

Hoofd-Hals Journaal



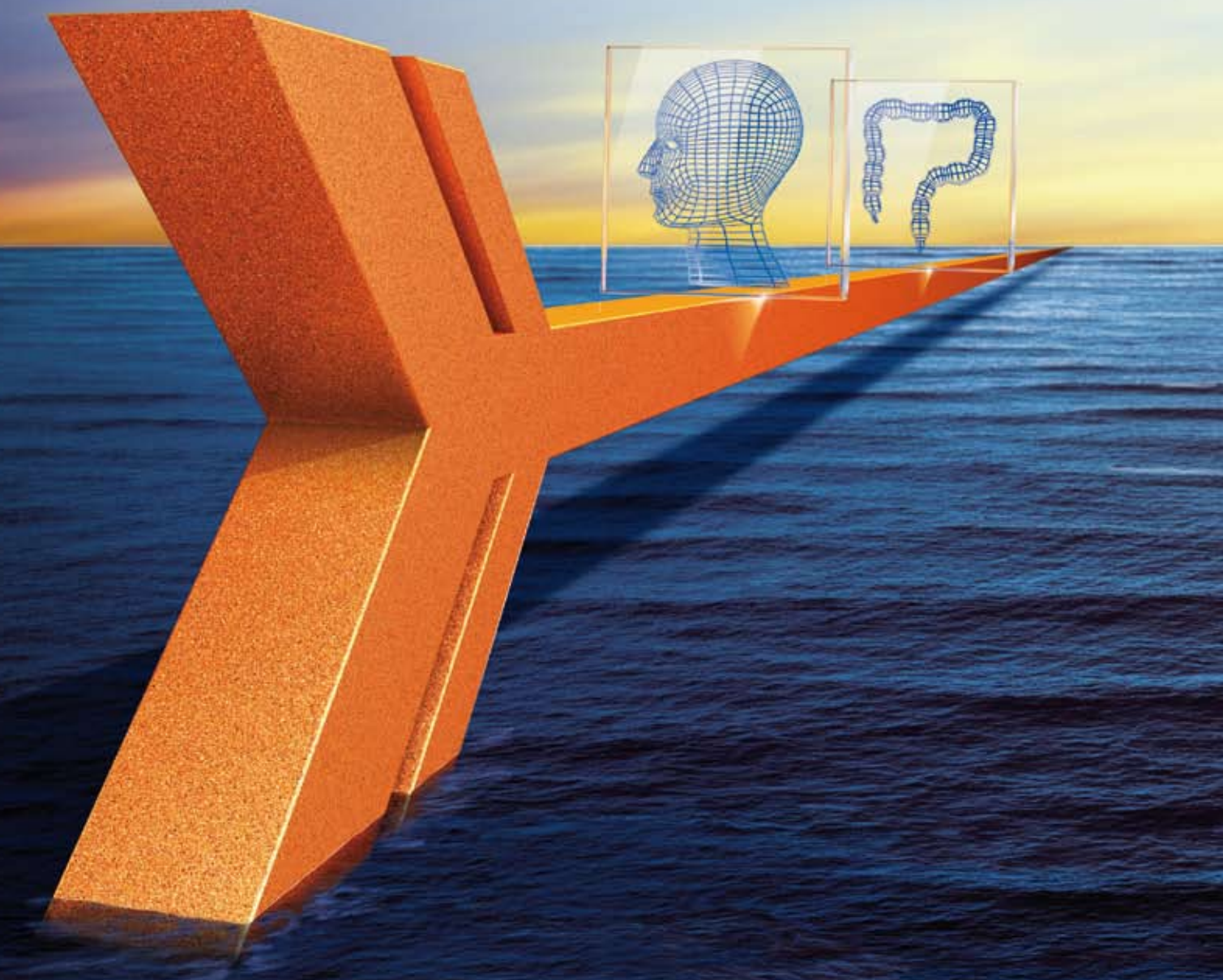
In dit nummer:

- Lustrumvergadering NWHHT ●
- Regelgeving dieetpreparaten ●

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Therapie op maat



Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

 **MERCK**
SERONO



COLOFON

**De Nieuwsbrief van de Nederlandse Werkgroep
Hoofd-Halstumoren wordt uitgegeven in samenwerking 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

Het is al lang niet bijzonder meer dat ook in de hoofd-halsoncologie therapiekeuzen worden gemaakt op basis van gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, liefst aan de hand van vergelijkende studies, volgens de heersende methoden uitgevoerd met gerandomiseerde patiëntengroepen. Echter, een veel gehoorde opmerking is dat chemotherapie en radiotherapie schema's zich goed lenen voor kleine modificaties, zeker als we ook naar de combinatie ervan kijken, en dat elk van deze door vergelijking met de geldende standaardbehandeling weer een nieuwe trial oplevert. Zo is ook de wildgroei aan jargon ontstaan: van hyperfractionering en acceleratie kijkt niemand meer op en van woorden als neo-adjuvant of concurrent wordt ook al niemand meer bang. Hoe anders is dit gesteld met de chirurgie; echte innovaties en vergelijkende studies ontbreken veelal. Des te opmerkelijker is de poging die een groep Maastrichtse dermatologen heeft ondernomen om twee chirurgische technieken te vergelijken voor de behandeling van basaalcelcarcinoom (BCC) van het gelaat [1]. De problematiek in het kort: BCC is de meest frequent optredende vorm van huidkanker bij mensen met lichte huidskleur. Chirurgie is - naast radiotherapie- veelal de methode van eerste keuze, en net als bij alle tumorchirurgie is het verkrijgen van vrije snijvlakken een belangrijk streven. De onderzoekers hebben 374 patiënten met een primair en 191 met een recidief BCC gerandomiseerd in twee groepen: klassieke excisie versus Mohs' chirurgie met als eindpunt het optreden van een lokaal recidief. Bij chirurgie volgens Mohs worden de resectievlakken tijdens de operatie door de patholoog via een speciale methode onderzocht; bij klassieke chirurgie gebeurt dit achteraf. Uit de analyse komt naar voren dat er voor primair BCC geen verschil is, maar men vindt een voordeel voor Mohs' chirurgie bij de behandeling van het recidief BCC.

De auteurs hebben bovendien een analyse van de kosten uitgevoerd. In weerwil van alle tumult dat chirurgische studies moeilijk uitvoerbaar zijn is hier met durf en creativiteit een origineel stuk werk geleverd, dat ook nog relevante gegevens oplevert. Iets om een voorbeeld aan te nemen, lijkt mij.

Ludi Smeele

1. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FHM et al: Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5- years' follow-up. Lancet Oncol 2008;9:1149-56.

**Oratie Prof.dr.
T.M.A.W. Merkx**

**Lustrum vergadering
NWHHT**

**Regelgeving
dieetpreparaten**

**Verslag wetenschap-
pelijke vergadering**

**Verslag research
bijeenkomst**

<i>Redactioneel</i>	3
<i>Oratie prof. dr. Thijs M.A.W. Merkx</i>	5
<i>Verslag wetenschappelijke vergadering NWHHT 2008</i>	10
<i>Abstracts vrije opdrachten 12 december</i>	11
<i>Verslag Research bijeenkomst 2008</i>	15
<i>Verslag Huishoudelijke vergadering 2008</i>	22
<i>Abstracts najaarsvergadering KNO-vereniging</i>	25
<i>Aankondiging Lustrumvergadering NWHHT</i>	34
<i>Abstracts najaarsvergadering MKA-vereniging</i>	38
<i>Verslag minisymposium Oncoquest</i>	40
<i>Regelgeving dieetpreparaten</i>	41
<i>Casus Schedelconstructie</i>	42
<i>Proefschrift van J. Brouwer</i>	43
<i>Proefschrift van H. Verdonck</i>	44
<i>Proefschrift van J. Oosterhof</i>	45
<i>Congresagenda</i>	46

Zonder tong geen leven: een hoofdhalszaak!

*Verkorte weergave van de rede
uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van hoogleraar Mond-
kaak- en aangezichtsoncologie en
orale geneeskunde aan het UMC
St Radboud van de Radboud
Universiteit Nijmegen op vrijdag 19
december 2008 door
prof. dr. Thijs M.A.W. Merx*



*Meneer de rector magnificus,
dames en heren.*

Inleiding

Heeft u wel eens op de tong gebeten? Of uw tong verbrand? Pas op het moment dat je tong pijn doet, besef je hoe belangrijk dit deel van het lichaam is. De tong wordt gebruikt bij praten, zuigen, eten, drinken, slikken, proeven en zoenen. En is dus van vitaal belang! Van Dale had ook een tong. Pratend over 'tongen' dacht hij niet primair aan een romantisch tafereeltje of aan een volle viskraam. Hij dacht daarbij aan het belangrijke stuk weefsel in zijn mond. Hij beschreef het ding als volgt: 'De tong is een licht gewelfd, met slijmvlies overtrokken, zeer beweeglijk spierlichaam, dat van achteren vastzit aan het tongbeen. Aan de voorzijde is het gefixeerd aan de kaak en rust op de mondbodem.' Dat hij even over zijn formulering moest nadenken, is niet vreemd. De tong heeft een bijzondere anatomie met een dubbelzijdige zenuwvoorziening voor zowel de sensibiliteit als motoriek en met daarnaast een bila-

terale, rijkelijke bloedvatvoorziening. De uitroep 'de tong is afgescheurd' heeft op een EHBO-afdeling een geheel andere impact dan aan de toonbank van een schoenmakerij.

De mediaanlijn van de tong is een soort 'waterscheiding'. Dit anatomisch gegeven maakt het mogelijk piercings exact in de mediaanlijn van de tong te plaatsen zonder plaatselijke verdoving. Dit geldt ook voor een tongplitsing waarna beide tonghelften onafhankelijk van elkaar kunnen bewegen. Tegenwoordig is het zelfs een noviteit om de tong te laten tatoeëren. De tong is dus niet alleen een functioneel lichaamsdeel, maar kennelijk ook om te versieren. Handig, maar daar lees je weer niets over in 'De Dikke'. De tong had in de oudheid ook symbolische waarden. Gold het uitsteken van de tong bij de oude Egyptenaren als een echt begroetingsteken, in het middeleeuwse christendom werd de uitgestoken vlezige tong vereenzelvigd met de satan. Tongen van martelaren werden vaak afgehakt. Staat een dubbele tong voor een leugenachtig of dronken iemand, dan roept een gespleten tong de associatie op met een

giftige slang¹.

De tong is ten eerste een zintuig. Zeer gevoelig voor smaak en temperatuur en nauw samenwerkend met de reuk. Alleen al bij het ruiken van een heerlijk gerecht kan het water je in de mond lopen. Zo beleef je de sensatie om een lekkernij al te proeven, voordat ze je tong gestreeld heeft. De tweeduizend smaakpapillen met hun ongeveer vijftig smaakknoppen, voornamelijk verspreid over de bovenzijde en de zijkant van de tong, hebben een grote, levenslang aanwezige regeneratiepotentie. Ze zijn dus, in tegenstelling tot bijvoorbeeld gehoor, gezichtsvermogen en evenwicht, niet onderhevig aan degeneratie als gevolg van het ouder worden². Daarom smaakt ook op tachtigjarige leeftijd dat glaasje wijn nog steeds zo goed! De tong is ook een zeer krachtige spier. Een soort keukenmachine die voedsel platdrukt tegen tanden en gehemelte, door de mond roert en het ten slotte naar achteren brengt om de slikactie in gang te zetten. Met articuleren hebben de tongpunt en de tongrug een verschillende, maar zeer subtiele functie waarmee eigen en vreemde tongen gesproken kunnen worden.

De tongspieren zijn na de hartspieren de meest gebruikte spiergroep van het lichaam. Ik besef dat ik gedurende de drie kwartier die mij hier gegund zijn, mijn tongspieren meer zal gebruiken dan mijn hartspieren. Tenzij ik mijn tong achter mijn tanden houd. Maar daarvoor bent u niet hier gekomen. Ik zal u met het hart op de tong vertellen wat op het puntje van mijn tong ligt. Over wat de hoofdzaken, de halszaken en dus de hoofdhalszaken zijn van mijn leeropdracht. Als dat de tongen niet losmaakt...

