stembanden worden weggehaald en spreken is vervolgens in eerste instantie niet mogelijk. Wel kan dit, met behulp van een zogenaamd spraakknopje, opnieuw aangeleerd worden. Uiteindelijk verlaat patiënte de spreekkamer. Met de deurkruk in de hand draait mevrouw zich om en zegt opgelucht: "dokter ik ben zo blij dat het geen 'grote K' is, aan die vreselijke ziekte is mijn buur-

man namelijk overleden".

Dit is geen grap maar een waar gebeurd verhaal in mijn spreekkamer. Het verhaal benadrukt de noodzaak goed naar de patiënt te kijken en te luisteren en waar mogelijk controlevragen te stellen.

Als ik mevrouw beter had geobserveerd tijdens het gesprek had ik toen al op kunnen merken dat ze te opgewekt reageerde op het slechte nieuws. Ik had daar op in kunnen spelen door het stellen van vragen, om er op die manier achter te komen of de boodschap daadwerkelijk overgekomen was. Gelukkig heeft de deurkruk dit communicatieprobleem kunnen voorkomen. Geldt het spreekwoord "Spreken is zilver, zwijgen is goud" als je het hebt over een communicatieprobleem? Klachten met betrekking tot een bezoek aan het ziekenhuis gaan vaak over communicatie. Ook wanneer het gaat over een complicatie van de behandeling leidt zwijgen vaak tot een gebrek aan vertrouwen in de relatie tussen arts en patiënt. Klachten en claims zijn dan vaak het gevolg. Het is daarom belangrijk in gesprek te blijven zodat duidelijk wordt wat er is gebeurd en waarom.

"Spreken is zilver" geldt wel degelijk als je als arts alle behandelopties met een

patiënt bespreekt, maar uiteindelijk is het aan de patiënt om te bepalen wat hij wil. Als arts dien je na het geven van alle informatie te zwijgen. Dan moet de patiënt de tijd krijgen om een afweging te maken welke behandeling voor hem de beste kwaliteit van leven geeft. Er is tegenwoordig veel mogelijk, maar soms is de prijs wel erg hoog. Bij het afleggen van de eed van Hippocrates belooft je dat je de geneeskunst naar beste kunnen zult uitoefenen ten dienste van je medemens. Dat je zult zorgen voor zieken, de gezondheid zult bevorderen en lijden zult verlichten. Je stelt daarbij het belang van de patiënt voorop en eerbiedigt zijn opvattingen. Dat niet behandelen ook een optie kan zijn wordt niet altijd goed met de patiënt besproken, dit illustreer ik aan de hand van het volgende voorbeeld.

Mijn vader was huisarts in hart en nieren. Hij heeft zijn praktijk na 20 jaar met pijn in het hart moeten overdragen om te zorgen voor zijn vrouw en later ook zijn dochter. Deze zorg gaf hij met liefde en volle overgave. Hij steunde en begeleidde hen bij alle behandelingen die ze moesten ondergaan, tot aan hun sterfbed. Toen hij later zelf ook kanker kreeg, koos hij voor een palliatief traject. Niet omdat hij eenzaam was of zich ziek voelde, integendeel, hij stond nog midden in het leven, maar de kwaliteit van leven stond bij hem voorop. Hij wist maar al te goed wat al die behandelingen inhielden en wat de prognose was. Ondanks aandringen van zijn behandelend arts bleef hij volharden in zijn besluit. Een vol jaar heeft hij nog intens kunnen genieten van zijn leven.

Waarom dit persoonlijke verhaal? Het verleden vormt je. Doordat ik zag hoeveel voldoening het mijn vader gaf om mensen te helpen ben ook ik medicijnen gaan studeren. De Keel-, Neus- en Oorheelkunde trok omdat ik naast een praktische aanleg graag fijne handenarbeid verricht, de microscopische oorchirurgie is hiervan een prachtig voorbeeld. Dat de Oncologie, ofwel kankerleer, van het hoofd-halsgebied uiteindelijk mijn aandachtsgebied is geworden komt waarschijnlijk voort uit die basisbehoefte om mensen met kanker te ondersteunen en te begeleiden. In deze rede zal ik mijn visie presenteren

over de universitaire taken van de afdeling, zoals patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs, met de nadruk op mijn aandachtsgebied, de hoofd-halsoncologie.

Hoofd-Halsoncologie

Dat de hoofd-halsoncologie binnen de KNO-heelkunde een belangrijke plaats inneemt komt tot uiting in het toenemend aantal leerstoelen hoofd-halsoncologie binnen ons vakgebied. In de afgelopen jaren zijn er al meerdere oraties of afscheidsredes gehouden door hoogleraren KNO met betrekking tot de hoofd-halsoncologie.^[1-9] Ik ga u dan ook niet uitgebreid onderhouden over dit onderwerp, doch voor de niet ingewijden zal ik in het kort bespreken wat de hoofd-halsoncologie behelst.

Kanker in het hoofd-halsgebied is een relatief zeldzame aandoening. Ongeveer 5-6% van alle kwaadaardige tumoren in Nederland ontstaan in het hoofd-halsgebied. In Nederland gaat het om ongeveer 2500 nieuwe gevallen per jaar.^[10] Door de bevolkingsgroei is er een trend waar te nemen dat deze vorm van kanker jaarlijks met 4-5% in aantal stijgt.^[11] Ondanks dat de incidentie van hoofd-halstumoren bij de mannen daalt, is het bij vrouwen al geruime tijd onveranderd gebleven. Dit is te wijten aan een toenemend rook- en alcoholgebruik onder de vrouwelijke bevolking.

Roken en alcohol zijn de belangrijkste oorzakelijke factoren voor het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Deze vorm van kanker gaat uit van het slijmvlies van de neus, mond en keelholte. Naast deze vormen van kanker behoren ook tumoren die uitgaan van de speekselklieren, de huid, het bot en de weke delen van het hoofd tot het werktelein van de hoofd-halsoncologie.

Hoofd-halsoncologie vraagt om een optimale samenwerking. Zoals uit de opsomming van de verschillende soorten tumoren mag blijken vallen tumoren in het hoofd-halsgebied binnen het werktelein van diverse specialismen. Naast de KNO-arts zijn ook de Kaakchirurg, Radiotherapeut, Plastisch - en Algemeen

Chirurg, Patholoog en de Radioloog zeer nauw betrokken bij de diagnostiek en behandeling van deze patiëntengroep. Al meer dan 35 jaar bestaat binnen het Universitair Medisch Centrum Groningen een multidisciplinaire werkgroep Hoofd-Halstumoren. Vanaf de beginperiode tot nu heeft de werkgroep een enorme groei doorgemaakt. Inmiddels beschikken we over twee behandellocaties, een in Groningen en een in Leeuwarden. Dit om de patiënten binnen de regio van de drie noordelijke provincies optimaal van zorg te kunnen voorzien. Ook is het aantal werkgroepleden per locatie toegenomen. Alleen al binnen de afdeling KNO van het UMCG is het aantal gegroeid van één naar vier oncologen.

In het kader van het optimaliseren van de communicatie vervullen twee oncologiecoördinatoren binnen de afdeling KNO een belangrijke taak als schakel tussen patiënt, verwijzend specialist en het hoofd-halsteam. Zij spelen een belangrijke rol in de eerste opvang na het (slechtnieuwsgesprek bij de arts, waarbij zij controleren of alle informatie goed is overgekomen en eventueel zaken kunnen verduidelijken. Tevens coördineren zij alle afspraken rondom het zorgtraject van de patiënt.

Zowel de paramedische als de psychosociale zorg rond deze patiëntengroep zijn een niet te onderschatten onderdeel van de behandeling. Een chirurgische- of bestralingsbehandeling aan hoofd of hals heeft vaak ernstige consequenties voor het uiterlijk maar ook voor het spreken, eten of slikken. Spraak- en/of slikrevalidatie door de Logopedist, ondersteuning bij voeding door de diëtist, mondzorg door de mondhygiënist of epithesen gemaakt door de prothetist zijn maar enkele voorbeelden van de superspecialistische nazorg voor de patiënt binnen deze patiëntengroep.

Dit brengt mij op het belang van centralisatie van de zorg rondom patiënten met hoofd-halskanker. Concentratie van de hoofd-halsoncologische zorg is van groot belang omdat er alleen op die manier voldoende kennis en kwaliteit aanwezig is om deze superspecialistische zorg aan te kunnen bieden.^[12, 13] Daarnaast is in

zo'n centrum de infrastructuur aanwezig om klinisch relevant wetenschappelijk onderzoek te verrichten om deze zorg nog verder te optimaliseren. Enkele plannen betreffende het oncologisch onderzoeksprogramma wat ik binnen onze afdeling heb geïnitieerd wil ik graag later met u delen.

Het moge duidelijk zijn dat de hoofd-halsoncologie topsport is waarbij samenwerking onontbeerlijk is.

Patiëntenzorg

De patiëntenzorg staat centraal. Het beleid van de afdeling is daar dan ook op gericht. Mijn voorganger, wijlen professor Frans Albers, heeft er voor gezorgd dat binnen de afdeling KNO van het Universitair Medisch Centrum Groningen patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek, onderwijs en opleiding in hoge mate geïntegreerd wordt verzorgd.

Deze integratie is recentelijk ook doorgevoerd in de organisatie van de afdeling. Samenwerking, kwaliteit en herkenbaarheid bleken belangrijke sleutelwoorden. Het afdelingsbestuur bestaat nu uit leden van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde en het Universitair Audiologisch Centrum. Door integratie van onze universitaire taken zijn wij in staat om superspecialistische zorg te leveren. Onderwijs houdt je scherp en wetenschappelijk onderzoek geeft de mogelijkheid om nieuwe ideeën uit te werken en te integreren in de patiëntenzorg. Innovatie is nodig om de zorg vooruit te helpen. Naast deze topreferente zorg is het belangrijk om ook de basale en algemene taken van het vak niet uit het oog te verliezen. Wij prijzen ons gelukkig dat wij met ons Universitair Medisch Centrum midden in de stad Groningen gehuisvest zijn.

Het feit dat ons ziekenhuis al twee eeuwen lang behalve een universitair- ook een stads- en streekziekenhuis is, betekent dat wij naast de topreferente zorg ook een groot aandeel in de algemene zorg hebben. De samenwerking tussen het UMC en de collega's in de Ommelanden is van groot belang om de zorg voor patiënten in de regio te kunnen waarborgen.

Het is belangrijk dat wij als universitaire

KNO kliniek naast de topreferente zorg ook onze expertise in de basiszorg behouden. De nieuwste ontwikkelingen in het vak ontstaan meestal in de basiszorg. Neem weer de hoofd-halsoncologie als voorbeeld. Tumoren rond de schedelbasis zijn tumoren die groeien tot aan de meningen (het hersenvlies), het grensgebied tussen het vakgebied van de Neurochirurg en de KNO-arts.

Een voorbeeld van het overnemen van algemene vaardigheden binnen de oncologische zorg is de endoscopische behandeling van tumoren in de neus- en neusbijholte. Uitgebreide operaties hebben plaats gemaakt voor minder invasieve methoden. De uitgebreide ervaring van de KNO arts met de endoscopische neusbijholte chirurgie heeft geleid tot een minder invasieve methode voor de behandeling van het 'hypofyse adenoom'. Waar voorheen de route naar de hypofyse voor de neurochirurg werd vrijgelegd via het neustussenschot wordt nu met de endoscopische techniek de hypofyse benaderd via de neusgang. Dit betekent voor de patiënt geen littekens, een korter durende operatie en minder postoperatieve klachten.

Ook bij de chirurgische behandeling van tumoren rond de gehoorgang is algemene KNO-heelkundige kennis onontbeerlijk voor de hoofd-halsoncoloog. Uitgebreide halschirurgie gecombineerd met een microscopische resectie van het rotsbeen tot aan de inwendige gehoorgang, kunnen nodig zijn voor een radicale verwijdering van het gezwell, zo mogelijk, met behoud van functie en cosmetiek door het sparen van de aangezichtszenuw en het binnenoor.

Dat basiszorg kan leiden tot vernieuwing binnen de hele afdeling KNO blijkt uit innovatieve projecten die zijn voortgekomen uit de analyse van ons Sludertraject. Sluderen staat voor amandelen knippen bij een kind, een overzichtelijk zorgtraject binnen onze eigen afdeling. Bij de analyse van dit zorgtraject kwam naar voren dat de wachttijd tussen aanmelding en behandeling van het kind te lang was. De wachttijd om door een KNO-arts gezien te worden was 6-8 weken. Vervolgens

bleek er wederom een wachttijd te bestaan als was besloten tot een operatieve ingreep over te gaan, omdat het pre-operatieve spreekuur van de anesthesist overvol was. Tevens werd duidelijk dat de berichtgeving naar de huisarts en de communicatie met het dagbehandelingcentrum te omslachtig was en dientengevolge te lang duurde. Een aanpassing in de procedure waarbij de verslaglegging werd gestructureerd en de berichtgeving aan de huisarts werd ingekort kon de snelheid van dit hele proces worden teruggebracht van 20 dagen naar 2-3 dagen. Deze analyse heeft positieve gevolgen gehad voor de snelheid in afhandeling van correspondentie binnen de hele KNO-kliniek.

Het hebben van minder elektronische naslagmogelijkheden, wat een negatief effect was van deze aanpassing in de procedure, heeft weer geleid tot een innovatieproces met betrekking tot het ontwikkelen van een Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). Samen met de afdeling ICT van ons ziekenhuis hebben we het EPD kunnen combineren met een automatisch gegenereerde brief naar de huisarts. Op deze wijze heeft de analyse van ons Sludertraject geleid tot een veel efficiëntere werkwijze.

Mijn overtuiging is dan ook dat de superspecialisatie binnen de KNO-heelkunde, die zich binnen de Universitaire Centra aan het ontwikkelen is, uiteindelijk niet moet leiden tot een opsplitsing van het vak in diverse subspecialismen. De diverse deelgebieden van de KNO-heelkunde zijn daarvoor te veel met elkaar verweven.

Opleiding

Het feit dat de KNO staf binnen onze afdeling het vak in de volle breedte beheerst en geen superspecialist is op een klein vakgebied, komt de opleiding van de arts assistenten ten goede. De arts-assistent kan voor supervisie over ieder onderwerp bij de hele staf terecht. Voor specifieke vragen over een specialistisch onderwerp is altijd overleg mogelijk met het staflid dat dit onderwerp als aandachtsgebied heeft. Dit zorgt voor een evenwichtige opleiding waardoor een all-round opgeleide KNO-arts met voldoende specifieke kennis zijn eigen praktijk kan starten.

Wat betreft de opleiding staan een aantal vernieuwingen op stapel. Het opleidingscurriculum zal worden ingericht volgens de nieuwste maatstaven, vastgelegd in het CanMeds model. Dat wil zeggen dat de opleiding modulair wordt ingericht aan de hand van zeven competenties. Hierbij komen zaken aan bod waar bij de oude manier van opleiden volgens het "meester-gezel" principe niet voldoende aandacht was. Waar ik op doel is de aandacht voor communicatie en samenwerken. Naast de competenties als medisch handelen, wetenschap en professionaliteit wordt onder andere ook gekeken naar de competenties maatschappelijk handelen en organisatie. Dit wordt in het nieuwe opleidingssysteem niet alleen ingevoerd, maar in tegenstelling tot het oude systeem ook getoetst. De KNO vereniging heeft zich ingezet om dit nieuwe opleidingscurriculum, "ENTER" genaamd, te ontwikkelen. Het is aan ons als opleiders om dit curriculum in te voeren en te bewaken.

Behalve de opleiding tot KNO-arts biedt onze afdeling ook opleidingsmogelijkheden voor andere geledingen binnen de organisatie. Dit varieert van een superspecialistische vervolgopleiding zoals de KNO vervolgopleiding oncologie (KNOVOO) of de opleiding tot klinisch fysisch audioloog binnen het Universitair Audiologisch Centrum tot stageplaatsen voor de opleiding logopedie, verpleging en medische administratie.