Als clinicus practicus, docent en ook nog onderzoeker wil ik laten zien wat de leerstoel Mond-, kaak-, en aangezichtsoncologie en orale geneeskunde, voor mij inhoudt. Dat doe ik aan de hand van de primaire taken binnen de academische muren, te weten patiëntenzorg, onderwijs

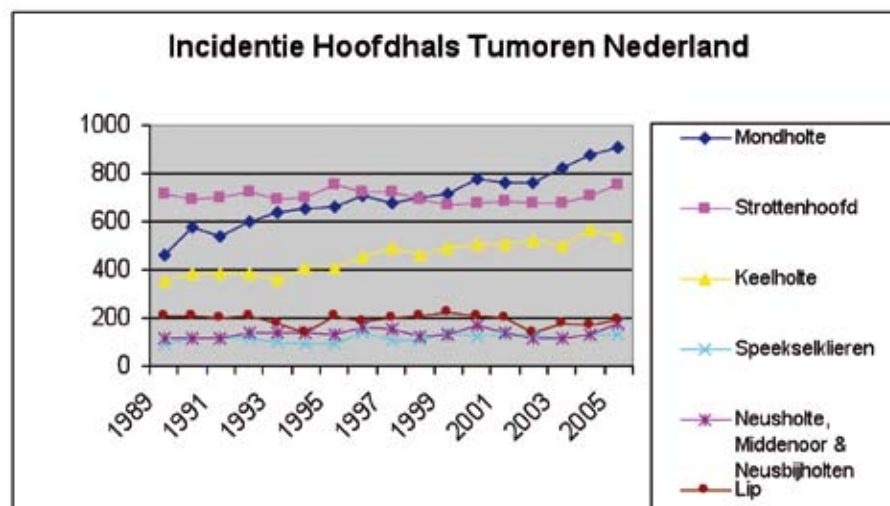
en onderzoek.

Patiëntenzorg

Epidemiologie

Hoe ziet de patiëntenpopulatie eruit met potentieel kwaadaardige afwijkingen in en rondom de mond? Waar moet de huisarts of tandarts op letten? Per jaar wordt in Nederland bij ongeveer 2.700 nieuwe patiënten een maligne tumor in het hoofdhalstgebied ontdekt. Hiertoe rekenen we de tumoren die uitgaan van de slijmvliezen van de bovenste ademhalings- en voedingsweg en tumoren die uitgaan van de grote en kleine speekselklieren, het aangezichtsskelet en de bedekkende weke delen ofwel de huid. Dus ook de kwaadaardige afwijkingen van de mond- en keelholte en de omgevende structuren. Bij ongeveer 80 procent betreft het een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen, bij 10 procent een tumor van de speekselklieren en bij 10 procent een ander tumortype. Plaveiselcelcarcinomen worden vooral boven het veertigste levensjaar gediagnosticeerd en vaker bij mannen dan bij vrouwen. Het aantal nieuwe patiënten met een hoofdhalstumor laat de laatste decennia een jaarlijkse stijging zien van 3 tot 5 procent (zie figuur 1).

Het toenemende aantal carcinomen van de mond- en keelholte is daar de belangrijkste oorzaak van. In de afgelopen twintig jaar is bijvoorbeeld het aantal mondholtecarcinomen dramatisch gestegen en bijna verdubbeld van 464 in 1989 tot 904 in 2005. De indruk bestaat dat deze groei de komende jaren niet zal stoppen. En dat merken we in de dagelijkse praktijk. Het aantal nieuwe gevallen per 100.000 inwoners steeg in de genoemde jaren van 3,1 tot 5,6, voornamelijk door de late effecten van roken en drinken in combinatie met de vergrijzing. De incidentie van mondholtetumor komt bijvoorbeeld overeen met die van hersentumoren. De incidentie van hoofdhalstumoren in Nederland en de stijging van met name het mondholte- en orofarynxcarcinoom is in vergelijking met andere landen in Europa gemiddeld tot laag. Dit wordt vooral veroorzaakt door regionale verschillen in roken en drinken. Het mondholtecarcinoom komt bijvoorbeeld in Frankrijk en Italië vaker voor dan in Noord-Europa. Dat



figuur 1

kan iets met dat eerder genoemde glaasje wijn te maken hebben. Bij vrouwen zijn de verschillen tussen de diverse Europese landen geringer.

In bepaalde Aziatische landen ligt de frequentie nog hoger. Wereldwijd vormt het mondholtecarcinoom de achtste meest voorkomende tumorsoort. In India komt het plaveiselcelcarcinoom bij mannen van alle kwaadaardige tumoren zelfs het vaakst voor³. Vaker dus dan long-, dikke darm- of prostaatkanker. Zelfs bij vrouwen is dit daar één van de belangrijkste tumorsoorten. In negentig procent van deze kankers ligt de oorzaak bij het pruimen van bladeren van de betelnoot. Een vorm van chronische chemische beschadiging. Iedere rode of roodwitte slijmvliesafwijking in de mond bij een hoogrisicopatiënt die binnen twee tot drie weken geen neiging tot genezing vertoont, dient als verdacht te worden beschouwd⁴. De gemiddelde vijfjaarsoverleving is 50 tot 55 procent en afhankelijk van de locatie, tumorgrootte, al dan niet aanwezig zijn van metastasen en dus het stadium waarin de tumor zich bevindt. De afgelopen jaren is een beperkte vooruitgang in overleving geboekt. Een zo vroeg mogelijke herkenning geeft echter nog steeds de beste kans op een succesvolle behandeling en de daarmee gerelateerde ziektevrije morbiditeit⁵.

Van werkgroep naar centrum?

Er zijn twee polikliniek ingangen: de MKA-chirurgie en de KNO-heelkunde. Dat is eigenlijk vreemd. We spreken

toch ook niet meer over KNO-oncologie of MKA-oncologie maar over hoofdhalsoncologie? Is het dan niet reëel om ook eens te spreken over één centrum hoofdhalsoncologie? Op dit moment zijn er twee gescheiden, zeer goed op elkaar afgestemde ketens. 'Best Practice' worden ze genoemd. Kan dit dan toch niet inhoudelijk beter voor de patiënt georganiseerd worden?

In tijden van 'klantgericht denken' wil ik u deelgenoot maken van wat mij samen met de afdeling KNO-heelkunde in de toekomst voor ogen staat vanuit een disciplineoverstijgende visie: één hoofdhalspolikliniek, waarbij de chirurgisch geschoolde hoofdhalst oncoloog samen met de hoofdhalstradiotherapeut, de medisch oncoloog en de tandarts-prothetist, vanuit dezelfde poliklinische setting ieder met zijn eigen expertise de patiënten ontvangen en door het diagnostisch traject loodsen. Figuur 2 brengt dat in beeld. Het grote voordeel is een kwaliteitsverbetering voor de patiënt. De patiënt rouleert minder door het ziekenhuis, omdat bijna alle afspraken op één locatie kunnen plaatsvinden. Daarnaast maken we efficiënter gebruik van materiaal, middelen en tijd. Dat geldt ook voor oncologisch geschoolde verpleging en belangrijke ondersteunende disciplines zoals mondhygiëne, diëtetiek, logopedie en fysiotherapie. Verder betekent dit een betere waarborg voor continuïteit en kwaliteit. Ook is de keten op deze wijze minder kwetsbaar. De nieuwe poliklinische locatie dient geschikt te worden gemaakt voor meer

specialismen met elk hun eigen, vaak eigenwijze, manier van werken. Daar is wel een investering voor nodig. En dan heb ik het niet alleen over geld. We moeten bereid zijn over onze heilige muren heen te kijken en gastvrij te zijn voor aanpalende specialismen zoals de dermatologie, plastische chirurgie en algemene heelkunde. Die zijn met hun maligniteiten in het hoofdhalssgebied op dit moment niet goed gepositioneerd binnen onze werkgroep. Een carcinoom anders dan een basaalcelcarcinoom in het gezicht is in mijn ogen aangezichtsoncologie en hoort dus thuis in een dergelijk centrum. Dit is dan tevens de synergie tussen ons aangezichtscentrum en het hoofdhalsscentrum.

Uiteindelijk resulteert dit in een structuur waar collegae met diverse achtergronden stimulerend in dienst van de hoofdhalssoncologie werken. Ondanks een sterke persoonlijke verantwoordelijkheid van de deelnemende disciplines krijgt het belang van het centrum daarbij uiteindelijk prioriteit boven de deelbelangen van de participerende afdelingen.

Door de inbreng van kennis van en technieken voor reconstructies in het hoofdhalssgebied met oog voor vorm en functie is de MKA-oncoloog onmisbaar binnen een dergelijk centrum. Collega Bergé zei het in zijn oratie twee jaren geleden als volgt⁷: 'Wie geen verstand heeft van occlusie, is niet in staat een kaak optimaal functioneel te reconstrueren. Wie

de combinatie van weke-delen- en de botchirurgie in het gezicht niet beheerst, implanteert en reconstrueert daar waar het niet nodig is. En wie geen aandacht heeft voor de prothetische rehabilitatie, kan een oncologisch verkregen defect onmogelijk functioneel reconstrueren.'

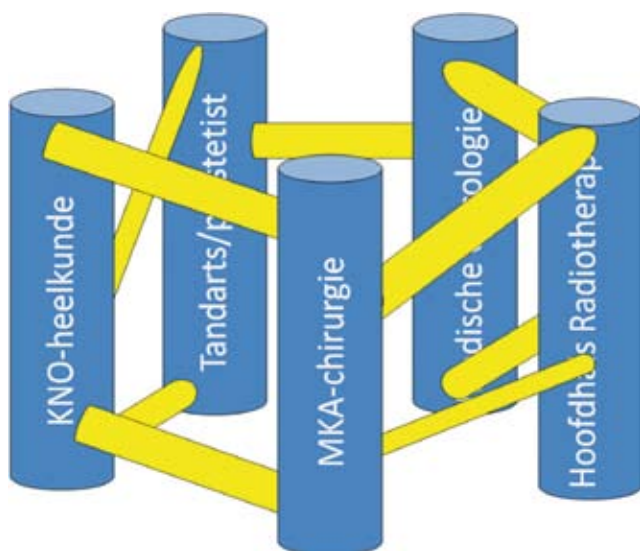
Een werkgroep zonder oncologisch geschoold MKA-chirurg is in mijn ogen geen centrum. Hetzelfde geldt voor een zichzelf hoofdhalsswerkgroep noemende unit waarbij geen hoofdhalssgeschoolde KNO-arts, radiotherapeut, medisch oncoloog of maxillofaciaal prothetist participeert. Juist de inbreng en de balans van de verschillende disciplines in één werkgroep maken de kwaliteit. Soms zijn reconstructieve chirurgische ingrepen complex en tijdrovend. Gemiddeld neemt een ablatieve en uitgebreide reconstructieve ingreep met weefseltransplantatie tien tot twaalf uur in beslag. Dit vraagt veel voorbereiding en nazorg. De hele keten moet goed op elkaar afgestemd zijn. Binnen de marges van personeelskrapte en patiëntenaanbod is het niet altijd eenvoudig om iedere patiënt binnen de gestelde richttijden te behandelen.

Binnen de Nederlandse Werkgroep is een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn over wacht- en doorlooptijden. In principe dient de behandeling gestart te zijn binnen zes weken na binnenkomst in een hoofdhalsscentrum. Dit lukte binnen ons afdeling in de eerste zes maanden van

dit jaar voor slechts 82 procent. Dus één op de vijf patiënten moest helaas langer wachten. We lopen tegen onze grenzen aan. Door de toegenomen incidentie eisen we een groter deel dan de ons toegewezen operatiekamertijd op voor de oncologie. En het probleem is natuurlijk dat deze patiënten zich nooit netjes na elkaar, maar het liefst allemaal tegelijkertijd aandienen. Dit vraagt dus ook om flexibiliteit van organisatie en personeel, ondanks personeelskrapte op de verschillende onmisbare schakels. Het managementteam van het OK-bedrijf heeft ons de afgelopen jaren enorm geholpen door extra behandel tijd, soms ad hoc, toe te wijzen. Ook de verpleegkundigen hebben zich maximaal ingezet om deze patiënten met zorg te behandelen en weer op de been te helpen. Ik ben hen, mede namens onze patiënten, daar dankbaar voor. Maar dit probleem dient structureel te worden opgelost met uitbreiding van de capaciteit in alle geledingen, zowel klinisch als poliklinisch. Initiatieven hiertoe zijn reeds genomen. Ik zie de uitkomst met vertrouwen tegemoet.

Follow-up

Wanneer de patiënt zijn oncologische behandeling heeft afgerond, begint een langdurig traject van controle, revalidatie en rehabilitatie. Gedurende een periode van vijf jaar wordt de patiënt in een afnemende frequentie intensief gecontroleerd. Follow-up heeft een tweeledig doel. De hoofddoelstelling is vroege detectie van recidief of residu tumorgroei om de patiënt een snelle, eventueel nog curatieve behandeling te kunnen aanbieden. Secundair, maar zeker niet minder belangrijk, is de psychologische en lichamelijke ondersteuning bij patiënten met functionele handicaps en cosmetische problemen. Deze psychosociale begeleiding ervaart de patiënt zelf in ieder geval als belangrijker. En de dokter is daarbij zeker niet altijd de belangrijkste persoon. De rol van een oncologisch geschoold verpleegkundige blijkt hierbij van cruciaal belang te zijn. Met de collegae Marres van de afdeling KNO-heelkunde, Van Achterberg van de afdeling Verpleegwetenschappen en Prins van de afdeling Klinische psychologie is een onderzoek opgezet om deze psychosociale aspecten van de



figuur 2

hoofdhalsoncologische behandeling beter in kaart te brengen, gecentreerd rond het thema 'kwaliteit van leven'.

Het hoofdhalssgebied is een deel van het lichaam dat in onze maatschappij niet makkelijk bedekt wordt door een kledingstuk. De patiënt kan zich ernstig belemmerd voelen in zijn sociaal functioneren. Als behandelaars kunnen wij patiënten goed voorbereiden op de behandeling en de directe impact. We zijn echter nog slecht in staat om patiënten voor te bereiden op een veranderde leefstijl en de impact op leefgewoontes.

Voor de revalidatie heeft onder meer het dieet mijn speciale aandacht en dan niet alleen vanuit gastronomisch oogpunt. Onze patiënten blijken na de behandeling zeer gevoelig te zijn voor ondervoeding. Ondersteunende sondevoeding is dikwijls noodzakelijk. Op de menukaart staat in de eerste periode hoogstens 'soep, pap, vla, appelmoes en wat toe!'. Het blijkt dat juist bij deze groep preventieve dieetondersteuning kan helpen ondervoeding te voorkomen. Daarmee moet minimaal doorgedaan worden, totdat na de behandeling heel voorzichtig weer een vers gebakken tongetje op de menukaart kan. Maar over de exacte indicatiestelling van voedingondersteunende maatregelen is relatief nog weinig bekend. De patiëntenvereniging Klankbord heeft hier een helpende hand geboden door een kookboek met een aangepaste menukaart uit te geven⁸. Onze patiënten maken daar dankbaar gebruik van.

Ook preventie en behandeling van late gevolgen van een oncologische behandeling verdient aandacht in relatie tot de kwaliteit van leven, zoals prothetische rehabilitatie en hyperbare zuurstoftherapie. Zestig procent van onze patiënten zijn reeds of worden door de oncologische behandeling uiteindelijk tandeloos. In de huidige maatschappij is dat niet meer acceptabel. Oplossingen voor gecompromitteerde mondfunctie met tandheelkundige implantologie hebben consequenties voor de planning. Primaire dentale implantologie in vooral de onderkaak tijdens ablatieve chirurgie geeft bijvoorbeeld een spoediger functieherstel dan secundair. Uit eigen onderzoek blijkt dat na primaire implantologie de patiënt zeven maanden na de oncologische

behandeling een nieuw gebit kan dragen, terwijl dat bij secundaire implantologie pas na 27 maanden het geval is. Een multicentrisch prospectief onderzoek heb ik reeds met collega Meijer vanuit onze afdeling en het Tandheelkundig Expertise Centrum Implantologie en collega Koole van het UMC te Utrecht gestart om dit thema verder uit te diepen. Vooral door een bestralingsbehandeling kan een droge mond en necrose van het bot van de onderkaak optreden. In een pilotstudie vanuit onze afdeling is gesuggereerd dat HBO-therapie een verbetering van de kwaliteit van leven zou kunnen geven, daar het klachten van een droge mond kan verminderen⁹. Ook versnelt het de wondgenezing. Hyperbare zuurstoftherapie in combinatie met het verwijderen van het dode bot is een behandeling die Marx reeds in 1983 heeft gepropageerd¹⁰. Honderd procent wetenschappelijke onderbouwing is echter nooit verkregen. Collega Dieleman zet vanuit onze afdeling een landelijke prospectieve studie binnen het verband van de Nederlandse Werkgroep Hoofdhals tumoren (NWHHT) om de waarde van de HBO-therapie nu eens duidelijk vast te stellen. Dus genoeg nog om te bewijzen!

Onderwijs

De positie van de tandarts in het Nederlandse zorgstelsel verandert vandaag de dag¹¹. Door de vergrijzing van de bevolking en het langer behoud van het eigen gebit zal de tandarts meer geconfronteerd gaan worden met medisch gecompromitteerde patiënten en complexere problematiek. De tandarts van de toekomst is de student van vandaag. Daarom dient die student toegerust te worden met kennis, vaardigheden en attitudes die noodzakelijk zijn voor het analyseren en begrijpen van medische problematiek waarmee hij straks te maken krijgt en het adequaat handelen daarbij. Als verantwoordelijke voor de medische inhoud van het tandheelkundig curriculum zie ik, samen met collega Creugers, opleidingsdirecteur tandheelkunde, een grote uitdaging om de tandarts van de toekomst voor te bereiden op deze veranderende zorgvraag. Het onderwijs aan de tandheelkundestudenten besteedt ook uitgebreid aandacht aan afwijkingen in en rondom de mond.

De student leert in zowel het theoretisch als praktisch onderwijs afwijkingen te herkennen en van elkaar te onderscheiden. Bij het thema 'de mond is meer dan een holte alleen' wordt aandacht besteed aan de periorale structuren, zoals de huid en onderliggende weefsels zoals kaakgewricht en speekselklieren.

Recentelijk is een klinische praktijkrichtlijn voor periodiek mondonderzoek verschenen¹². Hierin staat: 'De mondzorgverlener bevindt zich in de ideale positie om de mondslijmvliezen van de regelmatige bezoekers te onderzoeken op atypische afwijkingen. Het systematisch onderzoek van de mondslijmvliezen, de huid en de hals in combinatie met informatie over de medische en sociale historie dient daarom een integraal onderdeel te zijn van het periodiek mondonderzoek.'

Naast de tandarts dient ook de basisarts kennis te hebben van veel voorkomende orale en peri-orale afwijkingen. In tegenstelling tot Vestijks boek 'Ivoren wachters' begint voor de basisarts het intestinum pas ná de eerste pharynxboog. Ander gezegd: als een basisarts in de mond kijkt, weet hij niet wat hij ziet. Het MKA-onderwijs is binnen de basisopleiding geneeskunde geen verplicht onderdeel van het curriculum. Dit heeft zowel te maken met een tekort aan docenten binnen onze afdeling als met een reeds vol geneeskundig basisprogramma. In de algemene geneeskundige praktijk komen echter steeds meer orale afwijkingen voor als gevolg van de bijwerkingen van geneesmiddelen die steeds frequenter worden voorgeschreven. Denk hierbij aan een droge mond, smaakveranderingen en schimmelinfecties als bijwerking van inhalatiemedicatie, antidepressiva en antihypertensiva. Vooral het postacademisch onderwijs is hiervoor geëigend. De collegae Van der Waal en De Visscher zetten enkele jaren geleden een cursus op voor huisartsen om in het postacademisch onderwijs aandacht te vragen voor de MKA-pathologie. Het enthousiasme waarmee dit initiatief in den lande is ontvangen, geeft aan dat er een behoefte is aan onderwijs over deze pathologie. Met de huisartsenopleiding in Nijmegen zijn inmiddels afspraken gemaakt om dit aspect van de MKA-pathologie in hun basisprogramma op te nemen. Het

onderwijs in de behandeling van maligne tumoren in het hoofdhalsongebied is in eerste instantie niet bedoeld voor tandartsen, huisartsen of de primaire specialistenopleiding. Van de in de NWHHT participerende specialismen kennen de MKA-chirurgie en de KNO-heelkunde na de specialistenopleiding een vervolgopleiding in de hoofdhalsoncologie. Daarin krijgt de fellow de kans zich te bekwamen in de diagnostiek en behandeling van patiënten met kwaadaardige aandoeningen. Deze tweejarige vervolgopleiding vindt plaats onder toezicht van de wetenschappelijke vereniging van het specialisme in samenwerking met de NWHHT. Hierbij wordt gelet op de kwaliteit van de opleiding en gewaakt voor het evenwicht tussen het aantal op te leiden kandidaten en de behoefte aan hoofdhalsspecialisten. Om deze opleidings- en zorgtaak optimaal uit te voeren is concentratie van patiënten met hoofdhalstumoren in centra een noodzakelijke voorwaarde.

Op dit moment is er een ernstig tekort aan oncologisch geschoolde MKA-chirurgen. Boze tongen beweren dat dit te maken heeft met marktwerking. Het is te gek, maar waar! Ik zie het als één van mijn taken om jongere collegae te stimuleren de oncologische handschoen op te nemen en het vak verder uit te dragen. Als opleider weet ik mij gelukkig de komende jaren verzekerd van ambitieuze kandidaten. Maar helaas is de positionering van deze vervolgopleiding vooralsnog niet duidelijk. Wie investeert er in de vervolgopleidingen? Is dat de opleidingsafdeling? Of het opleidingsziekenhuis? Of het toekomstige ziekenhuis? Of de zorgverzekeraar? Of collectebusfondsen? Of de overheid? Op deze vragen moet de komende jaren een antwoord komen, om de continuïteit van hoofdhalsoncologische zorg te garanderen.

Onderzoek

Maligne tumoren van de slijmvliezen van de bovenste ademhalings- en voedingsweg ontwikkelen zich veelal vanuit premaligne afwijkingen. Ongeveer 5 procent van deze laesies ontwikkelt zich tot plaveiselcelcarcinoom. De behandeling hiervan is grotendeels gebaseerd op de histopathologische gradering en, in mindere mate, op een aantal klinische

karakteristieken. De graad van dysplasie is niet 100 procent evenredig aan het risico van maligne ontaarding¹³.

De prognose na behandeling van premaligne afwijkingen blijft onduidelijk. Verschillende studies tonen een recidief ratio van 10 tot 30 procent. Hier is dus nog winst te behalen. In de toekomst zal, door identificatie van additionele markers die de ware natuur van deze premaligne en vervolgens maligne afwijkingen kunnen voorspellen, mogelijk een meer patiënttoegesneden behandeling kunnen worden aangeboden¹⁴. Het onderzoek is in samenwerking met collega Slootweg van de afdeling Pathologie en collega Kaanders van de afdeling Radiotherapie reeds gestart.

Het onderzoek naar de behandeling van patiënten met een mondholtcarcinoom richt zich vooral op botreconstructie en 3D-technologie ofwel op bot, botvervangers en groeifactoren. Als een tong geen kaak heeft om aan gefixeerd te zijn om zich tegen af te zetten, kan de tong niet functioneren. Er is bijvoorbeeld geen duidelijkheid over de mate waarin autologe groeifactoren in combinatie met alloplastische botmineralen een rol zouden kunnen spelen bij de kaakreconstructie¹⁵. De voornaamste aandacht gaat hierbij dus uit naar de reconstructieve chirurgie waarbij de rehabilitatie en revalidatie centraal staan. Gedacht moet hierbij worden aan de factoren tijd, vorm en functie, zoals de invloed van belasting en bestraling. Langs verschillende wegen wordt getracht de functionele en fundamentele problemen van de kaakreconstructie te benaderen. In nauwe samenwerking met collega Jansen van de afdeling Parodontologie en Biomaterialen zijn we bezig dit te onderzoeken. Vooral het gebruik van groeifactoren, gewonnen uit een sterk geconcentreerde trombocytensuspensie, bij botreconstructie heeft onze aandacht.

Dit is een samenvatting van de uitgesproken rede. De volledige tekst is te raadplegen op www.mka-tanzania.nl

Noten

1. Gerlach W., *Lexicon van het bijgeloof - Van Abracadabra tot Zwarte kunst*. Amsterdam, Uitgeverij Bert Bakker, 2000.
2. Vissink A, Weissenbruch R van, Nieuw Amerongen A van, 'Smaak- en reuk-

stoornissen.' In: *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2001;108:229-236.