Naast een verbetering van de opleiding KNO is ook uitbreiding van de opleiding noodzakelijk. Het noorden van het land kampt nog steeds met een tekort aan KNO-artsen. Wij voorzien in de opleiding van KNO-artsen voor een groot deel van Nederland, namelijk voor de drie noordelijke provincies. Het blijft moeilijk om collega's te motiveren om in dit deel van Nederland te komen wonen en werken. Plannen om een derde B-opleiding in Leeuwarden te starten, naast de al bestaande B-opleidingen in Zwolle en het Martini-Ziekenhuis zijn in een vergevorderd stadium. Op die manier kan de kwaliteit en kwantiteit van de opleiding voor de regio gewaarborgd blijven. Dit kan alleen met een opleidingsklimaat waar continuïteit en structuur hand in hand

gaan. Het is daarom betreurenswaardig dat de minister van VWS de marktwerking in de zorg ook heeft doorgevoerd in de toewijzing van het aantal opleidingsplaatsen per ziekenhuis. Daar waar voorheen de overheid een advies gaf, is dit sinds januari 2008 bindend. De laatste jaren heeft de KNO-vereniging op basis van zijn eigen inschatting een juist aantal KNO-artsen opgeleid. Relatief gezien blijft er in het noorden echter een chronisch tekort aan KNO-artsen te bestaan. Het zou van inzicht spreken als de minister het beleid van de beroepsvereniging volgde en niet het aantal opleidingsplaatsen vermindert zonder daarvan de consequenties te overzien. Door deze maatregel dreigt er in het noorden in de komende jaren een vermindering van de opleidingscapaciteit te komen, hetgeen funest zou zijn voor de KNO-patiëntenzorg in de hele noordelijke regio.

Wetenschappelijk onderzoek

"Toegankelijke Innovatieve Zorg" is de Missie van onze afdeling. Innovatie is niet alleen het gebruik maken van ICT in de zorg. Innovatie betekent ook dat je problemen of vragen die opkomen bij de diagnostiek of behandeling analyseert en onderzoekt. De resultaten van die onderzoeken kunnen dan weer gebruikt worden om de patiëntenzorg te optimaliseren, dit heet translationeel onderzoek. Translationeel onderzoek is veelbelovend onderzoek uit het laboratorium vertalen naar een toepassing die ten goede komt aan de patiënt. Binnen de afdeling is het basaal wetenschappelijk onderzoek sterk verweven met de patiëntenzorg en wel binnen het onderzoeksprogramma communicatieve systemen: Horen en Spreken [14, 15].

Vandaag wil ik het oncologisch wetenschappelijk onderzoek met u bespreken wat valt binnen het onderzoeksprogramma communicatieve systemen: Spreken.

Daarvoor neem ik u mee naar mijn eerste ervaring met klinisch onderzoek binnen de Nederlandse Werkgroep Hoofd Hals Tumoren (NWHHT). Dat was in 1988, ik was 1^e jaars arts-assistent in opleiding te Utrecht. Op de zolder van de oude KNO kliniek werd een bijeenkomst georganiseerd door de NWHHT. Men had de

behandeling van het T3 larynxcarcinoom binnen Nederland geanalyseerd. Het bleek dat iedere kliniek zijn eigen behandelprotocol hanteerde.^[16] Na analyse bleek de genezingskans duidelijk te verschillen bij de diverse behandelprotocollen. Het was als patiënt binnen Nederland dus van belang in welke kliniek je behandeld werd. Dit onderzoek heeft uiteindelijk geleid tot de ontwikkeling van een landelijk protocol voor de behandeling van het larynxcarcinoom. Aanstaaende vrijdag 15 februari wordt door de NWHHT de revisie Evidence Based richtlijn Larynxcarcinoom gepresenteerd. Er is in de literatuur geen hard bewijs gevonden wat de beste behandeling voor het ver gevorderde larynxcarcinoom is, maar landelijk is er wel een consensus geformuleerd. Ik citeer: "Bij elke patiënt met een larynxcarcinoom dient een larynxsparende therapie te worden overwogen, ook indien er sprake is van een gevorderd stadium. Het bereiken van curatie is het primaire doel van de behandeling. Daarnaast spelen factoren die de kwaliteit van het leven beïnvloeden een rol bij de keuze van de behandeling. Bij patiënten met een larynxcarcinoom gaat het hierbij vooral om de functionaliteit van de bovenste lucht- en voedselweg." Einde citaat.^[17] In de revisierichtlijn is deze tekst onveranderd gebleven.^[18]

Dat primair gekozen wordt voor genezing, lijkt voor de hand te liggen, maar dat de kwaliteit van leven ook een belangrijke rol speelt bij de keuze van de behandeling maakt dat in sommige gevallen de genezing in het gedrang komt. Ik zal u dat uitleggen aan de hand van de verschillende vormen van behandeling van het T3 larynxcarcinoom in Nederland van vóór de consensus. In Groningen was het gebruikelijk alle patiënten met een T3 larynxcarcinoom te behandelen met een schema van bestraling met direct aansluitend een laryngectomie, met andere woorden bij alle patiënten werden de stembanden verwijderd. Landelijk gezien bleek dit de beste behandeloptie te zijn, de meeste patiënten waren 5 jaar na behandeling tumor vrij. In andere centra waar alleen werd bestraald, was de 5 jaars overleving minder goed. Omdat in dit behandelprotocol alleen werd geopereerd in het geval van een recidief,

behielden de meeste patiënten hun stembanden en daardoor de beste kwaliteit van leven.

In de landelijke richtlijn is daarom gekozen voor radiotherapie als primaire behandeling bij het larynxcarcinoom, ondanks de mogelijk iets slechtere overlevingskansen. Maar daar wordt aan gewerkt, de bestralingsbehandeling wordt steeds meer geoptimaliseerd; er zijn andere bestralingsschema's en meer mogelijkheden om gezonde delen in het hoofd-halsgebied te sparen.^[19] Het probleem is echter dat er ondanks al die nieuwe ontwikkelingen nog steeds tumoren zijn die niet goed reageren op een bestraling, met een laryngectomie als gevolg.

Naar aanleiding van het bovenstaande heb ik me een tweetal vragen gesteld, namelijk:

- Hoe kunnen we nu voorkomen dat we de patiënt door een operatie het zwijgen opleggen?
- En wanneer er geen andere uitweg is, hoe kun je er dan voor zorgen dat de patiënt zo min mogelijk hinder ondervindt van het feit dat hij geen stembanden meer heeft?

Binnen het oncologisch onderzoeksprogramma van de afdeling heb ik drie onderzoekslijnen opgezet met als uitgangspunten:

1. *De zwijgende cel*

Bepalen of genetische veranderingen in de cel de gevoeligheid van het larynxcarcinoom voor de bestralingsbehandeling zou kunnen voorspellen.

2. *Het sprekende beeld*

Door gebruik te maken van functionele beeldvorming beoordelen of de bestraling van het larynxcarcinoom aanslaat.

3. *De zwijgende laten spreken*

Optimalisatie van de hulpmiddelen die worden gebruikt bij de spraakvalidatie van een gelaryngectomeerde patiënt.

1. *Genexpressie: de zwijgende cel*

Dit is een zoektocht naar de oorsprong van het probleem. Tumoren ontstaan door schade in het genetisch materiaal

van de cel. Door een grote variëteit in genetische schade kunnen kankercellen wel of niet gevoelig zijn voor bestraling. Als we deze gevoeligheid voor aanvang van de behandeling zouden kunnen bepalen dan kan indien nodig naar een alternatief worden gezocht.

Voor borstkanker is bekend dat een genetische aanleg, bijvoorbeeld het BRCA2 gen, een verhoogde kans geeft op het krijgen van borst- en/of eierstokkanker bij vrouwen. Een dergelijk gen is voor tumoren in het hoofd-halsgebied (nog) niet gevonden. De meeste studies naar genetische schade zijn verricht bij hoofd-halstumoren in het algemeen, terwijl er sterke aanwijzingen zijn dat het biologische gedrag van larynxtumoren verschilt van de tumoren op andere locaties in het hoofd-halsgebied. Daarom bestuderen wij de genetische schade alleen bij het larynxcarcinoom en niet bij de hele groep hoofd-halstumoren. Het is bekend dat schade op chromosoom 11 vaak (in 36% van de gevallen) voorkomt bij kanker in het hoofd-halsgebied. Bij nadere analyse van amplicon 11q13 bleek dat het gen Fas-associated death domain (FADD) vaak betrokken was bij de beschadiging van chromosoom 11. Na bestudering van dit gen bij 167 larynxtumoren bleek dat er een associatie bestond tussen een verhoogd FADD en een slechte reactie op de behandeling.^[20] Verdere studies moeten uitwijzen of genetische schade inderdaad van invloed is op de bestralingsgevoeligheid van het larynxcarcinoom. Hiervoor is een intensieve samenwerking gestart met de afdelingen pathologie en radiotherapie binnen de researchgroep Head and Neck Cancer van het UMCG. De eerste KNO promovendus lijkt zijn promotieonderzoek over genetische schade bij het larynxcarcinoom binnenkort te kunnen afronden. Het zou mooi zijn als we met deze ingezette onderzoekslijn in de toekomst patiënten zodanig zouden kunnen selecteren dat de meeste van hen hun stembanden kunnen behouden.

2. *functionele beeldvorming: sprekende beelden*

Ondanks zorgvuldige selectie van patiënten voordat ze een bestralingsbehandeling ondergaan, kan het toch voorkomen

dat de tumor weer begint te groeien. Na een behandeling is het soms lastig om een onderscheid te maken tussen recidief tumorgroei of ontstekingsweefsel in het bestraalde gebied. De vraag is dan ook hoe beeldvorming ons kan helpen bij deze differentiatie en wat is eigenlijk functionele beeldvorming? Veel gebruikte technieken bij de beeldvorming zijn röntgenstralen zoals bij de CT-scan of magnetisme zoals bij de MRI. Dit zijn echter statische beelden, waarmee je afwijkingen van de normale anatomie fraai in beeld kunt krijgen. Wat je met conventionele beeldvorming niet kunt zien is of deze gebieden ook metabool actief zijn. Tumoren hebben namelijk een verhoogde stofwisseling en kunnen via metabole tracers zichtbaar gemaakt worden. Een van de belangrijkste metabole tracers is een radioactief suiker analoog, Fluor18-Deoxy-Glucose (FDG). FDG wordt wereldwijd gebruikt en is commercieel verkrijgbaar. Wij participeren in de landelijke RELAPS studie die wordt gecoördineerd vanuit het VU medisch centrum, waarbij FDG wordt gebruikt om recidief tumor te onderscheiden van een ontsteking in bestraald gebied.^[9]

Het nadeel van suikers is echter dat het behalve in tumorcellen ook in ontstekingscellen wordt opgenomen. En dat is nu net wat we niet wilden want we zijn juist op zoek naar het verschil tussen tumorweefsel en ontstekingsweefsel. Daarom zoeken we naar nieuwe tracers die dit probleem omzeilen. Enkele voorbeelden zijn eiwit tracers zoals radioactief gelabeld Tyrosine of Methionine. In samenwerking met de afdeling nucleaire geneeskunde & moleculaire beeldvorming is aangetoond dat eiwitten, zoals Tyrosine, veelbelovende tracers kunnen zijn bij de evaluatie van het bestraalde larynxcarcinoom.^[21] Helaas is Tyrosine niet commercieel verkrijgbaar en moeilijk te produceren. Een makkelijker te produceren eiwittracer is Methionine. Deze tracer wordt nu door ons onderzocht op bruikbaarheid in de praktijk. Momenteel wordt deze Methionine tracer eveneens getest in de RELAPS studie om te onderzoeken of deze tracer betere resultaten geeft. De bestralingsgevoeligheid is verder ook afhankelijk van de zuurstofvoorziening in

de tumor. Met de FAZA PET, een zuurstof tracer, kun je door middel van functionele beeldvorming de zuurstofvoorziening in de tumor bepalen. Binnenkort, als ons ziekenhuis eindelijk ook een gecombineerde PET/CT heeft, kan een studie gestart worden waarbij we de functionele PET beelden zullen combineren met de conventionele CT-scan en de meting van zuurstofmarkers in het histologisch preparaat van de larynx. Op deze manier kunnen de zwijgende cellen zich tot spreken-de beelden vormen, wat in de toekomst zou kunnen leiden tot een betere selectie van de behandeling voor patiënten met een larynxcarcinoom.

3. Spraakvalidatie: de zwijgende laten spreken

Na een laryngectomie zijn de stembanden verwijderd. In Groningen is in de jaren 80 van de vorige eeuw een spraakbutton ontwikkeld die langdurig in het lichaam van de patiënt aanwezig blijft.^[22] Dit is een soort knopje wat werkt als een klep tussen de luchtpijp en de slokdarm. Door lucht in de slokdarm te blazen kun je leren met dat geluid te articuleren. In de praktijk praat je dan over een traject van een aantal weken onder begeleiding van een logopediste.

Het probleem van die spraakbutton is echter dat hij op den duur gaat lekken omdat hij wordt overgroeid met een biofilm van bacteriën en schimmels. Dit verkort de levensduur van de button. De patiënt moet dan op de polikliniek de button te laten vervangen. Een kortduurende poliklinische ingreep, maar naast de kosten die het met zich meebrengt is het ook belastend voor de patiënt. Er zijn diverse buttons met verschillende eigenschappen.

Bij de ene is de levensduur van de button in het lichaam van de patiënt langer en een andere button spreekt weer makkelijker. Het is nooit goed onderzocht welke button het meest effectief is. Om die vraag te kunnen beantwoorden zijn we een multicenter, prospectief gerandomiseerde doelmatigheidsstudie gestart in samenwerking met de afdeling epidemiologie. De vraag die wij hopen te beantwoorden is welke button de langste levensduur in het lichaam van de patiënt heeft, de minste kosten met zich mee

brengt en welke button door de patiënt het meest wordt gewaardeerd.

Een andere vraag waar we ons al jaren mee bezig houden is hoe we de levensduur van die button kunnen verlengen? Op dit onderwerp zijn al diverse arts-assistenten van de KNO gepromoveerd of gaan dit binnenkort doen. De belangrijkste bevindingen zijn dat de ingroei van de biofilm in het siliconenrubber kan worden beïnvloed door een aanpassing van de eigenschappen van het siliconenrubber of door een aanpassing van het dieet van de patiënt. Door het oppervlak van het siliconenrubber extra glad te maken of te bewerken met een coating kan de levensduur van de button worden verlengd.^[23]

Het gebruik van probiotica werkt helaas niet bij een alveesklierontsteking zoals u recent in de krant hebt kunnen lezen.

^[24] Wij hebben echter aangetoond dat bij het gebruik van probiotica, zoals Yakult light, de verblijfsduur van de button kan worden verlengd.^[25] Mogelijk speelt een bacterie daarbij een rol, die we recent hebben kunnen analyseren als een belangrijke participant in de biofilm.

In samenwerking met de disciplinegroep Biomedical Engineering en de afdeling medische microbiologie, hebben we gevonden dat de bacterie *Lactobacillus* naast de reeds bekende schimmel *Candida Albicans* veelvuldig in de ingegroeide biofilm aanwezig is.^[26] Mogelijk is dit een nieuw aanknopingspunt in de strijd tegen de biofilm en vóór verlenging van de levensduur van de button.

Biomedical Engineering, een innovatief vak bij uitstek, kan gebruikt worden om het ontwerp van de button aan te passen, zodat biofilmvorming of andere ongemakken minder vaak voorkomen. Hierbij moet u niet alleen denken aan veranderingen van de button zelf maar ook aan meer onconventionele oplossingen, zoals de implantatie van een spraakprocessor, de zogenaamde electrovoice. Iets wat met de nieuwste ontwikkelingen op ICT gebied, waarbij alles kleiner en krachtiger kan worden gemaakt, binnen de mogelijkheden ligt.

Tot slot

Het is een voorrecht dat ik in de gelegenheid gesteld ben om aan het hoofd van de Groningse KNO kliniek te mogen staan. Een afdeling met een missie: Toegankelijke Innovatieve Zorg. Alle facetten van het vak waarover ik u in mijn rede heb onderhouden dragen die missie in zich. De patiëntenzorg staat centraal, is toegankelijk en blijft in ontwikkeling door innovatief onderzoek en vernieuwend onderwijs. Mijn visie betreffende spreken en zwijgen zal ik over brengen op de assistenten die het vak nog gaan leren. Zij zijn de KNO-artsen van de toekomst, hun patiënten zijn gebaat bij een goede communicatie. Dat betekent een persoonlijk consult in de spreekkamer en niet via telefoon of computer. De persoonlijke relatie tussen arts en patiënt blijft essentieel in een behandelrelatie.

De innovatieve ontwikkelingen in de ICT kunnen zeer zeker behulpzaam zijn maar nooit het persoonlijk contact vervangen. We moeten er alles aan doen om het soort communicatieproblemen, waarover ik u tijdens mijn inleiding vertelde, te voorkomen. De opmerking van de patiënte over de 'Grote K' betekent dat er nog steeds een taboe heerst rond kanker. Dit taboe moeten we zien te doorbreken. De "Grote K" staat bij mij niet alleen voor kanker maar ook voor kennis, (k) creativiteit, karakter, kwaliteit en (k) communicatie. De conclusie van mijn oratie is daarom:

"Zwiegen is nait goud"

Ik heb gezegd

Literatuurlijst

1. *Halsreikend ontwikkelen*. Prof.dr. C.R. Leemans; Amsterdam, 22 maart 2002
2. *Je stem of je leven*. Prof.dr R.J. Baatenburg de Jong; Leiden, 3 december 1999
3. *Het onderscheiden van hoofd- en halszaken: een vak apart*. Prof.dr. A.J.M. Balm; Amsterdam, 9 juni 2004
4. *Van verbazing naar vanzelfsprekendheid*. Prof.dr. F.J.M. Hilgers; Amsterdam, 23 september 2004
5. *Communicatie en genot*. Prof.dr R.J. Baatenburg de Jong; Rotterdam, 1 december 2006
6. *zOrg om kanker*. Prof.dr. H.A.M. Marres;

- Nijmegen, 16 maart 2007
7. *Voortgang en stilstand?* Prof.dr G.J. Hordijk, afscheidscollege; Utrecht, 25 mei 2007
 8. *K(rachtige) N(ieuwwe) O(ntwikkelingen)*. Prof.dr. B. Kremer; Maastricht, 8 juni 2007
 9. *Selectie tot hoofddoel: een halszaak*. Prof. dr. R. de Bree; Amsterdam, 14 september 2007
 10. Nederlandse kankerregistratie. <http://www.ikcnet.nl/page.php?id=160>
 11. Siesling S, Visser O, van Dijk JAAM, Coebergh JWW. Veranderingen in de incidentie van kanker in Nederland in de periode 1989-2003. *Ned Tijdsch Oncol* 2006; 3:200-4
 12. van der Laan BFAM. Concentratie van hoofd-haloncologische zorg. *Ned Tijdsch KNO-heelk* 2006; 12:65-6
 13. *Maxillofaciale oncologie. Kwaliteit door samenwerking en concentratie*. Prof.dr. J.L.N. Roodenburg, kaarchirurg-oncoloog; Groningen, 14 november 1995
 14. *Luisteren naar het oor*. Prof.dr. P. van Dijk, klinisch fysisch audioloog; Groningen, 31 januari 2006
 15. *Aan het woord doen komen*. Mw. Prof.dr. S.M. Goorhuis-Brouwer, orthopedagoog; Groningen, 8 februari 2000
 16. Terhaard CH, Hordijk GJ, van den Broek P, de Jong PC, Snow GB, Hilgers FJ, Annyas AA, Tjho-Heslinga RE, de Jong JM. T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992; 17:393-402
 17. Richtlijn Larynxcarcinoom, van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren (NWHHT) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; ISBN 90-75141-98-X
 18. www.nwhht.nl
 19. *Beter nooit, dan laat!* Prof.dr. J.A. Langendijk, radiotherapeut-oncoloog; Groningen, 7 maart 2006
 20. Gibcus JH, Menkema L, Mastik MF, Hermesen MA, de Bock GH, van Velthuysen ML, Takes RP, Kok K, Alvarez Marcos CA, van der Laan BF, van den Brekel MW, Langendijk JA, Kluin PM, van der Wal JE, Schuur E. Amplicon mapping and expression profiling identify the Fas-associated death domain gene as a new driver in the 11q13.3 amplicon in laryngeal/pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6257-66
 21. de Boer JR, Pruim J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch AT, Albers FWJ, Vaalburg W, van der Laan BFAM. Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-PET. *Head Neck* 2003; 25:634-44
 22. Annyas AA, Nijdam HF, Escajadillo JR, Mahieu HF, Leever H Groningen prosthesis for voice rehabilitation after laryngectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1984; 9:51-4
 23. Oosterhof JJH, Buijsen KJDA, Busscher HJ, van der Laan BFAM, van der Mei HC. Effects of Quaternary Ammonium Silane Coatings on Mixed Fungal and Bacterial, Tracheoesophageal Shunt Prosthetic Biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72:3673-3677
 24. Proef nieuw middel leidt tot sterfte. *NRC Handelsblad*; 23-01-2008
 25. Schwandt LQ, van Weissenbruch R, van der Mei HC, Busscher HJ, Albers FWJ. Effect of dairy products on the lifetime of Provox2 voice prostheses in vitro and in vivo. *Head Neck* 2005; 27:471-7
 26. Buijsen KJ, Harmsen HJ, van der Mei HC, Busscher HJ, van der Laan BFAM. Lactobacilli: important in biofilm formation on voice prostheses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:505-7

Wisselingen Redactie

Prof. dr. P.C. Levendag en prof. dr. Th. Wobbes verlaten met ingang van dit nummer de redactie van het Hoofd-Hals Journaal. De redactie bedankt hen voor hun jarenlange inzet. Hun plaats zal worden ingenomen door dr. B.E.C. Plaat en dr. R.P. Takes. Boudewijn Plaat is als KNO arts/ hoofd- halschirurg werkzaam in het UMC Groningen en Robert Takes is als KNO arts/ hoofd- halschirurg werkzaam binnen de Nijmeegse werkgroep in het UMC St Radboud. Zij worden in de redactie hartelijk welkom geheten.



Waarom volgens de NWHHT een centrum moet voldoen dat hoofd-hals oncologische zorg levert. Deze criteria zijn opgenomen in de Zorg Inkoop Gids 2008.

Waarom kwaliteitsindicatoren?

Behandeling van patiënten met een hoofd-hals-tumor dient plaats te vinden in hoofd-halscentra uit een oogpunt van kwaliteit, effectiviteit en doelmatigheid. In de beleidsregel CI-978 (2007) van de Nederlandse Zorgautoriteit staan de volgende lokalisaties genoemd onder de definitie hoofd-halsoncologie:

Kwaadaardige tumoren van:

- mondholte
- orofarynx
- nasofarynx
- hypofarynx
- larynx
- neusholte en neusbijholten
- speekselklieren

Kwaliteitsindicatoren

Patiënten met hoofd-halstumoren representeren een relatief zeldzame groep patiënten (circa 2.500 nieuwe patiënten per jaar). De relatieve zeldzaamheid, de diversiteit van deze tumoren wat betreft (sub)lokalisatie en uitbreiding, de complexiteit van de behandeling en de noodzaak van multidisciplinaire zorg voor deze patiënten, zijn naast kosteneffectiviteit, belangrijke argumenten om de behandeling te concentreren in gespecialiseerde centra waar multidisciplinaire werkgroepen functioneren. Van belang is dat de leden van deze werkgroepen de zorg voor patiënten met hoofd-halstumoren als hoofdtaak hebben om voldoende expertise te kunnen opbouwen met als uiteindelijk doel een hoge kwaliteit van zorg. Dit uitgangspunt is verwoord in de Beleidsnotitie "Hoofd-Hals Oncologische Zorg 2013" van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren (NWHHT), die door alle bij de behandeling betrokken beroepsverenigingen, i.c. de Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus en Oorheelkunde, de Nederlandse Vereniging voor Kaakchirurgie en de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie formeel is onderschreven en bekrachtigd.

Beschrijving

Voldoet de te contracteren instelling aan de volgende minimale voorwaarden voor een hoofd-halscentrum:

Minimale voorwaarden voor een hoofd-halscentrum:

1. Volume per hoofd-halscentrum:
Minimaal 200 nieuwe patiënten per jaar (hierbij worden alleen de categorieën zoals in de NWHHT jaarverslagen worden genoemd meegeteld, met de ICD-codes 141, 143-149 en 161.)
2. De multidisciplinaire hoofd-halswerkgroep dient minimaal te bestaan uit de volgende kernspecialisten:
 - a. 3 full-time erkende specialisten hoofd-halsheelkundige oncologie (KNO en/of mondheelkunde/kaakchirurgie)
 - b. 2 radiotherapeuten met het aandachtsgebied hoofd-halstumoren

- c. 1 medisch oncoloog met het aandachtsgebied hoofd-halstumoren, met 1 medisch oncoloog die voldoende bekwaam is voor vervanging.
3. De aanwezigheid van de volgende ondersteunende disciplines met hoofd-hals als aandachtsgebied:
 - a. Radiologie
 - b. Pathologie
 - c. Diëtetiek
 - d. Logopedie
 - e. Mondhygiëne
 - f. Bijzondere tandheelkunde
 - g. Psychosociale zorg
4. Er moet een wekelijkse multidisciplinaire patiëntenbespreking plaatsvinden.
5. Patiënten worden gezien en gecontroleerd op een multidisciplinaire polikliniek
6. Patiënten worden behandeld volgens eenduidige, binnen de NWHHT vigerende richtlijnen
7. Infrastructuur up-to-date
8. Er is een goede verslaglegging. Hieronder wordt verstaan: aantal nieuwe patiënten met bovengenoemde ICD-code, verslaglegging werkgroepbesprekingen en complicatieregistratie.

Toelichting:

Ad 3: Uit oogpunt van kwaliteit en continuïteit van zorg dient men aan te tonen hoe de 24-uurs bereikbaarheid is gegarandeerd, ook in geval van vakantie en onverwachte afwezigheid.

Type indicator

Deze indicatoren zijn entry-criteria; voorwaarden voor een instelling voordat overige indicatoren relevant zijn.

De NWHHT heeft in de afgelopen jaren deels met steun van het CBO en de Orde van Medisch Specialisten een aantal multidisciplinaire richtlijnen het licht doen zien. Dit is begonnen in 2000 met de Richtlijn Laryncarcinoom, gevolgd in 2004 door de Richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom en in 2007 door de Richtlijn Hypofarynxcarcinoom. In 2007 was de larynxrichtlijn als eerste aan de beurt voor revisie. Deze revisie, onder voorzitterschap van Prof.dr. G.J. Hordijk en Prof.dr. J.H.A.M. Kaanders, werd in 2008 gepubliceerd.



Richtlijnen en Richtlijn Commissie

Zoals gebruikelijk werd deze (herziene) richtlijn aan de beroepsgroep gepresenteerd. Dit gebeurde op 15 februari 2008 tijdens een bijeenkomst in Nijmegen, georganiseerd door de werkgroep UMC St Radboud. Deze dag werd goed bezocht door vertegenwoordigers van de centra. Er was heel wat discussie en er kon - ondanks de goede voorbereiding - hier en daar een puntje op de i worden geplaatst.

Konden de eerste twee richtlijnen nog in boekvorm worden uitgegeven, vanaf de hypofarynxrichtlijn bleek dat niet mogelijk omdat de financiering - vanuit de Orde - was stopgezet. Een tweede kwestie die langzaam duidelijk werd is dat op het moment van publiceren van een richtlijn het soms al blijkt dat deze ingehaald wordt door nieuwe ontwikkelingen. Beide overwegingen hebben geleid tot het besef dat er een dynamischer werkwijze en dynamischer medium zou moeten komen om aan richtlijnen te werken en deze actueel te houden.

Eind 2007 raakte de NWHHT in gesprek met de Vereniging van Integrale Kanker Centra (VIKC). De VIKC is een rechtstreeks

door de overheid gefinancierde instantie die zich bezighoudt met kwaliteit in de oncologie, waaronder het ontwikkelen en ter beschikking stellen van richtlijnen. Aldus werd een richtlijn commissie in het leven geroepen die als eerste opdracht heeft het omzetten van de huidige richtlijnen naar een format dat geschikt is voor publicatie via het internet; hiermee wordt definitief afscheid genomen van het papier. Waren de richtlijnen tot dusver gegroepeerd naar sublokalisatie, in de nieuwe vorm zal dit modulair zijn, dat wil zeggen dat hoofdstukken als epidemiologie, revalidatie en ondersteunende zorg voor alle lokalisaties gelden en dat alleen de hoofdstukken over behandelingen tumor- en stadiumspecifiek zijn.

Om te voldoen aan de vraag naar actualiteit heeft commissie een tweede opdracht: het zo nodig wijzigen van richtlijninhoud naar aanleiding van nieuwe ontwikkelingen. De procedure is dat een ieder het NWHHT-bestuur kan attenderen op bijvoorbeeld het verschijnen van de resultaten van een klinische studie, naar aanleiding waarvan de richtlijncommissie kan worden verzocht een uitspraak te onderzoeken en advies uit te brengen of een richtlijn moet worden aangepast.

De richtlijnen zijn te raadplegen via de NWHHT (www.nwhht.nl), maar ook via de VIKC (www.oncoline.nl).

De richtlijncommissie bestaat uit:

Ludi Smeele, voorzitter
Ria van Heerden, secretaresse
Jan Buter, medisch oncoloog
Robert van Es, kaakchirurg
José Hardillo, KNO- arts
Carla van Herpen, medisch oncoloog
José Klomp, verpleegkundig specialist
Martin Lacko, KNO- arts
Ton Langeveld, KNO- arts
Oda Wijers, radiotherapeut

NWHHT Jaarverslag 2007

Bestuurssamenstelling

Het *Dagelijks Bestuur* bestond uit de volgende leden:

Prof.dr. Ch.R. Leemans, voorzitter
Dr. C.H.J. Terhaard, secretaris
Prof.dr. H.A.M. Marres, penningmeester
Prof.dr. J.A. Langendijk
Dr. L.E. Smeele

Het *Algemeen Bestuur* bestond uit de leden:

Dr. J.P. de Boer
Dr. M.F. de Boer
Mw. P. Doornaert
P.L.A. van den Ende
Dr. R.J. van Es
Prof.dr. B. Kremer
Prof.dr. B.F.A.M. van der Laan
Dr. A.P.M. Langeveld
Prof.dr. P.C. Levendag
Prof.dr. J.P.R. van Merkesteyn
Prof.dr. M.A.W. Merckx

Het Bestuur vergaderde 7x in 2007, waarvan 4x het *Dagelijks Bestuur* en 3x 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 t(2002)

Secretariaat

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

Bestuurswisseling

Per 1 januari 2007 heeft C.R. Leemans het voorzitterschap overgenomen van B.F.A.M. van der Laan.

Richtlijnen

Herziening larynxcarcinoom:

De teksten uit 2000 over de diagnostiek en behandeling van het larynxcarcinoom werden uitvoerig besproken en gerevisieerd. De herziene richtlijn is begin 2008 in Nijmegen gepresenteerd.

Overleg Zorgverzekeraars Nederland

Op verzoek van Zorgverzekeraars Nederland heeft het bestuur de kwaliteitscriteria aangeleverd waaraan volgens de NWHHT een centrum moet voldoen dat hoofd-hals oncologische zorg levert. Deze minimale eisen zijn opgenomen in de Zorg Inkoop Gids 2008.

Symposia

Op 30 november 2007 vond in Utrecht de wetenschappelijke vergadering van de NWHHT plaats met als thema 'Kwaliteit van leven: hoofdzaak of halszaak?'

Deze vergadering werd tezamen met de PWHHT georganiseerd.

Voorafgaand hieraan werd op 29 november een bijeenkomst gehouden van de research groep, de NWHHT-SG, waar lopende en nieuwe studies werden gepresenteerd en bediscussieerd.

2e visitatieronde

In 2007 werden alle acht bij de NWHHT aangesloten multidisciplinaire hoofd-hals werkgroepen voor de tweede maal gevisiteerd. De visitatiecommissie heeft hierover rapport uitgebracht bij het bestuur.

Overleg NWHHT/ PWHHT en de patiëntenverenigingen

In het najaar heeft de eerste gezamenlijke bespreking plaatsgevonden van NWHHT, PWHHT en de patiëntenverenigingen (Nederlandse Vereniging voor Gelaryngectomeerden en de Stichting Klankbord). De bedoeling is dat dit een structureel overleg wordt. De NWHHT heeft met beide verenigingen samengewerkt aan een patiëntenfolder over hoofd-halskanker.

Richtlijn Commissie

Er werd een Richtlijn Commissie opgericht die de diverse richtlijnen onderling op elkaar zal afstemmen en zal onderzoeken of veranderende inzichten of nieuwe gegevens uit trials in een richtlijn moeten worden opgenomen. Vanuit iedere werkgroep en vanuit de PWHHT heeft een afgevaardigde zitting in deze commissie.

In 2007 werd tweemaal het Hoofd-Hals Journaal uitgebracht.