3. Petersen PE., 'Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective Community.' In: *Dent Oral Epidemiol* 2005;33:397-9
4. www.who.com WHO/NMH/CHP/HPR/ORH Oral cancer 2005,
5. Epstein J.B., Gorsky M., Cabay R.Y, Day T., Gonsalves W., 'Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians.' In: *Can Fam Physician* 2008;54:870-5.
6. Richtlijn Mondholte- en Oropharynxcarcinoom. CBO. www.cbo.nl/richtlijnen, 2004.
7. Bergé S., *Met verstand-s-kiezen*. Oratie Radboud Universiteit Nijmegen 13 juni 2006.
8. *Kookboek klankbord: Als eten niet vanzelf sprekend is*. Stichting Klankbord Stadsdrukkerij Amsterdam, 2000.
9. Gerlach N.L., Barkhuysen R., Kaanders J.H., Janssens G.O., Sterk W., Merckx M.A., 'The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy.' In: *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:255-9.
10. Marx R.E., 'A new concept in the treatment of osteoradionecrosis.' In: *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41:351-7.
11. Commissie Innovatie mondzorg, Advies: *Taakherschikking en opleidingen*. Leiden juni 2006.
12. *Periodiek mondonderzoek: klinische praktijk richtlijnen*. Projectgroep kwaliteit van tandheelkundige zorg UMC St Radboud. 1998-2008.
13. Merckx M.A., Ter Hoeven J., De Wilde P.C., 'Premaligne slijmvliesafwijkingen in de mondholt. Prognose, behandeling en vervolg.' In: *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2005;112:51-5.
14. Massarelli E., Liu D.D., Lee J.J., El-Naggar A.K., Lo Muzio L., Staibano S., 'De Placido S, Myers JN, Papadimitrakopoulou VA. Akt activation correlates with adverse outcome in tongue cancer.' In: *Cancer*. 2005 Dec 1;104:2430-6.
15. Merckx M.A., Fennis J.P., Verhagen C.M., Stoelinga P.J., 'Reconstruction of the mandible using preshaped 2.3 mm titanium plates, autogenous particulate corticocancellous bone grafts and platelet rich plasma: a report on eight patients.' In: *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33:733-9.

L.E. Smeele

Verslag Wetenschappelijke Vergadering NWHHT

11 en 12 december 2008, NKI/AVL, Amsterdam



In 2008 was de werkgroep van het NKI/AVL aan de beurt voor het organiseren van de jaarlijkse wetenschappelijke vergadering van de NWHHT. De vergadering vond plaats in het kort daarvoor geopende Piet Borst Auditorium en de belerende zalen, zodat na jaren van betrekkelijk improviseren weer van goede faciliteiten gebruik kon worden gemaakt. De 'Hoofd-Hals Dagen' werden geopend door de NWHHT studiegroep, waarbij de lopende studies en voorstellen voor nieuwe studies voor een volle zaal werden besproken. Het was verheugend om te kunnen vaststellen dat de instroom voor het RELAPS onderzoek van het VUmc vrijwel compleet was en dat sluiting van de instroom nog in de eerste helft 2009 werd voorzien. Voor een uitgebreider verslag van dit gedeelte zie elders in dit tijdschrift.

's Avonds was een groot aantal deelnemers aanwezig bij het diner, waarbij nog uitvoerig werd nagepraat over alles wat die dag had gebracht.

Het programma van de vrijdag was gewijd aan het thema 'complicaties'. Er was voor gekozen om vanuit de kerndisciplines de medische complicaties naar voren te brengen en daarna in een paneldiscussie de vraag te beantwoorden of en hoe kan worden toegewerkt naar een multidisciplinaire registratie van complicaties. Fons Balm en Warnder Prevoo lichtten de rol toe van de interventie radiologie bij de behandeling van chirurgische complicaties. Daarna was het de beurt aan Vincent Vander Poorten die, als speciale gast uit Leuven, was gevraagd om te spreken over complicaties na larynxchirurgie. Hij deed dat op de voor hem bekende meeslepende en soms ook humoristische wijze. Het programma werd tijdens de tweede helft van de ochtend onderbroken door een serie vrije voordrachten, veelal verzorgd door assistenten uit de opleidingsklinieken. Maar liefst acht vrije voordrachten werden gehouden, waarbij door het hoge tempo voor de aanwezigen in de zaal telkens wat weinig tijd was voor discussie. De gedrevenheid bij de sprekers was er echter niet minder om. In de middag werd teruggegrepen op het thema complicaties: Achtereenvol-

gens werden besproken ototoxiciteit (Lot Zuur), huidtoxiciteit (Sanne Vos) en meer algemene toxiciteit (Carla van Herpen) van chemotherapie. Hans Langendijk gaf een overzicht van de acute en late toxiciteit van radiotherapie, waarna Richard van Merkesteyn meer specifiek inging op botnecrose en de behandeling daarvan. Het panel (Luc Moonen, Lilly-Ann van der Velden en Carla van Herpen) vatte de dag samen. Men was het er over eens dat de registratie van complicaties, zoals door de wetenschappelijke verenigingen voorgesteld, voor de hoofd-halsoncologie niet in alle gevallen voldoet en vooral niet voor chirurgische complicaties. Voor wat betreft late toxiciteit is het probleem dat deze niet altijd te herleiden is tot één van de kerndisciplines. Hier kan mogelijk een interdisciplinaire aanpak kansen bieden. Wellicht dat hier in de toekomst binnen de NWHHT aandacht aan kan worden besteed.

Als laatste onderdeel was er een combinatie van borrel en poster bezichtiging waarbij acht bijdragen te bewonderen waren.

Concluderend kan van een goed bezochte en inhoudelijk geslaagde bijeenkomst worden gesproken, die mede dankzij de sponsoring ook in financieel opzicht bevredigend kon worden afgesloten.



Abstracts vrije voordrachten wetenschappelijke vergadering NWHHT

Amsterdam 11 december 2008

Functionele uitkomsten bij patiënten met hoofd-halskanker die chemoradiatie ontvangen: een literatuuroverzicht

L. van der Molen, M.A. van Rossum, A.H. Ackerstaff, L.E. Smeele, C.R.N. Rasch, F.J.M. Hilgers
Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam

Doel: Het onderzoeken van de effecten van de tumor en/of de behandeling (chemoradiatie) op de orgaanfuncties zoals slikken en mondopening. Het tweede doel was het zoeken naar oefentherapieën (evidence-based) die deze functionele beperkingen/problemen proberen te voorkomen/verminderen

Materiaal en methode: De databases Pubmed en Cochrane zijn doorzocht met de zoektermen 'hoofd-hals kanker' en 'chemoradiatie'. De zoekperiode liep van januari 1997 tot augustus 2007. Na de inclusie criteria: N>10; tumor in de mondholte, farynx, larynx of neus; voor -en nametingen

geanalyseerd; functionele uitkomsten: slikfunctie, mondopening, dieet, pijn en/of kwaliteit van leven vragenlijsten onderzocht, bleven er uiteindelijk 15 relevante artikelen over.

Resultaten: De slikfunctie wordt grotendeels onderzocht met behulp van röntgenslikvideo's en er wordt gerapporteerd dat na de chemoradiatie de slikproblemen vaker en erger voorkomen. Voeding werd vooral in kaart gebracht met een vragenlijst en over het algemeen beschrijven de artikelen een intake vermindering tijdens de behandeling en een stijging na 12 tot 18 maanden. Kwaliteit van leven werd in alle 8 artikelen gemeten door middel van een vragenlijst en de meeste studies rap-

porteerden een significante verbetering na verloop van tijd. Trismus werd in geen van de geselecteerde artikelen onderzocht. Slecht 2 artikelen rapporteerden over oefentherapie, maar details bleven achterwege.

Conclusie: Het merendeel van de artikelen richt zich op de slikfunctie, voeding en kwaliteit van leven, terwijl data over trismus ontbreken. Oefentherapieën en de preventieve, lange termijn effecten ervan zijn nauwelijks onderzocht. Prospectief, lange termijn onderzoek is noodzakelijk.

Mandibular swing osteotomie tbv. hoofd-halsoncologische ingrepen

R.A.Th. Gortzak, J. Alons- ter Hoeven, J.P.R. van Merkesteyn Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding: In de hoofd-halsoncologie is bij tumoren van de mondholte en orofarynx een ruime toegang tot, en goed zicht op de tumor van groot belang. In de literatuur zijn diverse benaderingen beschreven, voor het eerst door Roux in 1836. Hij verrichtte een verticale mandibula-osteotomie na doornemen van de onderlip. In het LUMC wordt de lip- en mandibulasplit gedurende langere tijd volgens een bepaalde methode uitgevoerd. Het **doel** van onderliggend onderzoek is om de gebruikte methode en het klinische beloop na de mandibuloto-

mie als onderdeel van een commando-procedure te evalueren en de eventuele complicaties in kaart te brengen.

Materialen en methoden: Er werd een retrospectief onderzoek verricht over de periode van 2000 t/m 2006, naar patiënten bij wie een lipsplit met mandibulasplit werd verricht in verband met een tumor van de mondholte, orofarynx of parafaryngeale ruimte. Bij allen werd de lipincisie en de mandibulasplit volgens dezelfde procedure uitgevoerd.

Resultaten: 46 Patiënten werden geïn-

cludeerd, 25 mannen en 21 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 56.7 jaar, de jongste patiënt was 35 en de oudste 75 jaar.

De gemiddelde follow-up was 24.3 maanden, minimaal 1 tot maximaal 93 maanden. Bij 32 patiënten waren de tumoren gelegen in de orofarynx, bij 9 in de mondholte en bij 5 elders (oa. nasofarynx). De oncologische diagnoses waren 36 plaveiselcelcarcinomen, 2 pleiomorf adenomen, 2 adenocarcinomen, 2 schwannomen, een papillair schildkliercarcinoom, een osteoblastoom, een muco-epidermoid >>

>> carcinoom en een adenoid cysteus carcinoom. Er traden in totaal 9 complicaties op, variërend van een asymptomatische dehiscentie van een osteosyntheseplaat tot "malunion" van de kaakdelen. De meeste complicaties (8) traden op in de patiëntengroep met

radiotherapie, met name (6) in de groep die reeds eerder radiotherapie had gehad. In totaal werden 15 interventies uitgevoerd, variërend van het verwijderen van osteosynthesemateriaal tot een sequestrectomie met intermaxillaire fixatie.

Conclusie: Bij de lip- mandibulasplit ter

ondersteuning van hoofd-halsoncologische ingrepen, zoals in het LUMC verricht, komen weinig complicaties voor. De complicaties die voorkomen zijn merendeels met een eenvoudige ingreep te verhelpen. De meeste complicaties worden gezien bij patiënten die radiotherapie hebben gehad.

Multidimensioneel functie onderzoek bij stadium III-IV hoofd-halstumoren

*L. van der Molen, M.A. van Rossum, A.H. Ackerstaff, L.E. Smeele, C.R.N. Rasch, F.J.M. Hilgers
Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam*

Doel: Het multidimensioneel onderzoeken van de orgaanfunctie bij hoofd-halstumoren en het analyseren van de relatie tussen en de relevantie van de verschillende onderzoeksmethoden.

Materiaal en methode: Vijfenvijftig patiënten met een stadium III-IV tumor uitgaande van de mondholte, farynx, larynx of neus zijn voorafgaande aan chemoradiatie onderzocht aan de hand van een gestructureerd multidimensioneel protocol. Het protocol bestond uit het maken van röntgenslikvideo's (penetratie en aspiratie schaal

(PAS) en bepaling van contrastresidu), het meten van het lichaamsgewicht (Body Mass Index), het meten van de mondopening en gestructureerde vragenlijsten (o.a. betreffende dieet, pijn en kwaliteit van leven).

Resultaten: De röntgenslikvideo's lieten aspiratie en penetratie zien bij 18% van de patiënten, terwijl slechts 7 van deze patiënten (13%) daadwerkelijk problemen ervoeren. Meer dan de helft van de patiënten had een BMI >25 en objectieve en subjectieve trismus werd gevonden in 9% en 13% van de patiënten. Tussen de objectieve en subjectieve resultaten bleek

een discrepantie te zijn. Alle patiënten lieten tenminste één functioneel probleem zien, terwijl 46 patiënten (84%) drie of meer problemen/abnormaliteiten bleken te hebben.