Samenvatting jaarverslag 2006 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	65/37	73/24	51	87	122	82*	89	85	715
Orofarynx	49/15	31/7	46	65	94	6*	45	57	415
Nasofarynx	8/4	7/2	4	4	15	-*	13	11	68
Hypofarynx	14/5	22/9	16	26	39	1*	15	16	163
Larynx	67/25	52/11	89	108	151	-*	97	85	685
Totaal	203/86 289	185/53 238	206	290	421	89*	259	254	2046
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	346	229	255	223	2107
2005	222/67 289	155/41 196	168	305	385	260	269	285	2157

* de getallen over 2006 van het UMCU betreffen alleen de Kaakchirurgie

A.J.M. Balm,
NKI/AVL

Workshop Vlaamse Werkgroep Hoofd-Halstumoren 'Update on oropharyngeal carcinoma'

Op zaterdagmorgen 15 december 2007 werd in het Auditorium van de Universitaire Ziekenhuizen te Gent de tweede Workshop van de VWHHT gehouden over het oropharynxcarcinoom onder leiding van de dagvoorzitter P. Deron, KNO-HoofdHalschirurg te Gent.

Er was een flinke Belgische multidisciplinaire vertegenwoordiging van ca 100 deelnemers, met enkele NWHHT leden uit Rotterdam en Amsterdam (NKI/AVL). Simon Rogers, maxillofaciaal chirurg te Liverpool, sprak over de 'Con's and Pro's of mandibulotomy in surgery for oropharyngeal carcinoma', waarbij hij de vergelijking maakte tussen "paramediane mandibulotomie via lip-splitincisie" enerzijds en de "pull-through" approach waarbij osteotomie vermeden wordt. Op grond van eigen grootschalig onderzoek stelde hij dat het idee dat een paramediane osteotomie en lipsplit incisie aggressiever is en met meer complicaties gepaard gaat dan een pull-through approach (visierlap) waarbij de mandibula intact gelaten wordt, ongefundeerd is. De complicatieratio is grotendeels vergelijkbaar, maar het functionele resultaat van patiënten geopereerd via paramediane mandibulotomie is beter. Dit wordt ook vertaald in een betere QOL, vermoedelijk door een geringere destabilisatie van de mondbodemmusculatuur, die bij de "pull-through approach" meer moet worden losgemaakt. Persoonlijk gaf hij wat de lip-splitincisie betreft de voorkeur aan een zig-zag incisie van kin en onderlip.

In zijn voordracht over 'Evolution of IMRT for Oropharyngeal carcinoma' gaf Wilfried De Neve, radiotherapeut te Gent, uitleg over de basale technische eigenschappen van de IMRT techniek. Hij benadrukte dat de vergaande specialisatie en technische kennis een behoefte creëert aan extra gekwalificeerde specialisten, die zich actief bewegen op het grensvlak van meerdere specialismen. In dit verband vindt hij dat meer naar een vorm van 'Interdisciplinaire behandeling' gestreefd zou moeten worden.

Vincent Vander Poorten, KNO-Hoofd-Halschirurg te Leuven rapporteerde over de resultaten van de recent beëindigde prospectieve multicenter trial met fotodynamische therapie voor gevorderde, reeds uitgebreid behandelde plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied, met name van orofarynx en mondholte. In de patiëntengroep met laesies die minder dan 10 mm in de diepte uitbreiden blijkt 50 % van de patiënten na 1 jaar nog in volledige remissie te zijn.

Na de pauze hield Jan Vermorken, medisch oncoloog te Antwerpen, zijn voordracht over 'New developments in chemotherapy for oropharyngeal carcinoma', met een inleiding over de nieuwste inzichten in de epidemiologie van HPV in relatie tot het oropharynxcarcinoom. Hij stelde dat de aanwijzingen steeds sterker worden dat HPV-positieve orofarynxcarcinomen een aparte ziekte-entiteit vertegenwoordigen met een aanzienlijk betere prognose dan niet aan HPV-gerelateerde orofarynxcarcinomen. De laatste 25 jaar is een duidelijke trend zichtbaar die een toename laat zien van het aan HPV gerelateerde orofarynxcarcinoom en een afname van HPV negatieve tumoren. Een ander noodzaakt volgens hem om serieus na te denken over preventieve vaccinatieprogramma's voor risicogroepen. Hij ging verder in op de gunstige effecten van de

inductiechemotherapie bij de 'concurrent chemoradiation' (CCRT)-behandeling van het gevorderde hoofd-halscarcinoom. Een recent tijdens de ASCO gepresenteerde update van de studie van Forastiere et al. (NEJM 2003; 349: 2091) toont aan dat nu betere overlevingsresultaten met inductiechemotherapie worden bereikt.

De gunstige resultaten na concomitante behandeling van Cetuximab en Radiotherapie rechtvaardigen volgens hem nader gerandomiseerd onderzoek om definitievere uitspraken te kunnen doen over het gebruik van anti-EGFR monoclonalen (Mab's) en Tyrokinaseremmers (Nib's) in combinatie met radiotherapie. In de laatste voordracht ging Rogers, Liverpool, in op de Kwaliteit van Leven aspecten van patiënten met een orofarynxcarcinoom. Het gebruik van wetenschappelijk gevalideerde vragenlijsten werd benadrukt; deze leveren zijns inziens veel inzichten op in het functioneel effect van grote resecties in het hoofd-halsgebied.

De workshop werd besloten met een voordracht van Vincent Vander Poorten, Leuven, voorzitter van de VWHHT, die actuele informatie verschaftte over de stand van zaken rondom de plannen voor een gecentraliseerd VWHHT hoofd-halstumor-databestand. Momenteel worden in België de mogelijkheden onderzocht en ook steeds meer vorm gegeven, om online alle relevante tumorgegevens per patiënt centraal - nationaal in te voeren. Het blijkt dat de VWHHT hier verder mee is gevorderd dan de NWHHT.

Samenvattend, een uitstekend initiatief om op een zaterdagochtend een update te verzorgen van een geselecteerd onderwerp binnen de hoofd-halsoncologie. Wellicht verdient het aanbeveling om in de toekomst wat meer tijd voor discussie te reserveren.

Voorjaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

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

Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied,
212e vergadering, Nieuwegein, 17 en 18 april 2008

Radiotherapie bij larynx carcinoom: Kan een selectie van 13 immunohistochemische markers op tissue array de uitkomst voorspellen?

M.A.M. Wildeman, J. H. Gibcus, M-L.F. van Velthuysen, E. Schuurin, J. E. van der Wal, M.W.M. van den Brekel (Amsterdam NKI/AVL - AMC, Groningen)

Doel. Kan een selectie op elkaar inwerkende biomarkers via verschillende pathways informatie verschaffen in het voorspellen van lokale controle in larynx kanker?

Materiaal en methode. Een case control studie met 59 patiënten waarvan er 26 werden behandeld met radiotherapie die binnen twee jaar een lokaal recidief kregen en 33 patiënten die werden geselecteerd op gelijke tumorstadium en locatie zonder recidief. Van de 59 patiënten hadden 40 een glottisch carcinoom en

19 hadden een supraglottisch carcinoom. Van alle 59 onbehandelde patiënten werden bipten op de tissue array geplaatst. Immunohistochemische kleuring werd toegepast op 13 verschillende biomarkers die op basis van literatuur mogelijk voorspellend zijn voor lokale controle in hoofd-halskanker: bcl2, BCLxL, p16, p21, p27, p53, cyclin D1, HIF1a, CA9, COX2, EGFR, ki-67, and pRB.

Resultaten. Univariate analyse liet een net statistisch significant verhoogd risico zien bij positieve kleuring van CA9, COX2 en P53. Goeman's global test liet een as-

sociatie zien tussen de combinatie van de 12 markers en klinische variabelen en uitkomst ($p=0.017$) met name door CA9 en COX2. Aanpassing vanwege de klinische parameters liet zien dat deze associatie afhankelijk is van tumor lokalisatie (glottis versus supraglottis).

Conclusie. In deze studie werd geen radiogevoeligheidsprofiel gevonden voor het voorspellen van genezing, maar expressie van hypoxiemarkers en COX2 was gerelateerd aan verhoogd risico op lokaal recidief.

Moleculaire markers voorspellen de uitkomst in plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhal gebied na gelijktijdige chemoradiatie

G.B. van den Broek, M. Wildeman, C.R.N. Rasch, A.J.M. Balm, M-L.F. van Velthuysen, M.W.M. van den Brekel (Amsterdam NKI/AVL - AMC)

Doel. Moleculaire markers werden onderzocht op hun voorspellende waarde op de uitkomst na chemoradiatie in een grote groep patiënten.

Materiaal en Methode. 91 tumorbipten, die van achtereenvolgende patiënten met plaveiselcelcarcinomen waren genomen, werden onderzocht op eiwit expressie m.b.v. een tissue micro-array. Met behulp van immunohistochemie werden 18 biomarkers die in verschillende cellulaire mechanismen betrokken zijn, onderzocht. Statistische analyses werden

uitgevoerd om de associaties tussen elke biomarker en uitkomst te bepalen.

Resultaten. Univariate analyse liet een statistisch significant verhoogd relatieve risico van retinoblastoom (RB), P16 en multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) voor lokale controle en P-glycoprotein (MDR1) en hypoxic inducible factor 1alpha (HIF-1 α) voor overleving zien. MRP2, MDR1, en P16 waren positief gerelateerd aan de uitkomst terwijl RB en HIF-1 α een negatieve relatie hadden. Met behulp van de Goeman's global test kon geen voorspellende combinatie van

biomarkers worden gevonden voor het voorspellen van lokale controle. In de multivariabele analyse bleken MRP2 en RB significante onafhankelijke voorspellende biomarkers voor lokale controle.

Conclusie. Deze studie beschrijft de predictieve waarde van biomarkers voor het voorspellen van de uitkomst van patiënten die uniform werden behandeld met gelijktijdige chemoradiatie. MRP2 en RB bleken bruikbaar voor het bepalen van de lokale controle.

Niet-invasief onderzoek naar genetische veranderingen in de orale mucosa

A.P. Graveland, J.F. Bremmer, B.J.M. Braakhuis, C.R. Leemans, I. van der Waal, R.H. Brakenhoff (Amsterdam - VUmc)

Doel. Vroegdiagnostiek van mondholtecarcinomen zal naar verwachting resulteren in verbetering van overleving en kwaliteit van leven. Vaak worden mondholtecarcinomen voorafgegaan door preneoplastische velden van genetisch veranderde cellen, die soms klinisch herkenbaar zijn als leukoplakie. Histopathologie van leukoplakische laesies blijkt van beperkte waarde om maligne ontanding te voorspellen bij de individuele patiënt. Het doel van deze studie is het ontwikkelen van een niet-invasieve genetische test om niet-zichtbare preneoplastische laesies

te identificeren en de maligne progressie van leukoplakische laesies te voorspellen.

Materiaal en methode. Met een borsteltje werden cellen afgenomen bij 25 patiënten met leukoplakie en 38 controlepersonen. De cellen werden geanalyseerd op LOH (loss of heterozygosity) op chromosomen 3p, 9p, 11q en 17p. De resultaten werden vergeleken met die van biopten van de desbetreffende leukoplakie ter validatie.

Resultaten. In 40% (10/25) van de geborstelde leukoplakiën en geen (0/38)

van de controles werd LOH aangetoond. LOH op 9p werd het meest gedetecteerd (9/10). Vergelijking met de genetische veranderingen in de biopten toonde een specificiteit van 100% (8/8), een sensitiviteit van 78% (7/9) en een positief voorspellende waarde van 100% (7/7).

Conclusie. Deze niet-invasieve test lijkt waardevol in het voorspellen van ziekteprogressie in leukoplakische laesies en identificatie van niet-zichtbare orale laesies lijkt ook mogelijk.

Primair neusepitheelcellen zijn een actieve component in de mucosale afweerrespons door de expressie van Toll-like receptoren

J. van Tongeren, A. Guitink, S. Luiten, W.J. Fokkens, C.M. van Drunen, E.C. de Jong (Amsterdam - AMC)

Doel. De mucosa van de neus wordt continu blootgesteld aan luchtpartikels, allergenen en (non-)pathogene micro-organismen. Epitheelcellen zijn de eerste cellen die met deze factoren contact maken. Onze hypothese is dat neusepitheel een actieve rol speelt in de mucosale afweer door de expressie van Toll-like receptoren (TLRs).

Methode. Primair neusepitheel werd geïsoleerd van niet-allergische individuen en TLR-expressie werd bepaald met RT-PCR. Vervolgens werd primair

neusepitheel gestimuleerd met verschillende TLR-agonisten om de functionaliteit van de TLRs te onderzoeken. Secretie van cytokines en chemokines werd bepaald met ELISA.

Resultaten. Primair neusepitheel expresseert verschillende niveaus van alle tien TLRs, met een relatief hoge expressie voor TLR 1, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6 en TLR 9. Verrassend was dat alleen stimulatie van TLR3 met poly(I:C) (dsRNA) en in minder mate TLR2 met peptidoglycan resulteerde in verhoogde secretie van IL-6,

IL-8, RANTES, IP-10, MIP-1 α MIP-1 β and G-CSF.

Conclusie. In tegenstelling tot het expressie niveau van de TLRs laat primair neusepitheel alleen een respons zien na stimulatie van TLR3 met poly(I:C) en in mindere mate TLR2 met peptidoglycan. Deze studie demonstreert dat neusepitheelcellen niet alleen een functie hebben als mechanische barrière maar een actieve rol spelen in de mucosale afweerrespons tegen pathogene micro-organismen

FLT-PET als proliferatietracer voor de evaluatie van radiotherapie bij patiënten met larynxcarcinoom

L.B. Been, H.J. Hoekstra, P.H. Elsinga, J.A. Langendijk, A.J.H. Suurmeijer, B.F.A.M. van der Laan (Groningen)

Doel. De evaluatie van het effect van radiotherapie bij patiënten met larynxcarcinoom blijft een uitdaging. In deze studie werd gebruik gemaakt van positron emissie tomografie met

de nieuwe proliferatietracer FLT.

Materiaal en methode. Patiënten met larynxcarcinoom die behandeld zouden gaan worden met radiotherapie werden

geïncubeerd. Kort voor het starten van de bestraling en 2-3 maanden na afloop van de bestraling ondergingen patiënten een FLT-PET scan en een FDG-PET scan. De mate van opname >>

>> van beide tracers werd gemeten.

Resultaten. Er werden 14 patiënten geïncludeerd. In 12 van de 14 tumoren werd opname gezien van FDG en FLT (sensitiviteit: 86%). FDG vertoonde hogere opname dan FLT (standardized uptake value (SUV) respectieve-

lijk 4.5 en 2.4 ($P=0.002$). Tien patiënten ondergingen beide scans na radiotherapie. Drie patiënten hadden residu tumor. FDG was positief in twee patiënten, FLT in één patiënt. In de overige zeven patiënten vertoonde FLT geen opname, terwijl FDG fout-positief was in één patiënt.

Conclusie. FLT is bruikbaar als proliferatietracer bij patiënten met larynxcarcinoom. Tevens kan het gebruikt worden voor de evaluatie van radiotherapie. De opname is echter significant lager dan van FDG, hoewel de tumor/achtergrond-ratios van beide tracers vergelijkbaar zijn.

Laryngectomie na voorgaande radiotherapie voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom: complicaties en uitkomsten

L. van der Putten, R. de Bree, D.J. Kuik, D.H.F. Rietveld, S.E.J. Eerenstein, C.R. Leemans (Amsterdam - VUmc)

Doel. Evaluatie van de uitkomsten van laryngectomie na radiotherapie. Patiënten en methode. In een retrospectieve analyse van 191 patiënten (35 partiële- en 156 totale laryngectomieën) werden de complicaties, overleving en functionele uitkomsten geanalyseerd.

Resultaten. Het complicatiepercentage was 58% (24% ernstig en 34% minder ernstig), met significant meer en ernstiger complicaties na totale laryngectomie in vergelijking met partiële laryngectomie ($p=0,04$).

Roken was een onafhankelijke voorspeller voor postoperatieve complicaties ($p=0,01$). De 5-jaars ziekte specifieke overleving was 58%. In multivariate analyse waren de significante voorspelers voor langere overleving: tumorvrije chirurgische resectieranden ($p<0,001$), leeftijd ≤ 63 jaar ($p=0,004$), partiële laryngectomie ($p=0,04$), tumor larynx ($p=0,047$) en asymptomatische ziekte ($p=0,04$). Na 6-12 maanden gebruikte 84% een zacht of normaal dieet en kon 92% oraal voedsel tot zich nemen. Er was geen significante verandering in BMI (body mass index) na operatie in vergelij-

king met ervoor. Na partiële laryngectomie werden alle patiënten gedenunculeerd. Na totale laryngectomie kon 85% spreken met behulp van een "stem"prothese; 7% beheerste de oesofaguspraak, 1% gebruikte electrolarynx.

Conclusie. Laryngectomie na radiotherapie biedt een goede kans op overleving. Hoewel de voorafgaande radiotherapie tot een hoger aantal complicaties leidt, is de functionele uitkomst goed.

CO₂ laser chirurgie leidt tot betere larynx-preservatie dan radiotherapie in T1a glottisch larynxcarcinoom met een normale of afgenomen randgolf

M.L. Schrijvers, E.L. van Riel, F.G. Dikkers, J.A. Langendijk, J.E. van der Wal, E. Schuurin (Groningen)

Doel. Het vergelijken van de klinische uitkomst in patiënten met een T1a glottisch larynxcarcinoom met een normale/verminderde randgolf gemeten met laryngostroboscopie, behandelt met CO₂ laser chirurgie of radiotherapie.

Materiaal en Methode. Een retrospectieve analyse werd uitgevoerd van alle patiënten ($N=100$) met een T1a glottisch larynxcarcinoom die met curatieve intentie zijn behandeld met CO₂ laser chirurgie (49) of radiotherapie (51) gediagnosticeerd op het

UMCG tussen 1990-2004. Alle patiënten hadden een normale of verminderde randgolf voor de behandeling gemeten met laryngostroboscopie. Kaplan-Meier analyse werd uitgevoerd om het verschil tussen CO₂ laser chirurgie en radiotherapie te meten met lokale controle, overleving en larynx-preservatie als eindpunten.

Resultaat. Er waren geen significante verschillen in lokale controle en overleving tussen patiënten behandeld met CO₂ laser chirurgie en radiotherapie. Echter, een significant verschil in larynx preservatie werd gezien tussen de twee groepen.

Het larynx-preservatie percentage was 95.9% in de CO₂ laser groep, tegenover 80.4% in de radiotherapie groep ($p=0.043$).

Conclusie. In onze retrospectief bekeken groep hebben patiënten met een T1a glottisch larynxcarcinoom met een normale/verminderde randgolf gemeten met laryngostroboscopie behandeld met CO₂ laser chirurgie een betere larynx-preservatie dan patiënten behandeld met radiotherapie.

“Leven met hoofd-hals kanker”: een cursus voor patiënten met hoofd-halskanker en hun partners

I.M. Verdonck-de Leeuw, M.H. van der Linden, S.E.J. Eerenstein, W. Kraaij, R. de Bree, C.R. Leemans (Amsterdam- VUmc / IDC)

Doel. Inzicht verkrijgen in de effectiviteit van psychosociale groepstherapie bij hoofd-halskankerpatiënten en hun partners met ‘distress’.

Materiaal en Methode. Twee prospectieve niet-gerandomiseerde studies werden uitgevoerd: één studie met patiënten en één met partners, allen met hoge ‘distress’ scores 3-12 maanden na behandeling van hoofd-halskanker. Een cursus “Leven met hoofd-hals kanker” werd ontwikkeld bestaande uit psycho-educatie en cognitieve gedragstechnieken. De

cursus bestond uit zes sessies en werd twee-wekelijks in kleine groepen, apart voor patiënten en partners, gegeven in het Ingeborg Douwes Centrum (IDC) te Amsterdam. Twee ervaren psychologen/groepstherapeuten fungeerden als trainer. De Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was de primaire uitkomstmaat, afgenomen voor, direct na en vier maanden na interventie.

Resultaten. Acht patiënten en vijf partners stemden in deel te nemen. Drie patiënten en één partner vielen uit na 1-2 sessies door lange reistijd en/of ziekte.

Gemiddelde HADS scores van de patiënten die de gehele studie volgde verbeterde van 19 (voor interventie) tot 8 direct na interventie en 9 na 4 maanden. Voor de partners waren deze waarden respectievelijk 22, 12 en 12.

Conclusie. De cursus “Leven met hoofd-hals kanker” lijkt effectief voor gemotiveerde hoofd-halskankerpatiënten en hun partners met hoge ‘distress’ scores. Grotere gerandomiseerde studies zijn nodig.

Schoudermorbidity na chirurgische en niet-chirurgische behandeling van lymfeklieren in de hals

M. van Wouwe, R. de Bree, D.J. Kuik, C.J.T. de Goede, I.M. Verdonck-de Leeuw, C.R. Leemans (Amsterdam - VUmc)

Doel. Het inventariseren van de mate van de objectieve en subjectieve schoudermorbidity na radiotherapie en chemoradiatie van de lymfeklieren in de hals en het vergelijken met de morbiditeit na halsklierdissectie.

Materiaal en methode. Honderd patiënten, die zijn behandeld voor lymfeklieren in de hals met chirurgie met of zonder radiotherapie, of met (chemo)radiotherapie, hebben de Shoulder Disability Questionnaire (SDQ) ingevuld om de mate van

schouderbeperkingen in het dagelijkse leven te bepalen. De bewegingsuitslagen van de schouder zijn gemeten met behulp van een goniometer.

Resultaten. Patiënten die primair chirurgisch zijn behandeld hebben een significant ($P < 0,001$) hogere SDQ-score dan patiënten die niet-chirurgisch zijn behandeld. Een hoge SDQ-score komt overeen met een hoge mate van objectieve schouderbeperking. De bewegingsuitslagen van abductie en anteflexie zijn significant ($P < 0,001$) lager na chirurgische

behandeling dan na niet-chirurgische behandeling. De SDQ-score en bewegingsuitslagen zijn niet significant verschillend tussen radiotherapie en chemoradiatie.

Conclusie. Schouderklachten na niet-chirurgische behandeling van lymfeklieren in de hals komen voor, maar zijn in mindere mate aanwezig dan bij chirurgische behandeling. De mate van schoudermorbidity na radiotherapie en chemoradiatie is niet verschillend.

Heeft de kwaliteit van leven vóór en na behandeling invloed op de overleving bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom?

I.M. Oskam, I.M. Verdonck-de Leeuw, R. de Bree, C.R. Leemans (Amsterdam - VUmc)

Doel. Evaluatie van de invloed van de kwaliteit van leven op de overleving bij patiënten met een vergevorderd mondholte- of orofarynxcarcinoom.

Materiaal en methode. In een prospectieve studie werden 80 patiënten met een vergevorderd mondholte- of orofarynxcarcinoom vóór chirurgische behandeling

(met een microvasculaire reconstructie) geïncordeerd. Sociodemografische (leeftijd, geslacht, partner) en klinische parameters (tumorstadium, >>

>> lokalisatie, comorbiditeit, histopathologie, radiotherapie) werden bekeken. De EORTC QLQ-C30 en QLQ-H&N35 kwaliteit van leven vragenlijsten werden vóór de behandeling en zes maanden na de behandeling ingevuld.

Resultaten. Alle 80 patiënten vulden de vragenlijsten preoperatief in en 55 patiënten (69%) na zes maanden. De algemene 5-jaarsoverleving was

51%. Multivariate cox regressie analyse toonde dat vóór de behandeling leeftijd ($p<0,001$) en de aanwezigheid van een partner ($p=0,01$) significant van invloed waren op de ziekte-specifieke overlevingsduur en leeftijd ($p<0,001$) voor de algemene overlevingsduur. Zes maanden na de behandeling werden zowel de ziekte-specifieke als ook de algemene overleving alleen significant beïnvloed door verslechtering in de globale kwaliteit van leven

($p=0,01$, respectievelijk $p<0,001$)

Conclusie. Leeftijd en de aanwezigheid van een partner vóór behandeling en de verandering van de globale kwaliteit van leven na behandeling zijn onafhankelijke voorspellers voor overleving bij patiënten met een vergevorderd mondholte- of orofarynxcarcinoom.

Identificatie van hoofd-halsoncologiepatiënten met risico op korte termijn sterfte

M.P. van der Schroeff (Rotterdam), R.J. Baatenburg de Jong (Rotterdam)

Doel. Het ontwikkelen van een prognostisch model voor mortaliteit binnen een jaar na diagnose van hoofd-halsoncologiepatiënten.

Materiaal en methode. Een cohort van 3144 opeenvolgende hoofd-halsoncologie-patiënten is geanalyseerd op de prognostische waarde van verschillende pre-therapeutische, klinische parameters. De parameters zijn geslacht, leeftijd, comorbiditeit, lokalisatie van de tumor, differentiatiegraad, cT- en cN-stadierung. Patiënten met gemetastaseerde ziekten

zijn geëxcludeerd. Het betreft patiënten gediagnosticeerd tussen januari 1980 en november 2006 met een mediane follow up van 33 maanden. Er is gebruik gemaakt van een multivariate analyse m.b.v. een logistische regressie analyse. De prognostische waarde is gemeten met een ROC-curve.

Resultaten. Alle parameters zijn geanalyseerd in een logistisch regressie model. De 'area-under-the-curve' (ROC) was 0.79, dit betekent een goede prognostische waarde. Sensitiviteit en specificiteit veranderen met verschillende afkappunten

van de voorspelde kans op overlijden binnen een jaar na diagnose.

Conclusie. Het gepresenteerde prognostische model voorziet in een betrouwbare voorspelling van korte termijn sterfte na diagnose van een hoofd-halskankerpatiënt. De vraag is vervolgens: moeten patiënten met een hoog risico op vroege sterfte geen, in opzet, curatieve behandeling ondergaan?

Prognostische waarde van HPV-status en lymfogeen metastasering bij tonsilcarcinomen

J.M.J.A.A. Straetmans, E.J.M. Speel, A. Voogd, B. Kremer (Maastricht)

Doel. Onderzoek naar de prognostische waarde van klier- en HPV-status afhankelijk van verschillende behandelingsmodaliteiten bij plaveiselcelcarcinomen van de tonsil (TSCC's).

Materiaal en methode. Retrospectieve analyse van de ziektevrije, ziektespecifieke en totale overleving van 81 patiënten met TSCC in relatie tot integratie van HPV-DNA in het genoom (gedetecteerd met behulp van FISH) en van de N-status en gecorrigeerd voor andere klinische para-

meters (rookgedrag, alcohol consumptie, behandelingsmodaliteit, differentiatiegraad, TNM-classificatie).

Resultaten. 41% van de TSCC's waren positief voor HPV type 16. Bij deze TSCC's was de primaire tumor significant kleiner ($p=0,04$) terwijl er in vergelijking met HPV-negatieve TSCC's geen verschil was in lymfogeen metastasering ($p=0,204$). In de hele groep bleek N-status niet ($p=0,9746$) en HPV-status wel van prognostische waarde te zijn ($p=0,02$). Echter, per behandelingsmodaliteit waren zowel

HPV- als klierstatus geen prognostische indicatoren.

Conclusie. Zowel HPV- als ook N-status blijken niet van prognostische waarde binnen één behandelingsgroep van TSCC patiënten. HPV-positieve TSCC's blijken in lagere T-stadia lymfogeen te metastaseren. Waarschijnlijk wordt de prognostische waarde van de N-status bij TSCC's significant verminderd door de aanwezigheid van HPV.

Vrije lapreconstructie bij orale en oropharyngeale defecten

H.G.X.M. Thomeer, A. Sewnaik, C.A. Meeuwis, M.A. Mureau, R.J. Baatenburg de Jong, J.D. Kerrebijn (Rotterdam)

Doel. Evaluatie van complicaties van vrije lapreconstructies in het hoofd-halsgebied en de eventuele correlatie hiervan met radicaliteit van tumor-resectie, ASA-score, duur van de ingreep, tumorstadiëring, lymfeklier-dissectie en andere parameters.

Materiaal en methode. Retrospectieve studie van 159 vrije lapreconstructies voor oncologische defecten

over de periode tussen 2001 en 2005.

Resultaten. De mortaliteit binnen één maand na de reconstructie is 2.8%. In 5.0% van de gevallen heeft de lap gefaald. Chirurgische complicaties traden op in 48.6% en niet direct aan chirurgie gerelateerde complicaties in 32.6%. Er is geen statistisch significante relatie tussen het lapfalen of wondgenezingsstoornissen versus radicaliteit van de

resecties, ASA-score en operatieduur.

Conclusie. Succespercentage van vrije lapreconstructies in het hoofd-halsgebied is hoog, echter ook een hoog peroperatief complicatie percentage. Er lijkt geen relatie te bestaan tussen wondgenezingsstoornissen en radicaliteit, ASA-score of operatieduur.

Ipsilaterale regionale controle van melanoom halskliermetastasen na (selectieve) halsklierdissectie +/- adjuvante radiotherapie

O. Hamming-Vrieze, A.J.M. Balm, W.D. Heemsbergen, T. Hooft van Huysduynen, C.R.N Rasch (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel. Onderzoek naar het effect van adjuvante radiotherapie en type halsklierdissectie op regionale controle bij patiënten met halskliermetastasen van een melanoom.

Patiënten en methode. 64 patiënten, die behandeld werden van 1989 tot 2004 wegens halskliermetastasen van een melanoom, werden retrospectief geanalyseerd. Vierentwintig patiënten ondergingen alleen een operatie (S), waarvan vijftien een (gemodificeerde) radicale halsklierdissectie (MRND) en negen een selectieve

halsklierdissectie (SND). Veertig patiënten ondergingen een operatie, waarvan achtentwintig een (M)RND en twaalf een SND, gevolgd door adjuvante bestraling (RT) van de ipsilaterale hals.

Resultaten. Prognostische factoren waren slechter in de S+RT groep dan in de S groep ($\geq$ twee positieve klieren 85% versus 38 %, kapseldoorbraak 35% versus 8%), desondanks was de tweejaars ipsilaterale regionale controle 82 % in de S+RT groep en 54% in de S groep, na een mediane opvolging van 2.1 jaar ($p=0.16$). Patiënten die alleen een operatie on-

dergingen hadden een hoger risico op een ipsilateraal regionaal recidief na SND in vergelijking met (M)RND ($p=0.08$), dit verschil werd niet gezien in de S+RT groep. Drie van de vier recidieven na SND traden op buiten het operatieterrein.

Conclusie. Het is aangewezen om een (M)RND uit te voeren bij melanoompatiënten die geen postoperatieve radiotherapie krijgen ter verbetering van de ipsilaterale regionale controle, zelfs bij patiënten met weinig aangedane halsklieren.

De invloed van patiënt en chirurgie gerelateerde parameters op het ontstaan van complicaties na salvage halsklierdissectie na chemoradiatie

B.E.C. Plaat, F.J.P. Hoebers, C.R.N. Rasch, J.P. de Boer, M.W.M. van den Brekel, A.J.M. Balm (Groningen, Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel. Detectie van patiënt en chirurgie gerelateerde factoren die bijdragen aan complicaties na salvage halsklierdissectie.

Patiënten en methode. Retrospectieve studie (mediane follow-up: 6,2 jaar) van 50 patiënten, die een selectieve of (gemodificeerd) radicale sal-

vage halsklierdissectie (als enige ingreep) ondergingen i.v.m. een regionaal residu of recidief na cisplatin chemoradiatie (70 Gy). Regime cisplatin: i.a. $4 \times 150 \text{ mg/m}^2$ ($n=21$), i.v. $3 \times 100 \text{ mg/m}^2$ ($n=15$) en i.v. 6 mg/m^2 ($n=14$).

Resultaten. Postoperatieve complicaties traden op bij 25 patiënten en waren

vooral wond gerelateerd (38%). Slikken verslechterde na de salvage halsklierdissectie in 12%. In de patiëntengroep met complicaties, was de chirurgische ingreep uitgebreider (zowel in duur als aantal lymfeklier-niveaus) en ging gepaard met meer peroperatief bloedverlies ($p<0,01$). Gecomplieerde wondgenezing leek >>

>> geen relatie te hebben met preoperatief Hb ($p=0,24$), Body Mass Index ($p=0,81$) of albumineconcentratie ($p=0,28$), bepaald als afgeleiden van de voedingstoestand. Er werd geen relatie gevonden tussen gegeven cisplatin dosis en het optreden van complicaties. Vijfjaarsoverleving was

51% en werd niet beïnvloed door postoperatieve complicaties.