Conclusie: Dit onderzoeksprotocol laat een veelheid aan functionele problemen/beperkingen zien en alle elementen ervan bleken van belang om inzicht te krijgen in de functionele problemen bij voortgeschreden hoofd-halstumoren.

Verlaagde expressie van de protease remmer SERPINB13 in plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied is geassocieerd met een slechte prognose

*Pieter J.A. de Koning¹, Niels Bovenschen¹, Frank K.J. Leusink², Roel Broekhuizen¹, Razi Quadir¹, Jan T.M. van Gemert², Gert-Jan Hordijk³, Ingeborg van der Tweel⁴, Marcel G.J. Tilanus⁵, en J. Alain Kummer¹.
Afdeling ¹Pathologie, ²Kaakchirurgie en ³KNO, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederland; ⁴Centrum voor Biostatistiek, Universiteit Utrecht, Nederland; en ⁵Laboratorium Weefselsytering, Universitair Ziekenhuis Maastricht, Nederland.*

Doel: Tumorgenese van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (HHPCC) is geassocieerd met diverse genetische veranderingen, waaronder 'loss of heterozygosity' (LOH) van chromosoom 18q21. Deze chromosomale regio bevat een cluster van serine protease remmers (serpins),

inclusief SERPINB13. Verlies van serpins resulteert in verhoogde activiteit van proteasen en daardoor mogelijk agressiever tumor gedrag. In de huidige studie onderzoeken we of verlaging van SERPINB13 expressie in HHPCC correleert met histopathologische en klinische parameters van deze tumoren en met overleving

van patiënten.

Materiaal en methode: Voor deze studie hebben we een SERPINB13-specifiek antilichaam ontwikkeld. Hiermee is de SERPINB13 expressie bestudeerd met immunohistochemie in een cohort van 99 HHPCC.

>>

>> **Resultaten:** SERPINB13 eiwit expressie was verlaagd of helemaal verdwenen in 75% van de HHPCC ter vergelijking met de endogene expressie in non-neoplastische epitheliale cellen. LOH van het SERPINB13-gen in deze HHPCC was een belangrijke oorzaak

van de verlaagde SERPINB13 eiwit expressie. Een verlaagde SERPINB13 expressie correleerde significant met een slechte differentiatiegraad van de tumoren, de aanwezigheid van lymfkliermetastasen en een slechtere ziektevrije en totale overleving van de patiënten.

Conclusie: Verlaagde SERPINB13 expressie in HHPCC is geassocieerd met een slechte klinische prognose. Deze protease remmer lijkt dus betrokken te zijn bij tumorprogressie, echter het onderliggende mechanisme is nog onbekend.

Het screenen van hypothyreoidie na behandeling voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom: een nationale enquête in Nederland

A.M. Lo Galbo¹, R. de Bree¹, P. Lips², C.R. Leemans¹

Afdelingen ¹KNO-heelkunde/hoofd-halschirurgie, ²Interne Geneeskunde Afdeling Endocrinologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Doel: De incidentie van hypothyreoidie na behandeling voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom is hoog. Hypothyreoidie kan verschillende klachten geven die de kwaliteit van leven beïnvloeden en is relatief gemakkelijk op te sporen en te behandelen. Om het screenen van schildklierfuncties te evalueren, werd een enquête in Nederland verricht.

Materiaal en methoden: In Juli 2006 werd een enquête gestuurd aan hoofd-halskanker behandelend artsen (KNO-artsen, radiotherapeuten en internist oncologen) uit 19 ziekenhuizen

in Nederland (inclusief alle NWHHT-centra).

Resultaten: Tweeëndertig van de negenendertig (84%) enquêtes werden ingevuld teruggestuurd. Vierentwintig (75%) artsen testen alleen als patiënten klachten vermelden, 42% testen alle patiënten die behandeld zijn met een combinatiebehandeling (chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie). De meeste artsen screenen jaarlijks (32%) of elke zes maanden (24%) op hypothyreoidie. Alle artsen screenen op TSH, 18 artsen (69%) testen ook vrij T4. Achtenvijftig procent van de artsen verwijst patiënten bij afwij-

kende schildklierfuncties door voor behandeling. Twintig artsen (65%) heeft behoefte aan richtlijnen voor screening op hypothyreoidie hoewel 75% op de hoogte is van de richtlijnen van de NWHHT.

Conclusie: Het beleid ten aanzien van screening van hypothyreoidie is niet uniform. Er is behoefte aan richtlijnen waarbij aanbevelingen worden gedaan ten aanzien van laboratoriumbepalingen, patiënten selectie, screeningsschema en behandeling.

Down regulatie van kallikreine 5 en 7 in het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en de orofarynx (HHPCC) is geassocieerd met een slechte prognose

Frank K.J. Leusink¹, Roel Broekhuizen², Weibel Braunius³, Paul J. van Diest², Ronald Koole¹, J.Alain Kummer². Afdeling ¹Kaakchirurgie, ²Pathologie en ³KNO, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Doel: Een disbalans tussen proteasen en hun remmers kan leiden tot een verhoogde protease activiteit en daardoor tumorprogressie van HHPCC. Eerdere genexpressie studies laten een relatie tussen downregulatie van de protease remmer SPINK5 en lymfogene metastasering zien. SPINK5 is de remmer van kallikreine (KLK) 5 en 7. Het doel van deze studie is om te kijken of verschil in eiwitexpressie

van KLK5, KLK7 en hun remmer SPINK5 is gerelateerd met histopathologische en klinische parameters.

Patiënt en Methode: Expressie van KLK5 en KLK7 en SPINK 5 werd bestudeerd met immunohistochemie op een tissuemicroarray(TMA) in een cohort van 102 patiënten met HHPCC. Tevens is de TMA gevalideerd door de eiwitexpressie op TMA te vergelijken met die op gehele

coupes.

Resultaten: Verlaagde eiwitexpressie van KLK5, KLK7 en SPINK5 correleerde met differentiatiegraad, histologie en topografie (mondbodem lager dan tong). Verlies van KLK5 en KLK7 was gecorreleerd met een slechtere 5-jaarsoverleving en roken. KLK5-verlies alleen was gecorreleerd met alcoholgebruik en de pN-status; >>

>> SPINK5-verlies was gecorreleerd met dysplasie. Er was een goede overeenkomst tussen de eiwitexpressie bepaald op TMA en op hele coupes (kappa 0,745).

Conclusie: Verlaagde expressie van zowel KLK5 als KLK7 in HHPCC is geassocieerd met een slechte klinische prognose. Roken, alcoholgebruik zouden mogelijke oorzaken van dit verlies kunnen zijn.

Deze eiwitten lijken dus betrokken te zijn bij tumorprogressie, echter het onderliggende mechanisme is nog onbekend.

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.

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 voorspellers 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 vergelijking met ervoor. Na partiële laryngectomie werden alle patiënten gedecanuleerd. Na totale laryngectomie kon 85% spreken met behulp van een "stem"prothese; 7%

beheerste de oesofaguspraak, 1% gebruikte de electrolarynx.

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

R.P. Takes

Samenvatting NWHHT-Studie Groep Bijeenkomst

11 december 2008 in het AVL/NKI in Amsterdam

Op donderdag 11 december 2008 vond de NWHHT-Studie Groep (NWHHT-SG) bijeenkomst plaats in het Antoni van Leeuwenhoekhuis / Nederlands Kanker instituut in Amsterdam. De bijeenkomst werd zoals voorgaande keren goed bezocht door deelnemers uit alle NWHHT-centra.

Er is, sinds de formele oprichting van de studiegroep in 2007, een stijgende lijn te zien in het aantal lopende studies en voorstellen. Hieronder een overzicht van de in december besproken studies en studievoorstellen. Een aantal (nieuwe) studies zal nog een NWHHT studienummer worden toegekend.

De Stuurgroep bestaat uit vertegenwoordigers van de acht centra. Hans Langendijk uit het UMCG, die als voorzitter was gekozen tijdens de eerste vergadering van de stuurgroep in 2007, is nu opgevolgd door Robert Takes uit het UMC St Radboud (zie tabel 1).

Lopende studies

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

Doel van de studie

Validatie van een genexpressieprofiel voor metastasering (Roepman, et al. 2005) voor het voorspellen van lymfkliermetastasen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte en orofarynx.

Naam	Instelling	Specialisme
Robert Takes (vz)	UMC St Radboud Nijmegen	KNO
Remco de Bree	VUmc Amsterdam	KNO
Michiel van den Brekel	AVL/NKI Amsterdam	KNO
Martin Lacko	MaastrichtUMC	KNO
Maarten de Boer	Erasmus MC Rotterdam	KNO
Jeroen Jansen	Leids UMC	KNO
Max Witjes	UMC Groningen	MKA
Pierre Hupperetz	MaastrichtUMC	Med Oncologie
Carla van Herpen	UMC St Radboud Nijmegen	Med Oncologie
Chris Terhaard	UMC Utrecht	Radiotherapie

tabel 1

Setting

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

Inclusiecriteria

Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte of orofarynx die zijn behandeld tussen 2004 en 2006 en waarvan vriescoupe materiaal aanwezig is, kunnen worden geïncludeerd. De patiënten mogen niet zijn voorbehandeld en de halsklierstatus dient te zijn bepaald door (1) halsklierdissectie (2) follow up van tenminste 2 jaar in geval van een wait-and-see beleid bij een klinisch negatieve hals of (3) een cytologisch positieve hals voor behandeling in geval van een niet-chirurgische behandeling van de hals.

Stand van zaken

Het tumormateriaal en de klinische data zijn verzameld van ruim 190 patiënten. Binnenkort zullen de hybridisaties plaatsvinden. Naar verwachting kan in het najaar over de resultaten worden gerapporteerd.

Prediction of local control after radiotherapy in head and neck cancer (Monique de Jong, AvL/NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Het vinden van genexpressieprofielen voor het voorspellen van een lokaal recidief na radiotherapie bij larynx carcinomen.

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het AvL/NKI en wordt gesubsidieerd door het KWF (KWF NKI 2007-3941). Van de NWHHT-centra doen naast het AvL/NKI, het UMC St Radboud, LUMC en UMCG mee aan deze studie.

Studiadesign

Gematchte serie van patiënten met T1-3

Instelling	Aantal patiënten
AvL/NKI Amsterdam	70
UMC Utrecht	49
UMC St Radboud Nijmegen	37
VUmc Amsterdam	20
UMC Groningen	13
Leids UMC	5
Maastricht UMC	0
Erasmus MC Rotterdam	0
TOTAAL	194

tabel Inclusie microarray validatiestudie lymfkliermetastasering

larynx carcinomen behandeld met radiotherapie waarbij voor iedere patiënt met een lokaal recidief (liefst) twee patiënten worden gezocht zonder lokaal recidief (met een match voor T-stadium, locatie, geslacht, leeftijd). Genexpressieprofielen worden gemaakt van vriesmateriaal voor behandeling en vergeleken tussen de groepen met en zonder lokaal recidief.

Inclusiecriteria

Larynxcarcinoom T1-3, behandeld met alleen radiotherapie en waarvan vriesmateriaal aanwezig.

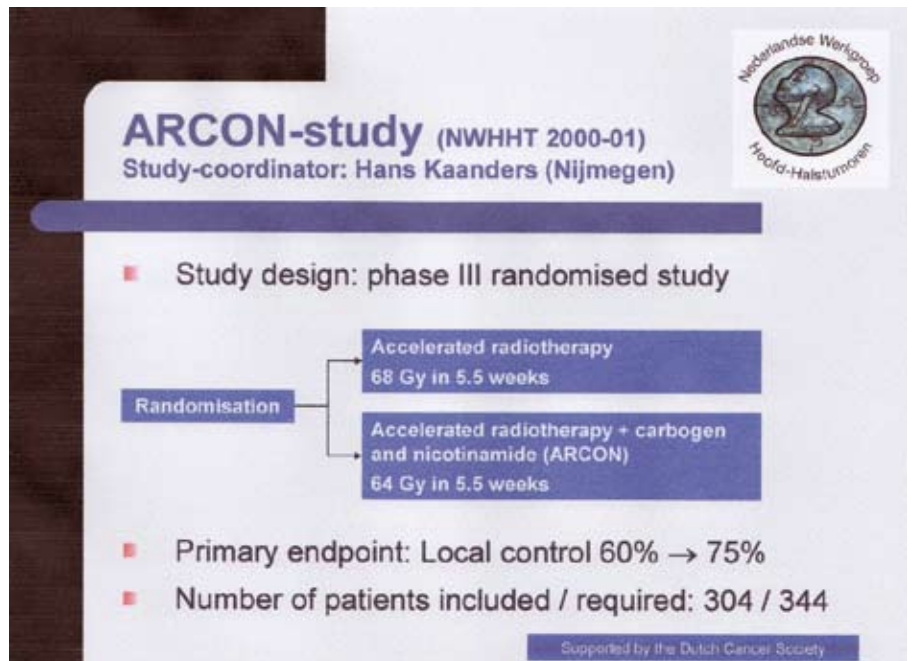
NWHHT 2000-01: ARCON-studie (Hans Kaanders, UMC St Radboud, Nijmegen) (Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotinamide) en VAMP-studie.

Doel van de studie

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

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het UMC



Studie-design

St Radboud en wordt gesubsidieerd door het KWF (CKTO 2000-09).

Translationeel onderzoek
Aan deze klinische studie is een translationeel onderzoeksproject gekoppeld (VAMP-studie). In deze translationele studie wordt gekeken of op basis van moleculaire markers voorspeld kan worden

welke patiënten het meest baat hebben bij een behandeling met ARCON ten opzichte van geacceleerde radiotherapie alleen. Hierin participeren 4 centra. Deze studie wordt gesubsidieerd door het KWF. In de studie zijn 215 patiënten ingesloten.

Inclusie

Het benodigde aantal van 344 te includeren patiënten is behaald en de inclusie is gesloten. De data worden momenteel geanalyseerd.

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

Doel van de studie

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

Setting

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

		Controls N=30	%	Recurrences N=19	%
Age at diagnosis		62.7		63.7	
Gender	<u>Male</u>	24	80.0	17	89.5
	Female	6	20.0	2	10.5
Subsite	Supraglottisch	8	26.7	3	15.8
	<u>Glottisch</u>	21	70.0	12	63.2
	Subglottisch	1	3.3	-	-
	Unknown	-	-	4	21.1
T-stage	T1	12	40.0	7	36.8
	<u>T2</u>	18	60.0	12	63.2
City	Amsterdam	10	33.3	4	21.1
	Groningen	8	26.7	4	21.1
	Leiden	5	16.7	2	10.5
	Maastricht	-	-	4	21.1
	Nijmegen	7	23.3	5	26.3
Treatment	Total dose (Gy)	64.3		62.8	
	F size (Gy)	2.1		2.1	
	Treatment time (d)	38.2		39.4	

Stand van zaken

Instelling	Aantal patiënten
UMC St Radboud Nijmegen	151
UMC Utrecht	76
VUmc Amsterdam	41
Maastricht Maastricht	29
UMC Groningen	28
Leids UMC	17
London	3
TOTAAL	345

Tabel Inclusie ARCON-studie

Inclusie

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

Stand van zaken

Voor de studie zijn 150 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden, waarvan er 148 waren ingesloten in december 2008. Het benodigde aantal is inmiddels behaald (Tabel 3).

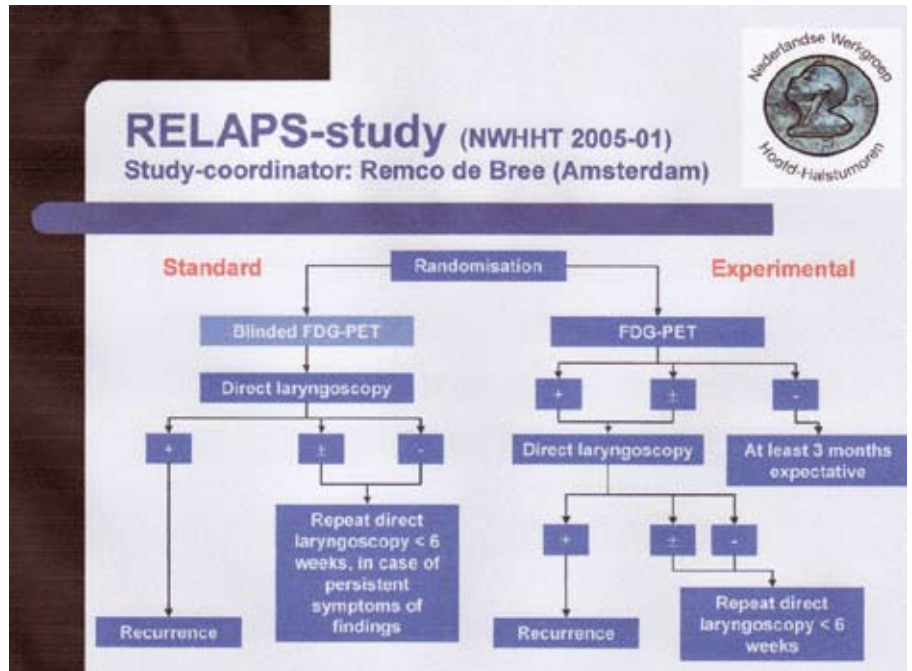
NWHHT 2006-01: PARTIR-studie (Chris Terhaard, UMCU, Utrecht)(Postoperative Accelerated RadioTherapy versus conventional radiotherapy in squamous cell head and neck cancer for the Intermediate Risk group.)

Doel van de studie

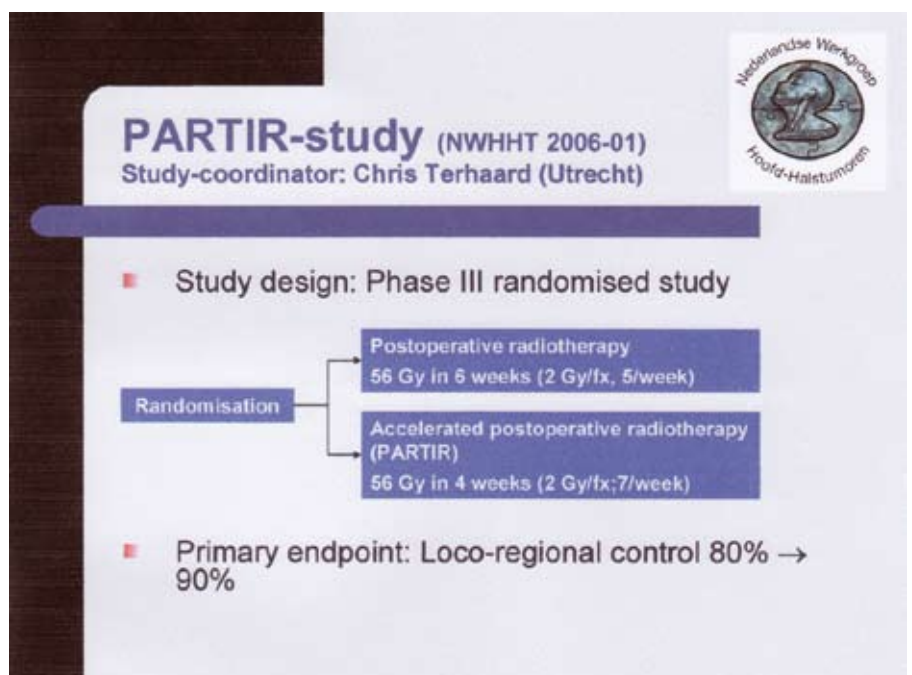
Het betreft een prospectief gerandomiseerde studie waarin gekeken wordt naar de invloed van de totale duur van de postoperatieve radiotherapie na chirurgie

Instelling	Aantal patiënten
VUmc Amsterdam	41
UMC Groningen	35
UMC St Radboud Nijmegen	27
UMC Utrecht	23
AVL/NKI Amsterdam	10
Maastricht UMC	6
Leids UMC	4
RIF/MC Leeuwarden	3
UZA Antwerpen	1
Erasmus MC Rotterdam	0
TOTAAL	150

Tabel 3 Inclusie RELAPS-studie



Studie-design



Studie-design

bij patiënten met een intermediair risico op een locoregionaal recidief.

Setting

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

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) plaveiselcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx, (2) primaire curatieve chirurgie, (3) intermediair risico voor een locoregionaal recidief, zoals in geval van >1 positieve lymfkliermetastase

zonder kapseldoorbraak, krappe resectiemarges (1-5 mm), T3-T4 tumoren en perineurale groei.

Stand van zaken

Voor de studie zijn 400 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden. De inclusie blijft echter helaas te ver achter bij de verwachtingen. Gezien het aantal tot nu toe geïncludeerde patiënten lijkt het onmogelijk om het benodigde aantal patiënten te halen en besloten wordt om de studie te sluiten.

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

Doel van de studie

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

Setting

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

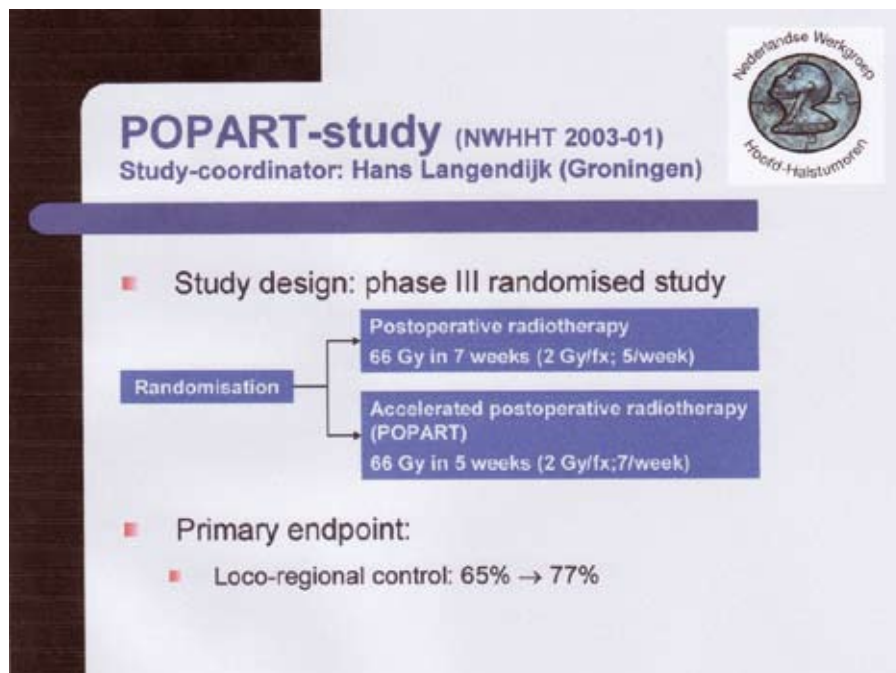
Inclusie

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

Stand van zaken

Voor de studie zijn 350 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden. De inclusie blijft echter achter. Het wordt niet haalbaar geacht het benodigde aantal patiënten binnen de gestelde tijd te includeren. De studie wordt gesloten maar de data zullen nog wel worden geanalyseerd.

NWHT 2007-05 SNUS studie (Géke Flach, VUMC, Amsterdam) (Sentinel Node biopsy (SNB) and UltraSound



Studie-design

guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) in the detection of occult lymph node metastases of early oral and oropharyngeal cancer)

Doel van de studie

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

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

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het VUMC en wordt gesubsidieerd door ZonMw (doelmatigheidsonderzoek). Het is een multicenter studie waarin het VUMC, het AvL/NKI, het UMCG en UMCU participeren.

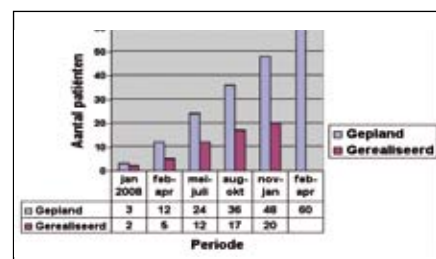
Studiedesign

Het onderzoek betreft een prospectieve observatiestudie. Alle patiënten ondergaan beide diagnostische onderzoeken:

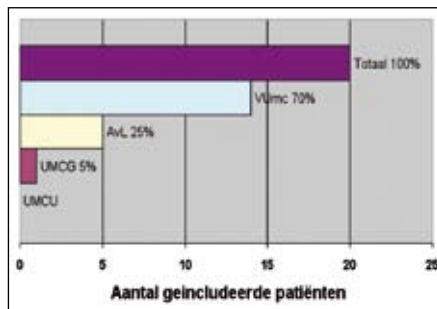
echogeïde cytologische punctie en de schildwachtklierprocedure. Indien een lymfekliermetastase is aangetoond wordt een halsklierdissectie uitgevoerd. Primair eindpunt is de accuraatheid van de diagnostiek. Secundaire eindpunten zijn kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit en patiëntenperspectief.