Conclusie. Complicaties na salvage halsklierdissectie ontstaan in ongeveer de helft van de patiënten. De complicaties bestaan voornamelijk uit wondinfecties en worden beïnvloed door de uitgebreid-

heid van de chirurgische procedure. Analyse van diverse bloedparameters draagt niet bij aan het onderkennen van patiënten met een verhoogd risico op complicaties na salvage chirurgie van de hals.

Een klinische fase I/II studie met Foscan® gemedieerde Fotodynamische Therapie bij patiënten met persisterend en/of recidiverend nasofarynxcarcinoom

H. J. Nyst, R.L.P. van Veen, Sagung Rai, F. Stewart, H.J.C.M. Sterenborg, I.B. Tan (Amsterdam NKI-AVL/AMC, Rotterdam, Yogyakarta)

Doel. Herbestraling van het lokaal residu of recidief nasofarynxcarcinoom levert veel complicaties op. Fotodynamische therapie (PDT) kan een goed alternatief bieden met minder bijwerkingen.

Het doel van deze studie is om bij patiënten met residu en/of recidief nasofarynxcarcinomen de optimale drugdosis en drug-licht interval te bepalen voor een optimale tumorreductie, met minimale systemische fotosensitiviteit.

Patiënten en methode. Eenentwintig patiënten met een recidief nasopharynxcarcinoom na radiotherapie werden geïncubeerd. Vier dagen voor belichting (652 nm) werd de fotosensitizer Foscan® intraveneus toegediend. Om de duur van fotosensitiviteit te verminderen werd de drugdosis (DD) stapsgewijze verlaagd verdeeld over drie groepen (0,15mg/kg, etc.) en werd het drug-licht interval (DLI) verkort. Voor gelijkmatige verdeling van de lichtafgifte werd een lineaire diffuser geplaatst in een speciaal voor de nasop-

harynx ontwikkelde lichtapplicator.

Resultaten. Zeventien patiënten vertoonden veertig weken na behandeling complete remissie, waarvan in veertien gevallen een histologische bevestiging werd verkregen. Vier patiënten zijn overleden aan een lokaal recidief.

Conclusie. Foscan® PDT via een lichtapplicator biedt mogelijkheden voor effectieve behandeling van residu en/of recidief nasofarynxcarcinoom.



**De Nierstichting is jarig.
Kadotip: word donateur.**

Kijk op www.nierstichting.nl of bel 035 697 80 55.


NIERSTICHTING
GEEFT TOEKOMST.

Anke P. Jellema
 Vrije Universiteit Amsterdam
 19 september 2007
 Promotor: Prof.dr. L.M. Bouter
 ISBN: 9789086591336

Radiation induced xerostomia in head and neck cancer patients

Kwaliteit van leven

Speeksel speelt een belangrijke rol in het dagelijks leven. Na bestraling vanwege een hoofdhalstumor komt xerostomie ondanks vele inspanningen nog steeds veel voor; het is een belastende en vaak slecht behandelbare bijwerking. Meestal wordt aangenomen dat verminderde speekselproductie effect heeft op de kwaliteit van leven (QoL). Hier is echter weinig literatuur over. In dit proefschrift zijn de resultaten gepresenteerd van een prospectief onderzoek naar het effect van xerostomie op QoL.¹ Hierin wordt voor het eerst aangetoond dat xerostomie door bestraling een significant effect heeft op kwaliteit van leven en op xerostomie-gerelateerde dimensies van QoL. Een afnemend functioneren werd waargenomen bij toenemende xerostomie en bovendien een toename van symptomen van slapeloosheid en vermoeidheid. Dit effect is sterker bij vrouwen en jongere patiënten. Verder blijkt dat, ofschoon de incidentie van xerostomie afneemt met de tijd, het effect van een droge mond op QoL juist toeneemt.

Behandeling

In bestraalde speekselklieren die gevoelig zijn voor stimuli, kan behandeling met pilocarpine enige verlichting geven van xerostomiekachten.^{2,3} Wanneer echter geen restfunctie meer over is, is xerostomie gewoonlijk therapieresistent. De ontwikkeling van speekselsubstituten biedt weinig soelaas. Onze resultaten met een pilotstudie naar de werking van Xialine® komen overeen met andere gepubliceerde studies.⁴

Preventie: Bestralingsparameters

De meeste onderzoeken naar xerostomie veroorzaakt door bestraling zijn voornamelijk gericht op de rol van de glandula parotis. In dit proefschrift is de relatie beschreven tussen de gemiddelde stralingsdosis op de glandula parotis, de glandula submandibularis en de kleine

speekselklieren in de mondholte en het risico op het ontstaan van subjectieve xerostomie en plakkerig speeksel.⁵ Zowel de gemiddelde dosis op de glandula parotis als de gemiddelde dosis op de glandula submandibularis beïnvloeden het risico op het ontstaan van subjectieve xerostomie. Dit risico, als een functie van de gemiddelde dosis op de glandula parotis, wordt beïnvloed door de gemiddelde dosis op de glandula submandibularis; met andere woorden, als de gemiddelde dosis op de glandula submandibularis wordt verhoogd volstaat een lagere gemiddelde dosis op de glandula parotis om dezelfde mate van xerostomie te veroorzaken. Derhalve is het ter reductie van de kans op xerostomie niet alleen belangrijk om de dosis in de parotiden zo laag mogelijk te houden, maar ook om te streven naar een zo laag mogelijke dosis in de glandula submandibularis. Dit impliceert dat naast de parotiden ook de submandibulaire speekselklieren ingetekend dienen te worden en te worden beschouwd als 'organs at risk'.

De meeste onderzoeken naar bestraling en xerostomie betreffen patiënten die op beide zijden van de hals zijn bestraald. Bij sommige patiënten kan de bestraling echter worden beperkt tot de ipsilaterale hals, zonder dat dit een negatief effect heeft op de locoregionale controle.⁶ In een klinische studie onderzochten we de relatie tussen de gemiddelde dosis in de speekselklieren en xerostomie bij unilateraal bestraalde patiënten in vergelijking met bilateraal bestraalde patiënten.⁷ Het risico op subjectieve xerostomie of plakkerig speeksel is significant groter na bilaterale bestraling in vergelijking met unilaterale bestraling. Na unilaterale bestraling verbetert xerostomie of plakkerig speeksel tot de uitgangswaarde. De kans op xerostomie wordt niet alleen bepaald door de gemiddelde dosis op de glandula parotis, maar ook door de gebruikte techniek. Wanneer de individuele klieren

in ogenschouw worden genomen blijkt de gemiddelde dosis op de contralaterale glandula parotis de enige relevante factor te zijn voor de kans op matige of ernstige xerostomie.

Weinig is ook bekend over de invloed van het toevoegen van chemotherapie aan radiotherapie en het risico op xerostomie. In dit proefschrift is het effect beschreven van gecombineerde behandeling, in casu chemotherapie en radiotherapie, op de kans op xerostomie en plakkerig speeksel.⁸ Hieruit blijkt dat de toegevoegde chemotherapie de kans op xerostomie voor bestraalde patiënten niet significant vergroot wanneer de dosis in de parotis al hoog is.

Amifostine

Er is onderzoek gedaan naar het gebruik van Amifostine om de bijwerkingen van chemotherapie en bestraling te voorkomen. In de meeste onderzoeken met patiënten met een hoofd-halstumor werd een dagelijks regime gebruikt.^{9,10} Dit is echter arbeidsintensief, duur en belast de patiënten vijf dagen per week. In een prospectieve, gerandomiseerde studie vergeleken wij twee verschillende toedieningsfrequenties (drie keer en vijf keer per week) en géén toediening van Amifostine bij patiënten met hoofd-halstumoren die een bestralingsbehandeling ondergingen.¹¹ Een beschermend effect van Amifostine op xerostomie (RTOG-criteria voor late toxiciteit) wordt gezien zes maanden na de bestraling. Een langer durend effect wordt gezien wanneer xerostomie zoals waargenomen door de patiënt, als eindpunt wordt genomen na 2 jaar follow-up, waarbij geen verschil is geconstateerd tussen de twee toedieningsschema's. Hoewel Amifostine een positief effect heeft op de kans op xerostomie, is toxiciteit een groot probleem in de dagelijkse praktijk. Van de patiënten viel 28% uit, dit is in overeenstemming met andere studies (11-41%).^{9,10,12}

Conclusies:

- Xerostomie heeft een significante en klinisch relevante invloed op QoL en op de algemene dimensies van QoL; Het beïnvloedt hierdoor het dagelijks leven.

- Klachten van droge mond gaan vaak niet over en behandeling met bijv. speekselsubstituten is veelal ineffectief.
- Gezien het effect op QoL is het belangrijk xerostomie te voorkomen.
- In dit proefschrift wordt aangetoond dat het gecompliceerd is te voorspellen wie last krijgt van subjectieve xerostomie en plakkerig speeksel. Gekozen eindpunt, behandeltechniek en dosis in 'organs at risk' beïnvloeden dit proces. Ter reductie van de kans op xerostomie moet de glandula submandibularis beschouwd worden als risico-orgaan. Bij unilateraal bestraalde patiënten dient de dosis in de individuele speekselklieren apart bekeken te worden. Tot slot is het moeilijk de ernst van de xerostomie op voorhand in te schatten omdat ook patiëntfactoren als leeftijd en geslacht een rol spelen.
- Wat betreft Amifostine: hiervan werd een preventieve werking waargenomen, maar de rol van Amifostine is nog niet duidelijk met het in gebruik nemen van nieuwe technieken als IMRT.

Referenties

1. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P et al. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:751-760.
2. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000;55:233-239.
3. Haddad P and Karimi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol* 2002;64:29-32.
4. Jellema AP, Langendijk H, Bergenheugouwen L et al. The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol* 2001;59:157-160.
5. Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ et al. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2005;77:164-171.
6. O'Sullivan B, Warde P, Grice B et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:332-343.
7. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P et al. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol* 2007;85:83-89.
8. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P et al. Chemotherapy does not increase the probability of radiation-induced xerostomia in the treatment of squamous cell head and neck cancer. Thesis 2007; submitted for further publication.
9. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3339-3345.
10. McDonald S, Meyerowitz C, Smudzin T et al. Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:747-754.
11. Jellema AP, Slotman BJ, Muller MJ et al. Radiotherapy alone, versus radiotherapy with amifostine 3 times weekly, versus radiotherapy with amifostine 5 times weekly: A prospective randomized study in squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 2006;107:544-553.
12. Rades D, Fehlaue F, Bajrovic A et al. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2004;70:261-264.

Wouter V. Vogel

Universiteit Nijmegen

19 november 2007

Promotores: Prof. dr. W.J.G. Oyen,

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

Prof. dr. F.H.M. Corstens.

Copromotor: Dr. J.A. van Dalen

ISBN 978-90-9022157-1

Advances in PET and multimodality imaging

With emphasis on cancer in the head and neck and liver metastases from colorectal cancer.

geleid tot protocolaanpassingen voor alle PET-scanners die voor dit doel worden gebruikt. Helaas werd ook vastgesteld dat ondanks verbeterde accuracy, FDG-PET de meer ingrijpende lymfeklierdissectie niet kan vervangen voor de definitieve stadiëring van klinisch N0-patiënten.

Ook de combinatie van losse PET- en CT-scans voor hoofd en hals kon worden geoptimaliseerd. Na correctie van een onverwacht verschil in beeldgrootte tussen PET en CT, en na selectie van de meest geschikte methode om de beelden anatomisch gelijk te positioneren, werd de onnauwkeurigheid in de beeldfusie teruggebracht tot slechts 3 mm. Daarmee kon het combineren van PET en CT ook worden gevalideerd voor toepassing bij IMRT bestraling van kanker in het hoofd-hals gebied.

Tevens werd geanalyseerd in hoeverre het gebruik van functionele informatie van FDG-PET-beelden invloed had op het intekenen van bestralingsvelden. Daarbij bleek dat de impact van de PET-beelden potentieel groot was, maar dat de resultaten bij verschillende delineatie methoden sterk kunnen verschillen. Daarom werd geconcludeerd dat het gebruik van PET-beelden voor planning van bestraling in hoofd en hals nog niet als gevalideerde techniek kan worden beschouwd.

Het is bekend dat FDG-PET fout-positief kan zijn door inflammatie in lymfeklieren. Daarom werd de innovatieve tracer Fluor-18-thymidine (FLT) onderzocht als alternatief. Helaas bleek ook FLT incidenteel fout-positief, aantoonbaar door opname in reactief prolifererende B-lymfocyten in lymfeklieren. Naar de ideale PET-tracer voor klierstadiëring in hoofd en hals moet helaas nog verder worden gezocht.

Levermetastasen

De waarde van FDG-PET/CT voor detectie van levermetastasen is bekend, met name

bij een recidief in verstoorde anatomie na eerdere therapie. Een belangrijk probleem, dat aanvankelijk werd ontkend, is hierbij dat ademverschillen tussen PET en CT tot foute lokalisatie of beeldverstoringen en daardoor gemiste ziekte kunnen leiden. Vanwege dit gegeven werd eerst een orgaanspecifieke methode ontwikkeld voor het anatomisch gelijk positioneren van de lever op losse PET en CT. Met een onnauwkeurigheid van slechts enkele millimeters werd deze aanpak alsnog gevalideerd voor klinische toepassing. Voor geïntegreerde PET/CT bleken deze problemen onontkoombaar, met klinisch relevante verschillen van meer dan 1 cm in 40-55 procent van de gevallen, afhankelijk van het soort ademhalings instructie dat tijdens het scannen aan de patiënt werd gegeven. Op basis van deze bevindingen werden aanbevelingen geformuleerd voor optimaal gebruik van een gecombineerde PET/CT scanner in de bovenbuik, en het beoordelen van de beelden daarvan.

Conclusies

In dit proefschrift werd op meerdere fronten de indicatiestelling, en het verkrijgen, bewerken, beoordelen en meten van beelden met PET en geïntegreerde PET/CT geoptimaliseerd en gevalideerd, onder andere voor kanker in hoofd en hals. Echter, meerdere kwesties met de techniek blijven nog onopgelost en dit moet erkend worden. Als belangrijkste noem ik landelijke verschillen in PET apparatuur en protocollen, die onderlinge vergelijkbaarheid verhinderen. Na de stormachtige intocht van PET en PET/CT in ons land moet daarom aandacht blijven bestaan voor verdere optimalisatie, multi-center wetenschappelijk onderzoek en bezinning, vooral ook gezien het grote aantal veelbelovende nieuwe moleculaire tracers dat in aantocht is voor PET.

Positron emissie tomografie (PET) heeft in de afgelopen jaren de functionele c.q. moleculaire beeldvorming binnen het bereik van de klinische praktijk gebracht. De behoefte aan deze informatie was groot, getuige de enthousiaste en snelle plaatsing van vele scanners in ons land. Daarbij werd het tempo van de wetenschappelijke validatie die hoort bij de introductie van een nieuwe techniek soms overstegen, met name op het gebied van de gecombineerde PET/CT. In dit proefschrift werden techniek en indicatiestelling alsnog kritisch bezien.

Kanker in hoofd en hals

Door aanpassing van reconstructie parameters kon de beeldkwaliteit van FDG-PET nog sterk worden geoptimaliseerd, specifiek voor de lage stralingsverzwakking in hoofd en hals, en dit leidde tot aantoonbaar verbeterde stadiëring van patiënten met deze ziekte. Dit heeft

Mariëlle Ouwens

Universiteit Nijmegen

4 december 2007

Promotores: Prof.dr. R. Grol,

Prof.dr. H.A.M. Marres

Copromotores: Dr. R. Hermens,
dr. H. Wollersheim

ISBN 978-90-76316-24-6

Integrale Zorg voor Patiënten met Kanker

De zorg voor patiënten met kanker is complexer geworden. De zorg wordt steeds vaker geboden door een multidisciplinair team van verschillende specialisten, verpleegkundigen en andere zorgverleners van verschillende afdelingen of organisaties. Tevens heeft een snelle ontwikkeling van medische kennis plaatsgevonden die tot verregaande subspecialisaties en meer diagnostische mogelijkheden en behandelmogelijkheden heeft geleid. Daar komt bij dat patiënten tegenwoordig goed geïnformeerd en actief betrokken willen zijn bij hun zorg. Dit alles vraagt om een integrale, patiëntgerichte benadering van de zorg. Op welke principes is integrale zorg gebaseerd en hoe kunnen deze worden gemeten en hoe kan integrale zorg voor patiënten met kanker, met name patiënten met hoofd-halstumoren en longtumoren, worden verbeterd?

Principes van integrale zorg

Om de kwaliteit van integrale zorg te kunnen verbeteren moet eerst bekend zijn wat integrale zorg inhoudt. In de literatuur is gezocht naar informatie over integrale, patiëntgerichte, zorg en naar 'hard' bewijs voor de effectiviteit ervan. Zowel in Nederland⁽¹⁻³⁾ als in andere landen^(4,5) zijn goede voorbeelden te vinden van integrale zorg. Termen die in dit kader worden gehanteerd zijn: ketenzorg, zorgketens, transmurale zorg, 'disease management', 'integrated care' of 'coordinated care'. We zien in deze programma's voor patiënten met chronische ziekten⁽⁶⁾ en specifiek voor patiënten met kanker⁽⁷⁾ dat de inhoud en de focus varieert maar de onderliggende principes niet. In de kern zijn ze gebaseerd op de volgende principes: patiëntgerichtheid, multidisciplinaire zorg, coördinatie van zorg, 'evidence based medicine' en continue kwaliteitsverbetering. De meest genoemde elementen binnen de gevonden verbeterprogramma's zijn: ondersteuning van de zelfzorgactiviteiten van patiënten, educatie van patiënten, afspraken over nazorg en follow-up van patiënten, inzetten van een case manager (persoon met

coördinerende taken), instellen en functioneren van een multidisciplinair team van zorgverleners en systematische benaderingen van zorgprocessen, bijvoorbeeld door het gebruik van integrale zorgpaden die zijn gebaseerd op 'evidence based'-richtlijnen. Verbeterprogramma's voor integrale zorg lijken een positief effect te hebben op 'hospitalisatie' (zoals ligduur en het aantal ziekenhuisbezoeken), 'kwaliteit van leven' en procesuitkomsten zoals 'richtlijnadherentie'. 'Hard' bewijs van de gerapporteerde effecten ontbreekt meestal. Het effect op 'overleving' is onduidelijk en er zijn weinig studies over de kosteneffectiviteit van deze programma's.

Metten huidige zorg

Voor het succesvol verbeteren van integrale zorg voor patiënten met kanker is inzicht in de huidige zorg noodzakelijk^(8,9). Het meten van de huidige zorg is niet eenvoudig en het ontwikkelen van geschikte indicatoren voor integrale zorg vereist een zorgvuldig proces. Indicatoren voor de kwaliteit van zorg zijn meetbare elementen van die zorg waarvoor bewijs bestaat ('evidence') of waar consensus over is, dat zij kunnen worden gebruikt voor het meten van de kwaliteit van zorg⁽¹⁰⁾. Aanbevelingen voor goede kwaliteit van integrale zorg voor patiënten met kanker kunnen worden gehaald uit 'evidence based'-richtlijnen en de literatuur. Wanneer wetenschappelijk bewijs ontbreekt, kunnen aanbevelingen ook worden gedaan door expertpanels van zorgverleners en patiënten door middel van een consensusprocedure. Om de kwaliteit van integrale zorg te kunnen meten moeten deze aanbevelingen worden omgezet in indicatoren⁽¹¹⁾. Deze manier van ontwikkeling van indicatoren hebben wij toegepast bij het meten van integrale zorg voor patiënten met hoofd-halstumoren⁽¹²⁾ en voor patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom⁽¹³⁾.

Patiëntenperspectief

Een belangrijk principe van integrale zorg is dat de zorg is gericht op de patiënt:

zorg moet aansluiten op de fysieke, sociale en emotionele behoeften en voorkeuren van de patiënt en de patiënt moet actief worden betrokken bij zijn eigen zorg^(14,15). Om de patiëntgerichtheid van zorg te kunnen meten, hebben we uit Nederlandse en Engelse databases met richtlijnen over de zorg voor patiënten met kanker, aanbevelingen geselecteerd die betrekking hebben op de patiëntgerichtheid van de zorg. Deze aanbevelingen zijn omgezet in 56 indicatoren. Na een test in de praktijk onder patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom bleek dat 26 indicatoren valide zijn voor het beoordelen van de patiëntgerichtheid van de zorg voor mensen met longkanker⁽¹⁶⁾. Uit de meting bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom bleken aspecten als 'communicatie', 'respectvolle behandeling' en 'betrokkenheid bij de zorg' ruim voldoende te scoren. Echter, aspecten als 'fysieke ondersteuning', 'emotionele en psychosociale ondersteuning' en 'informatievoorziening' lieten nog veel ruimte voor verbetering zien.

Teamklimaat

Een beter teamklimaat kan leiden tot betere zorg⁽¹⁷⁾. Het meest bestudeerde model voor teamklimaat is het model van Anderson en West⁽¹⁸⁾. Op basis van dit model is een vragenlijst ontwikkeld waarmee teamklimaat kan worden gemeten; de zogenaamde 'Team Climate Inventory' (TCI)⁽¹⁹⁾. Wij hebben de Engelse versie van deze vragenlijst vertaald in het Nederlands en uitgetest binnen 36 ziekenhuisteamen bestaande uit 424 zorgverleners⁽²⁰⁾. Uit deze test bleek dat deze Nederlandse vertaling van de TCI een valide vragenlijst is voor het meten van teamklimaat in teams van zorgverleners. De TCI kan worden gebruikt voor het meten en verbeteren van het teamklimaat in teams van zorgverleners. Daarnaast kan de TCI worden gebruikt in onderzoek als uitkomstmaat in evaluatie studies waarin het effect wordt bestudeerd van een innovatie op het teamklimaat⁽²⁰⁾.

Indicatoren

In onze studie naar het meten en verbeteren van integrale zorg voor patiënten met hoofd-halstumoren zijn 23 indicatoren ontwikkeld die vervolgens zijn gemeten in

één academisch centrum bij 158 patiënten met een hoofd-halstumor. De meting liet hoge scores zien op de aanwezigheid en het teamklimaat van een multidisciplinair team en de aanwezigheid van 'case managers', maar er was ruimte voor verbetering op indicatoren als 'informatievoorziening', 'ondersteuning bij stoppen met roken, alcoholgebruik en voeding' en 'wacht- en doorlooptijden'. Op basis van de meting en een analyse van belemmerende en bevorderende factoren is een verbeterprogramma ontwikkeld en ingevoerd. Om de zorg integraal te kunnen verbeteren, bestond dit programma uit activiteiten die gericht waren op zowel patiënten (patiënteninformatiedossier; ondersteuning voor stoppen met roken en alcoholgebruik; voedingsbegeleiding), als op zorgverleners (feedback over eigen handelen; multidisciplinaire refereerbijeenkomsten; verbeteren teamklimaat) en de organisatie van zorg (herinrichting van het diagnostische traject; inzetten van extra gespecialiseerde verpleegkundigen; aantrekken van een tweede radioloog met specifieke expertise). Na uitvoering van het verbeterprogramma vonden we relevante verbeteringen (zie tabel 1)⁽²¹⁾.

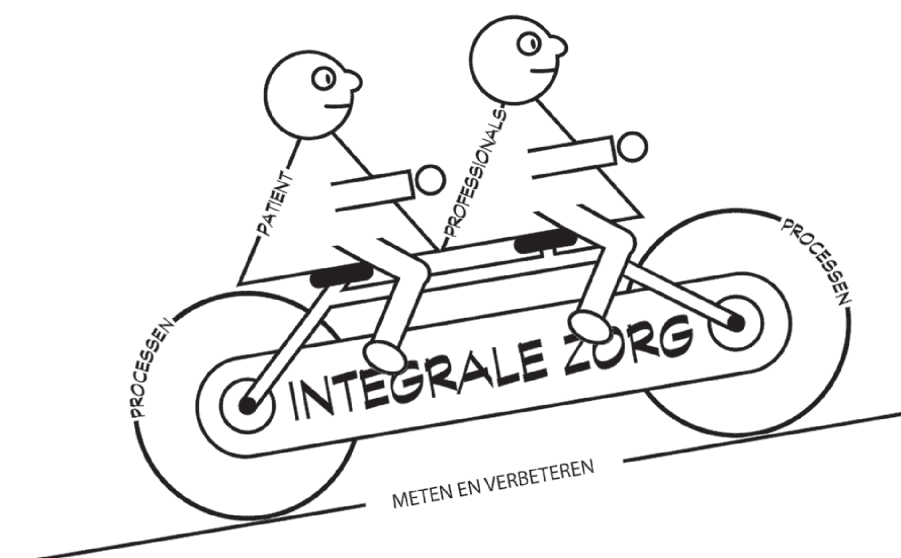
Variatie in zorg

In zes ziekenhuizen in de IKO-regio is de huidige kwaliteit van integrale zorg gemeten voor patiënten met NSCLC. Tevens is gekeken wat van invloed is geweest op de verschillen in scores tussen de ziekenhuizen⁽²²⁾. De zorg is gemeten bij 276 patiënten aan de hand van 15 indicatoren die zijn verdeeld over drie dimensies van

kwaliteit (patiëntgericht, professioneel of medisch/technisch en organisatorisch). Alle indicatoren in de dimensie patiëntgerichte kwaliteit scoorden 58% of lager (bijvoorbeeld: informatievoorziening, psychosociale zorg, aandacht voor fysieke symptomen). In de dimensie professionele kwaliteit scoorde het deel van de patiënten dat een PET-scan kreeg en een mediastinoscopie volgens de richtlijn, respectievelijk 88% en 84%. Slechts in 50% van de gevallen waren ten minste vier van de voorgeschreven zes klierstations gebiopteerd. Met betrekking tot de organisatorische kwaliteit liet de meting zien dat 79% van de patiënten de benodigde diagnostiek kreeg binnen de gestelde limiet uit de richtlijn van 21 dagen, dat 51% startte met de eerste behandeling binnen 35 dagen en dat slechts 57% van de patiënten multidisciplinair werd besproken. Op 11 van de 14 indicatoren liet de meting een verschil in scores tussen ziekenhuizen zien van 20% of meer. Bijvoorbeeld patiënten met een hoger ziektestadium (stadium III of IV) hadden vaker binnen 21 dagen alle diagnostiek afgerond en startten vaker binnen 35 dagen met hun eerste therapie dan patiënten met een lager ziektestadium. Echter, ze werden wel minder vaak besproken in multidisciplinair overleg. Belangrijke voorwaarde voor het multidisciplinair bespreken van een patiënt is de aanwezigheid van een multidisciplinair overleg voor patiënten met longkanker.

Tandem

Op basis van onze studies over het meten en verbeteren van integrale zorg voor



Indicator	Voor	Na
wachttijd diagnostische onderzoeken <10 dagen	34%	71%
wachttijd voor start eerste behandeling	29%	54%
ondersteuning voor stoppen met roken	35%	72%
ondersteuning bij voeding	0%	44%
beoordeling CT en MRI door een gespecialiseerde radioloog in hoofd-halsoncologie	66%	89%
aantal patiënten dat contact heeft gehad met gespecialiseerde verpleegkundigen hoofd-halsoncologie	48%	86%

*Tabel 1.
Scores op een aantal
indicatoren voor en na het
integrale verbeterprogramma
hoofd-halskanker.*

patiënten met kanker presenteren wij een voorstel voor een integraal zorgmodel dat breder toepasbaar is dan op patiënten met kanker alleen: het zogenaamde 'Tandemmodel voor Integrale Zorg'. Goede kwaliteit van integrale zorg kan alleen worden bereikt als de patiënt en de zorgverleners als in een tandem met elkaar samenwerken. Samen op een tandem bereiken ze meer dan ieder op hun eigen fiets. Zorgprocessen moeten optimaal zijn georganiseerd om de patiënt en de zorgverleners te ondersteunen. Een integraal zorgprogramma dat is gericht op zowel de patiënt als op de zorgverleners als op de organisatie van zorg en waarin het continu meten en verbeteren centraal staat, kan daadwerkelijk leiden tot het bereiken van goede kwaliteit van integrale, patiëntgerichte zorg.

Literatuur

- Rosendal H. Comparative cohort studies in transmural care: three cases of structurally embedded practice in The Netherlands. ISBN 90-6743-919-3. 2002. Ridderkerk.
- Steuten L. Evaluation of disease management programmes for chronically ill. Thesis. 2006.
- ZonMW, Erasmus Universiteit Rotterdam. Beroerte, beroering en borging in de keten. Resultaten van de Edisse-studie van drie regionale experimenten met stroke services. Rapport. 2001. Utrecht, Pascal.
- Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. BMJ 5-7-1997 315: 50-53.
- Richards T. Disease management in Europe. BMJ 15-8-1998 317: 426-427.
- Ouwens M, Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, Grol R. Integrated care programmes for chronically ill patients: a review of systematic reviews. Int J Qual Health Care 2005 17: 141-146.
- Ouwens MMTJ, Hulscher MEJL, Hermens RPMG, Faber MJ, Marres HAM, Wollersheim HCH, Grol RPTM. Implementation of integrated care for patients with cancer: a systematic review of interventions and effects. Submitted 2007.
- Grol R, Wensing M. Implementatie: Effectieve verandering in de patiëntenzorg. Maarssen, 2001.
- Grol R, Wensing M, Eccles M. Improving Patient Care; the implementation of change in clinical practice. Elsevier, Butterworth, Heinemann, 2005.
- Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall MN. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. BMJ 12-4-2003 326: 816-819.
- Grol R, Baker R, Moss F. Quality Improvement Research: understanding the science of change in health care. London, BMJ Publishing Group, 2004.
- Ouwens MM, Marres HA, Hermens RR, Hulscher MM, van den Hoogen FJ, Grol RP, Wollersheim HC. Quality of integrated care for patients with head and neck cancer: Development and measurement of clinical indicators. Head Neck 22-11-2006.
- Hermens RP, Ouwens MM, Vonk-Okhuijsen SY, van der WY, Tjan-Heijnen VC, van den Broek LD, Ho VK, Janssen-Heijnen ML, Groen HJ, Grol RP, Wollersheim HC. Development of quality indicators for diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer: a first step toward implementing a multidisciplinary, evidence-based guideline. Lung Cancer 2006 54: 117-124.
- Michie S, Miles J, Weinman J. Patient-centeredness in chronic illness: what is it and does it matter? Patient Educ Couns 2003 51: 197-206.
- Lewin SA, Zwarenstein M: Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. Cochrane Library 2001: 2001.
- Ouwens M, Hermens RP, Hulscher M, Wollersheim H, Grol R. Development of indicators for patient-centered cancer care and testing on patients with lung cancer. Submitted 2007.
- Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ 320, 569-572. 2000.
- Anderson NR, West MA. Measuring climate for work group innovation: development and validation of the team climate inventory. Journal of Organizational Behavior 1998 19: 235-258.
- Anderson N, West M. The Team Climate Inventory: Development of the TCI and its applications in teambuilding for innovativeness. European Journal of Work and Organizational Psychology 1996 5: 53-66.
- Ouwens M, Hulscher M, Akkermans R, Hermens R, Grol R, Wollersheim H. The Team Climate Inventory: application in hospital teams and methodological considerations. In press for Quality and Safety 2007.
- Ouwens M, Hermens R, Hulscher M, Merckx MA, Hoogen van den F, Grol R, Wollersheim H, Marres H. Impact of an integrated care programme for patients with head and neck cancer. Submitted 2007.
- Ouwens MM, Hermens RR, Termeer RA, Vonk-Okhuijsen SY, Tjan-Heijnen VC, Verhagen AF, Hulscher MM, Marres HA, Wollersheim HC, Grol RP. Quality of integrated care for patients with non small cell lung cancer: variations and Determinants of Care. Cancer 15-10-2007 110: 1782-1790.