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) T1-T3 mondholte- of orofarynxcarcinoom, (2) Klinisch N0 hals, (3) Gepland voor transorale excisie, (4) Tumor bereikbaar voor peritumorale injecties, (5) Geen eerdere pathologie of behandeling van de hals en (6) Leeftijd 18-80 jaar.



Inclusieschema



Patiënteninclusie per centrum

Stand van zaken

De inclusie is gestart op 1-1-2008. Van de 4 deelnemende centra zijn 3 'open', de 4e wacht op toestemming. De verwachting is dat de studie tot 1-1-2010 zal lopen. Participatie door andere centra is nog steeds mogelijk.

Eerder voorgestelde studies

Cost-effectiveness study on the Provox®2 and the Groningen Ultra Low Resistance tracheoesophageal shunt prostheses (Kim Harms, Bernard van der Laan, UMCG, Groningen)

Doel van de studie

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

Setting

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

Studiedesign

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

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: Post-laryngectomie patiënten die een shuntprothese gebruiken voor de spraak en (1) Ouder zijn dan 45 jaar, (2) Minimaal 6 maanden ervaring hebben met de shuntprothese, (3) Minimaal eenmaal een shuntprothesewisseling op de polikliniek KNO in de voorgeschiedenis hebben en (4) een anterograde shuntprotheseplaatsing kunnen ondergaan.

Stand van zaken

Er zijn nog 25 inclusies nodig op dit moment.

Evaluatie van effectiviteit van hyperbare zuurstof therapie versus conservatieve behandeling op late bestralingsschade in het hoofd-halsgebied (Francois Dieleman, UMC St Radboud, Nijmegen)
(Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy versus Conservative Treatment of Late Radiation Damage in the Head and Neck region)

Doel van de studie

Instelling	Aantal patiënten
UMC Groningen	55
MC Leeuwarden	10
UMC St Radboud Nijmegen	0
VUmc Amsterdam	0

Tabel Inclusie stemprothese studie

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

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

Tabel Studiedesign

Studiedesign

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

Inclusie

De belangrijkste inclusiecriteria zijn (1) laatste radiotherapie meer dan 6 maanden geleden, (2) in opzet curatieve radiotherapie van tenminste 55 Gy waarbij het aangedane deel van de mandibula in het veld moet hebben gelegen, (3) recidief histologisch uitgesloten m.b.v. biopie, (4) osteoradionecrose volgens nader omschreven definities. In ieder arm zijn 58 patiënten nodig. Geschatte inclusietijd 3-4 jaar.

Stand van zaken

De studie zal vanuit het UMC St Radboud worden gecoördineerd en alle NWHHT centra participeren. Het protocol wacht op definitieve goedkeuring van de CMO.

NWHHT 2008-01 CONDOR studie (Carla van Herpen, Jan-Paul de Boer, Hans Kaanders, Coen Rasch, UMC St Radboud, Nijmegen en AvL/NKI, Amsterdam)
(A randomised study of docetaxel/ cisplatin/5-fluorouracil (TPF) as neo-adjuvant chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CRT) with conventional radiotherapy (RT) versus concomitant CRT with accelerated RT in patients with locally

advanced head and neck squamous cell cancer (HNSCC) in good condition)

Doel van de studie

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

Setting

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

Studiedesign

Gerandomiseerde fase II studie.

Inductie Chemotherapie (arm A and B)

TPF: Docetaxel 75 mg/m² iv op dag 1, Cisplatin 75 mg/m² iv op dag 1, 5-FU 750 mg/m²/dag iv continu infuus (in Hickman of port a cath) op dag 1-5; prophylactisch G-CSF

Deze cyclus wordt herhaald iedere 21 dagen met een maximum van 4 cycli. In geval van PD of SD (na 2 cycli) zal concomitante chemoradiotherapie worden gestart.

Arm A (conventioneel):

Conventionele radiotherapie
Cisplatinum 100 mg/m² iv. op dag 1, 22 en 43

Arm B (geaccelereerd):

Geaccelereerde radiotherapie
Cisplatinum 40 mg/m² iv Q week, maximum van 6 cycli

Inclusie

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

Stand van zaken

De studie is geopend in December 2008 waarbij de eerste patiënt is geïncludeerd. Deelnemende centra zijn nu AvL/NKI, UMC St Radboud en UMCU.

Gerandomiseerde studie Radiotherapie +/- Cetuximab bij patiënten niet "fit" voor chemotherapie (Hans Kaanders, UMC St Radboud, Nijmegen) (Accelerated radiotherapy with or without cetuximab for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck not fit for chemoradiotherapy, a phase II randomized study of the Dutch Head and Neck Cancer Cooperative Study Group)

Doel van de studie

Het betreft een gerandomiseerde fase III studie met de vraag of patiënten die behandeld worden met radiotherapie en niet "fit" genoeg zijn voor adjuvante chemotherapie profiteren van adjuvante behandeling met Cetuximab.

Studiedesign

Gerandomiseerde fase III studie waarbij patiënten behandeld worden met IMRT en al dan niet Cetuximab in een oplaaddosis van 400 mg/m² week voor start RT en daarna wekelijks 250 mg/m² tijdens RT

Inclusie

De belangrijkste inclusiecriteria zijn (1) plaveiselcelcarcinoom van mondholte, orofarynx, larynx of hypofarynx, (2) stadium III of IV, (3) WHO 0-2, (4) leeftijd ouder dan 60 jaar of contra-indicaties voor cisplatinum en ouder dan 18 jaar. De inclusieperiode zal 3-3.5 jaar zijn en de totale looptijd van de studie 6-6.5 jaar. Het benodigd aantal patiënten per arm bedraagt 160. Bij een accrual over 3-3.5 jaar zijn dat 95-100 patiënten/jaar, wat 10-15 patiënten/jaar/NWHHT centrum zou betekenen

Stand van zaken

Er is goede interesse in de studie maar er is discussie over een aantal punten waaronder de haalbaarheid van het aantal patiënten, de financiering, de mate van bekendheid van de toxiciteit en de keuze van de EGFR remmer.

Het voorstel is om als gerandomiseerde fase II studie te starten met als primaire eindpunten volbrengen van de behandeling en toxiciteit en secundaire eindpunten overleving en QoL. Hiervoor zijn minder patiënten per arm nodig. Na evaluatie van deze patiënten kan dan de toxiciteit en haalbaarheid worden beoordeeld en kan de studie al dan niet worden voortgezet als fase III studie. Er zal een aangepast studievoorstel aan de centra worden toegestuurd.

Nieuwe voorstellen

Participatie in internationale studies (Hans Langendijk, UMCG, Groningen)

Hans Langendijk presenteert een aantal internationale studies waaronder:

Transatlantische larynxpreservatiestudie. Phase III randomized trial of organ preservation for larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma comparing concurrent chemoradiotherapy with two induction chemotherapy-based protocols
Geïnitieerd door de RTOG en GORTEC

Doel van de studie

Primaire eindpunt is de "laryngo-oesofageale dysfunctievrije overleving" te vergelijken na concomitante chemoradiotherapie (arm 1) of inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (arm 2) of na inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie met concomitante targeted therapy (arm 3)

Studiedesign

3 armige gerandomiseerde fase III studie
Arm 1: radiotherapie 70 Gy in 35 fracties van 2 Gy in 7 weken en IV cisplatin 100 mg/m² op dag 1, 22 and 43 van de radiotherapie

Arm 2: Inductie chemotherapie van 3 kuren (behalve in geval van progressie na 2 cycli) met een 3-wekelijks interval bestaande uit IV docetaxel in een dosis van 75 mg/m² op dag 1 van iedere cyclus gevolgd door IV cisplatin 75 mg/m² op dag 1 gevolgd door 5-fluorouracil 1000 mg/m²/dag op dag 1-5.

Radiotherapie bij patiënten met tumorrespons op inductie chemotherapie $\geq 50\%$: 70 Gy in 35 fracties van 2 Gy in 7 weken

Chirurgie en postoperatieve radiotherapie bij patiënten met tumorrespons op inductie chemotherapie < 50 %:

Arm 3 : Inductie chemotherapie 3 kuren (behalve in geval van progressie na 2 cycli) met een 3-wekelijks interval bestaande uit IV docetaxel in een dosis van 75 mg/m² op dag 1 van iedere cyclus gevolgd door IV cisplatin 75 mg/m² op dag 1 gevolgd door 5-fluorouracil 1000 mg/m²/dag op dag 1-5.

Radiotherapie bij patiënten met tumorrespons op inductie chemotherapie ≥ 50 %: 70 Gy in 35 fracties van 2 Gy in 7 weken. Concomitante 2-uur IV toediening van cetuximab 400mg/m² de eerste dag van de week voorafgaand aan radiotherapie, gevolgd door 250 mg/m² 1 keer per week op de eerste dag van elk van de 7 radiotherapie weken

Chirurgie en postoperatieve radiotherapie bij patiënten met tumorrespons op inductie chemotherapie < 50 %:

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria zijn (1) plaveiselcelcarcinoom van larynx of hypofarynx, (2) T2 en T3 ongeschikt voor partiële larynxchirurgie, N0 of resectabel N1-3, (3) leeftijd 18-70 jaar, (4) ECOG PS 0-1 en (5) geen larynxdysfunctie (tracheotomie, sondevoeding, aspiratiepneumonie)

Postoperatieve EORTC studie Randomized Phase III trial on postoperative chemoradiation in combination with anti EGFR-antibody versus postoperative chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) with high risk of locoregional recurrence.

Doel van de studie

Het testen van het potentiële voordeel van EGFR inhibitie in combinatie met adjuvante chemoradiatie na chirurgisch verwijderde vergevorderde hoofd-halscarcinomen met een hoge recidiefkans.

Studiedesign

Het betreft een gerandomiseerde fase III studie. Het antilichaam Panitumumab wordt beschikbaar gesteld door Amgen.

Arm A: standaard behandeling: 66 Gy (5x2 Gy/week) + cisplatin-gebaseerde chemotherapie.

Arm B: experimentele behandeling: 66 Gy (5x2 Gy/week) + cisplatin-gebaseerde chemotherapie + EGFR antilichaam wekelijks gedurende 7 weken startend 1 week voor radiotherapie.

Primaire eindpunt is ziektevrije overleving. Secundaire eindpunten zijn o.m. overall survival, locoregionale controle, metastasen op afstand, tweede primaire tumoren, acute en late toxiciteit, QoL.

Er zijn 800 patiënten benodigd nodig in een periode van 5 jaar met een follow-up van 2 jaar.

Inclusie

De belangrijkste inclusiecriteria zijn (1) chirurgisch behandelde carcinomen van orofarynx, hypofarynx, larynx en mondholte met een hoge kans op locoregionaal recidief, (2) positieve snijrand of marge ≤ 5 mm en ongeschikt voor aanvullende resectie of extracapsulaire uitbreiding lymfkliermetastase en (3) WHO 0-1 (4) geen T1N0, T2N0.

Andere internationale studies die gaan lopen en waaraan zou kunnen worden deelgenomen zijn (1) een postoperatieve reirradiatiestudie van de GORTEC / GET-TEC (Reirradiation after surgery in an irradiated area for carcinoma of the upper aerodigestive tract : a randomised multicentric study comparing single-fraction radiotherapy with concomitant 5FU and Hydrea administered every other week versus continuous hyperfractionated radiotherapy with concomitant Cetuximab) en (2) een EORTC studie voor "locally advanced HNSCC".

Discussie

Over een aantal zaken vindt discussie plaats n.a.v. de besproken studies. O.m. Onder meer over de vraag of de NWHHT als geheel of de individuele centra (die ook rechtstreeks aan bv EORTC studies kunnen meedoen) zouden moeten meedoen.