Jan Karel Zuur

Universiteit van Amsterdam

4 april 2008

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

Co-promotor: dr. S.H. Muller

ISBN: 978-90-9022888-4

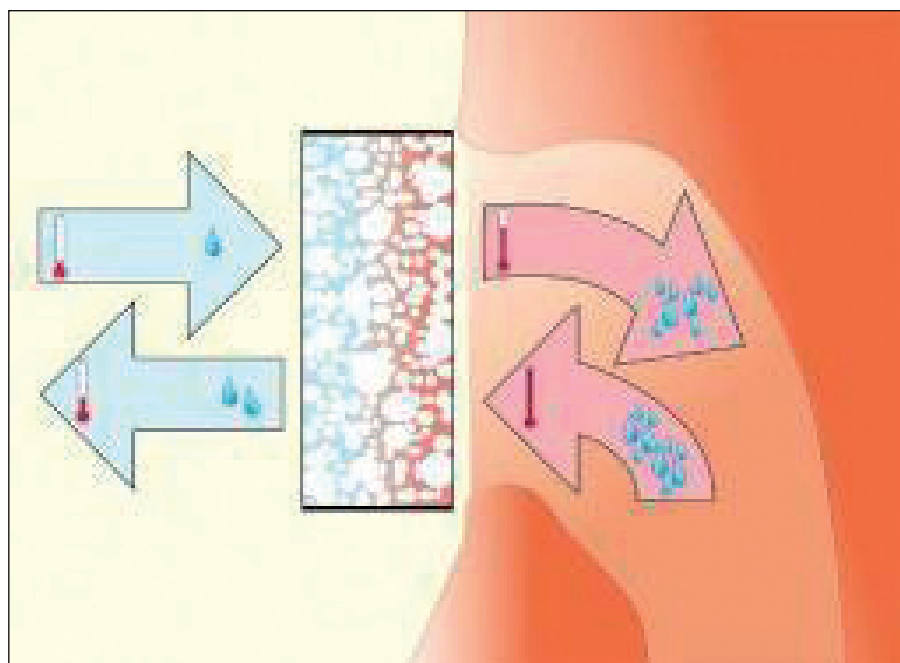
Longfysiologie en trachea klimaat na totale laryngectomie en de invloed van warmte- en vochtuitwisselaars

Na een totale laryngectomie wordt de ingeademde lucht niet meer verwarmd, bevochtigd en gefilterd door de bovenste luchtweg en patiënten ervaren een toename in luchtwegklachten als hoest, slijmvorming en gevoelens van benauwdheid. Deze klachten gaan op hun beurt weer gepaard met een duidelijke vermindering van de kwaliteit van leven.

Het is inmiddels in verschillende publicaties aangetoond dat het consistente gebruik van warmte- en vochtuitwisselaars (Heat and Moisture Exchangers, HMEs), leidt tot een verbetering van de genoemde klachten. Het gebruik van dit revalidatiemiddel wordt dan ook ondersteund in de richtlijn behandeling larynxcarcinoom. Echter, omdat de luchtwegklachten wel verbeteren, maar niet verdwijnen, is het streven naar een verdere verbetering van de HME gerechtvaardigd. Omdat weinig bekend is over de fysiologische veranderingen die ten grondslag liggen aan de klinische verbeteringen, was het doel van

het onderzoek de kennis te vergroten van de veranderingen in basale fysiologische parameters na totale laryngectomie: in hoeverre veranderen de temperatuur- en vochtigheidsgraad in de luchtwegen na deze ingreep, en in hoeverre herstelt een HME op zijn beurt weer deze veranderingen. Verder: kan enig voordelig effect op de luchtwegfysiologie worden toegeschreven aan de additionele ademhalingsweerstand die gepaard gaat met het dragen van een HME? Tot slot: kunnen we met de verkregen informatie verbeteringen aandragen voor toekomstige HMEs?

In samenwerking met de Medisch-Technische Ontwikkelafdeling van het AMC werd gevoelige apparatuur ontwikkeld om de temperatuur en luchtvochtigheid in de trachea te kunnen meten. Het bleek dat het dragen van de meest gebruikte HME in Nederland, onder kamertemperatuur omstandigheden, leidt tot stijging



Schematische weergave HME functie

van de intra-tracheale luchtvochtigheid, waarbij de relatieve luchtvochtigheid tijdens de inademing waarden van rond de 100% bereikt, direct achter de HME. De temperatuur echter bleek te dalen. Dit laatste kan verklaard worden door de consumptie van thermische energie die gepaard gaat met verdamping c.q. de afgifte van water in de ingeademde lucht. Onder koude omgevingsomstandigheden stijgen bij HME gebruik zowel de intra-tracheale temperatuur als luchtvochtigheid, waarbij de laatste zo hoog zijn dat daadwerkelijk "mist" in de trachea lijkt te ontstaan. Voor het verder benaderen van fysiologische temperatuur- en luchtvochtigheidswaarden onder beide omstandigheden dient derhalve primair de warmte uitwisselende capaciteit van de geteste

HME verhoogd te worden. Voorts suggereren de resultaten dat de vermindering in luchtwegklachten bij HME gebruik eerder gerelateerd is aan de veranderde intra-tracheale luchtvochtigheidswaarden.

In een aparte studie werd de invloed van een HME met een relatief hoge weerstand op de transcutane oxygenatie geëvalueerd. Eerder werd door andere onderzoekers bij gebruik van een HME met een relatief hoge weerstand een aanzienlijke stijging van de transcutane oxygenatie (tcpO2) waarden gevonden. Deze onderzoekers veronderstelden dat de weerstand van de HME leidt tot opening van samengevallen basale longvelden, en dat dit op zijn beurt weer gepaard gaat met een verbeterde ventilatie-perfusie

verhouding. Een minder sterk methodologisch punt in deze studie was echter, dat er geen controle metingen zonder HME waren uitgevoerd. In een gerandomiseerde crossover studie hebben we geprobeerd de gerapporteerde stijging te reproduceren en te valideren. In deze setting werd geen bewijs voor een stijging in de tcpO2 waarden ten gevolge van de aanwezigheid van een HME gevonden. Aangezien HMEs met een relatief hoge weerstand bovendien gepaard gaan met een verminderd draagcomfort en dienengevolge een lagere compliance, is er voornamelijk geen reden iets te veranderen aan de huidige HMEs met een lagere en dus comfortabele additionele ademhalingsweerstand.



Stoma zonder HME



Stoma met HME



Referenties: 1) Bonner JA et al., N Engl J Med 2006; 354:567-78; 2) Cunningham D et al., N Engl J Med 2004; 351:337-45; 3) Wilke H et al., J Clin Oncol 2006; 24, no 18S:#3549; 4) Cerquiera Mathias de C et al., ASCO GI Proceedings 2006; #293; 5) 'Lokaal gevorderde hoofd-halskanker: in vergelijking met alleen radiotherapie leidde de gelijktijdige toepassing van radiotherapie met Erbitux® (cetuximab) tot een statistisch significante en klinisch relevante toename van de mediane duur van de locoregionale controle, de progressievrije overleving en de algehele overleving.' www.cvz.nl/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 serum-magnesiumspiegels 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, oog-aandoeningen (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 aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.

Petra Jongmans

Universiteit van Amsterdam

18 juni 2008

Promotores: Prof. dr. F.J.M. Hilgers,

prof. dr. ir. LCW Pols

Co-promotor: Dr. C.J. van As- Brooks

ISBN: 90-75575-15-7

De spraakverstaanbaarheid van tracheo-oesofageale sprekers, een analytische en revalidatie studie

Een totale laryngectomie tast de stemkwaliteit en de spraakverstaanbaarheid (ernstig) aan. Met de introductie van de stemprothese (tracheo-oesofageale spraak) is de stem en de verstaanbaarheid wel (veel) beter dan bij sprekers die een van de oudere methoden (electrolarynx of slokdarmspraak) toepassen, maar nog steeds (veel) minder goed dan bij normale laryngeale (NL) sprekers.

Tracheo-oesofageale (TO) stemkwaliteit is uitgebreid onderzocht, maar slechts een klein aantal studies in binnen- en buitenland heeft TO spraakverstaanbaarheid onderzocht. Deze studies waren bovendien veelal beperkt van opzet. Toch hebben deze studies interessante informatie opgeleverd en alle studies lieten zien dat de spraakverstaanbaarheid van TO sprekers slechter is dan van NL sprekers.

In onze studie zijn twee hoofdvragen geformuleerd:

- Wat zijn de typische spraakproblemen die Nederlandse TO sprekers hebben?
- Kan TO spraakverstaanbaarheid verbeterd worden met spraaktherapie die zich richt op de specifieke spraakproblemen?

Omdat eerdere studies beperkt van opzet waren en men bovendien niet mag aannemen dat Nederlandse TO sprekers

dezelfde fouten maken als buitenlandse TO sprekers, is in deze studie eerst onderzocht welke spraakproblemen TO sprekers hebben. Hierbij is gebruik gemaakt van een perceptie-experiment waarin alle Nederlandse consonanten en klinkers getest zijn. Ook consonantclusters, zinnen en spontane spraak werden getest. Uit dit experiment bleek dat de verstaanbaarheid van TO sprekers aanzienlijk lager ligt dan bij normale sprekers. Bovendien bleken er een aantal veel voorkomende specifieke problemen te zijn. Op basis van deze resultaten zou men verwachten dat logopedisten spraaktherapie aanbieden aan deze groep sprekers. Echter, zover als wij konden nagaan, bleek er in binnen- en buitenland nog geen gestructureerd therapieprogramma te bestaan. Om die reden hebben wij zo'n programma ontwikkeld om te onderzoeken of spraaktraining, gebaseerd op de gevonden problemen, effect heeft op de verstaanbaarheid. Omdat niet van een bestaand programma gebruik gemaakt kon worden, werd een derde onderzoeksvraag toegevoegd waarbij werd bekeken of de opzet en de inhoud van ons trainingsprogramma juist zijn.

In het kader van evidence-based onderzoek, is er allereerst een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd om te kijken of er evidence-based technieken of programma's bestaan om de verstaanbaarheid van gelaryngectomeerden te verbeteren. Slechts twee evidence-based technieken werden gevonden specifiek voor TO sprekers.

Ons therapieprogramma is vervolgens aangevuld met technieken gebaseerd op de ervaring en expertise van de betrokken logopedisten. Uiteindelijk bestond het programma uit 9 lessen van een uur, waarbij de eerste 6 lessen aan foneemtraining werden besteed en de laatste 3

aan discourse (spontane spraak). Vervolgens hebben negen TO sprekers meegedaan aan het trainingsprogramma. Om het effect van training te kunnen meten, zijn verschillende pre- en posttesten afgenomen. De sprekers en een direct familielid vulden vragenlijsten in over de invloed van hun spraakverstaanbaarheid op het dagelijkse leven. Fonetisch getrainde luisteraars deden een foneemidentificatie-experiment en ook logopedisten voerden een dergelijk experiment uit. Ten slotte beoordeelden naïeve, ongetrainde luisteraars voorgelezen en navertelde spraak op een aantal schalen.

De resultaten laten zien dat de sprekers na de training zelf meer tevreden waren over hun spraak dan vóór de training. Bovendien lieten de consonanten en de zinnen een significant hogere verstaanbaarheid zien. Het voorlezen verbeterde echter niet en het navertellen ging zelfs slechter. Het blijkt dat 'vertaling' van de verbeteringen op consonant- en zinsniveau naar die voor spontane spraak meer tijd en aandacht vereist in een trainingsprogramma.

Alles in beschouwing nemend zijn de resultaten van de spraaktraining veelbelovend. Na slechts vijf weken zijn foneemscores verbeterd en sprekers meer tevreden. Aan de hand van de ervaring opgedaan tijdens deze studie, zullen het programma en de pre en post testen verder worden aangepast en daarmee worden verbeterd. Deze studie heeft een goede basis gelegd voor een 'evidence-based' revalidatieprogramma dat ingevoerd kan gaan worden in de oncologische revalidatiepraktijk.

Samenvatting van het proefschrift
"The intelligibility of tracheoesophageal speech, an analytic and intervention study", P. Jongmans.



Wetenschappelijke Vergadering

Donderdag 11 december
en vrijdag 12 december 2008

NKI-AVL Amsterdam

SPREKERS

Prof.dr. A.J.M. Balm, hoofd-halschirurg
NKI-AVL, Amsterdam
Dr. C.M.L. van Herpen, internist
UMC St. Radboud, Nijmegen
Prof.dr. J.A. Langendijk, radiotherapeut
UMC, Groningen
Prof.dr. J.P.R. van Merkesteyn, kaakchirurg
LUMC, Leiden
Dr. L.M.F. Moonen, radiotherapeut
NKI-AVL, Amsterdam
W. Prevoo, radioloog
NKI-AVL, Amsterdam
Prof.dr. V.L.M. Vander Poorten, hoofd-halschirurg
UZ Gasthuisberg, Leuven
Dr. L.A. van der Velden, hoofd-halschirurg
Erasmus MC, Rotterdam
B. Zupan-Kajcovski, dermatoloog
NKI-AVL, Amsterdam
Dr. C.L. Zuur, hoofd-halschirurg
VUMC, Amsterdam

PROGRAMMA

Donderdag 11 december

09.00-09.30 uur	Ontvangst	12.30-13.30 uur	Huishoudelijke vergadering en lunch
09.30-12.00 uur	Stand van zaken lopend onderzoek		Complicaties concurrente chemotherapie
12.00-13.00 uur	Lunch	13.30-13.50 uur	Ototoxiciteit
13.00-15.00 uur	Nieuwe studievoorstellen	13.50-14.10 uur	Huidtoxiciteit bij Cetuximab
15.00-16.30 uur	DB & AB vergaderingen	14.10-14.40 uur	Nefrotoxiciteit
16.30-17.30 uur	Borrel	14.40-15.10 uur	Koffiepauze
Vanaf 19.30 uur	Diner		Complicaties radiotherapie

Vrijdag 12 december

08.30-09.00 uur	Ontvangst	15.10-15.40 uur	Toxiciteit van bestraling
	Chirurgische complicaties	15.40-16.00 uur	Osteoradionecrose
09.00-09.30 uur	Chyluslekkage en arteria carotis bloeding	16.00-17.00 uur	Paneldiscussie
09.30-10.00 uur	Fistels na laryngectomie		Multidisciplinaire complicatie-registratie; mogelijkheden en beperkingen
10.00-10.30 uur	Koffiepauze		
10.30-12.00 uur	Vrije voordrachten	17.00-18.00 uur	Borrel en poster tour

Informatie en inschrijving: kno@nki.nl

Workshop-/Congres aankondigingen

2008

30-31 oktober

3rd VUmc CCA Translational Oncology
Symposium
VUmc, Amsterdam
Information: CCA@mccm.nl
www.mccm.nl

19 november

Milestonedag Ned.Ver. voor Oncologie
'Ouderen en kanker'
Café Engels te Rotterdam:
www.nvvoncologie.nl

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

8-10 januari

3rd Leuven Course on Head and Neck
Cancer Imaging
Leuven, België
For more information:
www.headandneckimaging.be
or e-mail: Liesbeth.Vandenbroeck@uzleuven.be

26-28 februari

ICHNO (EHNS-ESMO-ESTRO)
2nd International Conference on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology
Barcelona, Spain
Information: www.estro.be

27-31 mei

World Congress on Thyroid Cancer
Sheraton Centre Toronto
123 Queen Street West, Toronto, Canada
Information: www.thyroid2009.ca

8-11 juli

2nd World Congress of the International Academy of Oral Oncology
Oral Oncology: Imagine the future
Toronto, Canada
Information: www.iaoo2009.com

8-9 oktober

Lustrumcongres
25 jaar NWHHT
Utrecht
www.nwhht.nl

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

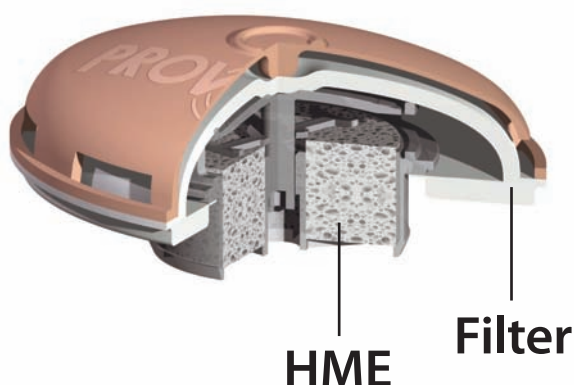
ATOS
MEDICAL

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.

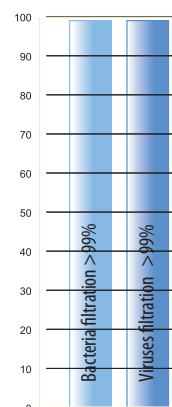
De Provox Micron HME bevat van binnen een originele Provox HME cassette (zie afbeelding hieronder) waardoor de ingeademde lucht bevochtigd en verwarmd wordt. Door het speciale elektrostatische filter wordt de lucht ook gefilterd op virussen en bacteriën.



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

☐ De nieuwe Provox catalogus 2008-2009

☐ Een proefexemplaar van de Provox Micron HME

CE 0413



Naam: _____

M / V

Zorginstelling: _____

Adres: _____

Postcode & plaats: _____

Telefoon: _____

E-mail: _____