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

Doel van de studie

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

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

Setting

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

Studiedesign

Het betreft een open, gerandomiseerde multicenter fase II studie

In totaal zullen 74 patiënten worden geïncludeerd: 37 patiënten per arm (duur: 36 maanden)

Patiënten zullen worden gerandomiseerd tussen 2 studiearmen te weten

Arm A:

Docetaxel in een dosis van 75 mg/m² als 1 uur i.v. infuus op dag 1, iedere 3 weken tot progressie

Arm B:

Docetaxel in een dosis van 75 mg/m² als 1 uur i.v. infuus op dag 1, iedere 3 weken en Lapatinib 1250 mg o.d. dag 1 en iedere dag daarna continu tot progressie

Inclusie

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

Stand van zaken

Er lijkt goede interesse voor deze studie te bestaan in de verschillende centra. Goedkeuring van de METC wordt verwacht eind Januari 2009

Aanwezige bestuursleden:

Ch.R. Leemans (voorzitter),
J.A. Langendijk,
L.E. Smeele,
C.H.J. Terhaard (secretaris)
M.S.C. van Heerden (verslag)

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

gehouden op 12 december 2008 te Amsterdam

1. Opening

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

2. Verslag van de huishoudelijke vergadering 2007

Het verslag wordt zonder op- of aanmerkingen geaccordeerd.

3. Mededelingen

Bestuurswisseling

- In het Algemeen Bestuur zullen in 2009 de vertegenwoordigers van de werkgroep UMCG-MCL aftreden. De heer Van der Laan wordt per 1-1-2009 opgevolgd door dr. J.G.A.M. de Visser, kaakchirurg MCL, en de heer Langendijk zal in de loop van 2009 worden opgevolgd door dr. F.R. Burlage, radiotherapeut UMCG.
- Structureel overleg met de patiëntenverenigingen**
De NWHHT en PWHHT zijn in gesprek met de beide patiëntenverenigingen. De mening van deze patiëntenverenigingen wordt steeds belangrijker en de NWHHT is dan ook zeer verheugd dat zowel de NSVG als Klankbord hebben aangegeven de centralisatiegedachte van de NWHHT volledig te ondersteunen. Zij zijn zelf bezig met het opstellen van een brochure 'Goede zorg voor mensen met kanker in het hoofd-halsgebied: kwaliteitscriteria vanuit

patiëntenperspectief'.

4. Jaarverslag 2007

De heer Terhaard licht het jaarverslag 2007 toe.

Bestuurswisseling

Per 1 januari 2007 heeft de heer Leemans het voorzitterschap overgenomen van de heer Van der Laan.

Richtlijnen

De richtlijn larynxcarcinoom uit 2000 werd herzien en begin 2008 gepresenteerd.

Overleg Zorgverzekeraars

Nederland

Op verzoek van ZN 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

In november 2007 vond in Utrecht de gezamenlijke wetenschappelijke vergadering van NWHHT en PWHHT plaats met als thema 'Kwaliteit van leven: hoofdzaak of halszaak?' De bedoeling is om 1x per 5 jaar zo'n gezamenlijke vergadering te organiseren.

2e visitatieronde

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

Overleg met de patiëntenverenigingen

In het najaar heeft de eerste gezamenlijke bespreking plaatsgevonden van NWHHT, PWHHT en de patiëntenverenigingen. 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.

Hoofd-Hals Journaal

In 2007 werd tweemaal het Hoofd-Hals Journaal uitgebracht.

N.a.v. het Jaarverslag

De heer Roodenburg informeert of de met ZN besproken kwaliteitscriteria ook op de website te vinden zijn. Dit is niet het geval. Ze zijn gepubliceerd in de Zorg Inkoop Gids 2008 (en staan in het Hoofd-Hals Journaal nr. 39 dat wel op www.nwhht.nl staat).

5. Financieel verslag 2007

De heer Marres, penningmeester, kon hier onverwacht niet aanwezig zijn. De heer Leemans deelt mede dat de heer Marres in het voorjaar het financieel jaarverslag 2007, opgesteld door een accountant, heeft gepresenteerd aan het bestuur, waar het werd geaccordeerd. Vanaf 2008 zal er ook een bedrag worden uitgegeven van €3,- p.p. voor een collectief lidmaatschap van de EHNS voor alle leden van de bij de NWHHT aangesloten hoofd-halswerkgroepen. Dit geeft ook recht op korting bij deelname aan door

de EHNS georganiseerde congressen zoals in 2009 in Barcelona.

6. Research bijeenkomsten

De heer *Langendijk* stelt dat, terugkijkend op het 4-jarig bestaan van de NWHHT-SG gesproken kan worden van een succes. De belangstelling voor deze bijeenkomsten neemt nog steeds toe. Ook worden er steeds weer nieuwe studievoorstellen gepresenteerd. Anders dan internationaal het geval is, waar hoofd-hals oncologisch onderzoek voornamelijk wordt opgezet door medisch oncologen en radiotherapeuten, worden bij de NWHHT de studies ook geïnitieerd door de hoofd-halschirurgen.

Bij de oprichting van de NWHHT-SG werd afgesproken dat het voorzitterschap zou rouleren en dat iedere 2 jaar een nieuwe voorzitter zou worden gekozen. Voor *Langendijk* werden het uiteindelijk 4 jaar. Hij heeft tijdens de bijeenkomst gisteren (11-11-2008) het voorzitterschap overgedragen aan dr. R.P. Takes, KNO-arts UMC St Radboud.

7. Gesprekken met ZN

De heer *Langendijk* deelt mede dat de NWHHT 2,5 jaar geleden in gesprek is geraakt met ZN om te kijken of zij behulpzaam konden zijn bij de centralisatie van de hoofd-halsoncologie. Dit mede gezien de trend tot decentralisatie van die zorg in een aantal niet bij de NWHHT betrokken ziekenhuizen. Op verzoek van ZN zijn entry criteria geformuleerd waaraan een centrum dat hoofd-hals oncologische zorg levert, moet voldoen. Deze zijn gepubliceerd in de *Zorg Inkoop Gids 2008*. De bedoeling was dat bij het afsluiten van de DBC's zou worden beoordeeld of een ziekenhuis aan deze criteria voldeed. Dit is echter nog niet gelukt in 2008 en zal ook in 2009 niet van de grond komen. Inmiddels zijn de eerste gesprekspartners niet meer werkzaam bij ZN. Deze maand heeft een kennismaking plaatsgevonden met hun opvolgers, de heren *Lamping* (directeur Zorg) en *Terpstra*

(beleidsmedewerker Zorg). Ook zij onderschrijven de centralisatiegedachte van de NWHHT maar geven aan dat ZN beperkt is in de mogelijkheden deze criteria op te leggen. Inmiddels zijn wel nieuwe kwaliteitscriteria opgesteld en aangeleverd bij ZN. Die betreffen de doorstroomtijden. Deze zullen echter nog niet in de *Zorg Inkoop Gids 2009* vermeld staan.

Daarnaast werd ook contact gezocht met de Inspectie voor de Gezondheidszorg in de hoop dat zij meer mogelijkheden zouden hebben om concentratie van de hoofd-hals oncologische zorg af te dwingen. IGZ bleek zelf al aan de hoofd-halsoncologie gedacht te hebben toen het ministerie hen verzocht om een vervolg op de prestatie indicatoren complexe zorg, laag volume, zoals reeds opgesteld voor het oesofaguscarcinoom aan de hand van door de beroepsgroep opgestelde criteria. Daarmee lijkt ook concentratie van hoofd-hals oncologische zorg te kunnen worden gerealiseerd. Uitgegaan zal worden van de voor ZN geformuleerde criteria. Die zullen dan wel, waar mogelijk, wetenschappelijk moeten worden onderbouwd. Begin 2009 worden de gesprekken voortgezet en zal een en ander verder worden uitgewerkt. IGZ zal ziekenhuizen ook op kunnen leggen om aan te geven hoe vaak bepaalde ICDO-codes in hun ziekenhuis zijn behandeld.

De heer *Balm* informeert of bij het bestuur de ziekenhuizen bekend zijn waar met enige regelmaat hoofd-halsoncologie wordt bedreven en vraagt of is overwogen om de directie van deze ziekenhuizen aan te schrijven om hen op de hoogte te stellen van de criteria en doelstellingen van de NWHHT. De heer *Langendijk* geeft aan dat merendeels wel bekend is waar dit op grotere schaal gebeurt. Er is echter geen actie op ondernomen aangezien het bestuur de mening is toegedaan dat de betreffende directies de gang van zaken goedkeuren. Zij zien het als een stukje prestige en tevens als

een extra bron van inkomsten. De heer *Balm* zou liever een actievere opstelling van de NWHHT zien. Al is het maar om een serieus signaal af te geven. De heer *Langendijk* verwacht echter op korte termijn resultaten van de besprekingen met IGZ. Ook de heer *Leemans* geeft aan zich als bestuur liever wat terughoudender op te willen stellen. De NWHHT krijgt vanuit haar leden regelmatig signalen over waar buiten de centra hoofd-halstumoren worden behandeld. Bij navraag blijkt dit dan te gebeuren door collega's die zich beroepen op een link met een hoofd-halscentrum. Alvorens zich tot de directie van zo'n ziekenhuis te wenden zal men de bezwaren toch goed moeten kunnen beargumenteren. Op de nu ingeslagen weg met IGZ lijkt men binnenkort hardere en directere instrumenten in handen te krijgen om die concentratie wel af te dwingen omdat het de benodigde financiële en juridische impact levert. De heer *Roodenburg* geeft aan deze benadering door het bestuur te willen ondersteunen. Mevrouw *Van der Velden* informeert of ook de patiëntenverenigingen partner zijn in deze gesprekken.

De heer *Leemans* antwoordt dat door de patiëntenverenigingen zelf kwaliteitscriteria worden opgesteld.

8. Richtlijnen commissie

De heer *Smeele* deelt mede dat de NWHHT in de afgelopen jaren richtlijnen heeft opgesteld in samenwerking met het CBO en de Orde die in boekvorm werden gepubliceerd. Inmiddels is echter de financiële ondersteuning van de Orde weggevallen en de NWHHT heeft zelf niet de middelen om breed gedragen richtlijnen op te stellen of deze in boekvorm uit te geven. Het bestuur heeft dan ook dankbaar gebruik gemaakt van het aanbod tot ondersteuning door de VIKC bij het publiceren van de richtlijnen op Oncoline. Dit is een openbare website waarop de richtlijnen voor iedereen toegankelijk zijn. De Richtlijnen commissie legt momenteel de laatste hand aan het

op elkaar afstemmen van de huidige richtlijnen.

De heer *M.F. de Boer* geeft aan dat niet voor alle lokalisaties landelijke richtlijnen bestaan. Wie op Oncoline kijkt ziet daar ook regionale richtlijnen staan van de diverse IKC's. Hij informeert of de NWHHT dit een goede gang van zaken vindt. Moeten deze niet zo snel mogelijk door landelijke richtlijnen worden vervangen? De heer *Smeele* geeft aan dat de regionale richtlijnen hier al heel lang staan. Het zijn richtlijnen, opgesteld door bij de NWHHT betrokken werkgroepen hoofd-halstumoren. Het kost tijd en geld om deze regionale richtlijnen te vervangen door landelijke.

Geïnformeerd wordt hoe het staat met de richtlijn over de verdachte halsklier van een onbekende primaire tumor. De heer *Balm* geeft aan dat hij daar een voorzet voor heeft gedaan en dat de tekst nu bij de heer *Marres* ligt. Deze zal de concept tekst voorleggen aan collega's van de andere betrokken disciplines. Een artikel over dit onderwerp ligt in conceptvorm klaar. De heer *Leemans* deelt mede dat de NWHHT momenteel ook onderzoekt in hoeverre het mogelijk is om geld te krijgen uit een pot kwalliteitsgelden die beschikbaar is voor wetenschappelijke verenigingen. De NWHHT zou dit willen gebruiken voor een project om een multidisciplinaire complicatieregistratie op te zetten.

9. Lustrumvergadering 2009

De heer *Smeele* geeft aan dat in 2009 de NWHHT 25 jaar bestaat. Dit zal worden gevierd met een wetenschappelijke vergadering op 8 en 9 oktober 2009 te Utrecht. De avond van 8 oktober zal uitgebreid feest worden gevierd. De lustrumcommissie bestaat uit Ludi *Smeele*, Ria van Heerden, Nicolien Kasperts en Boudewijn Plaat. Ook zal er een lustrumboek worden gepubliceerd. Er ligt een receptieboek waarin men verzocht wordt zijn/haar mening te geven over de NWHHT. De beste

citaten zullen worden opgenomen in dit lustrumboek.

10. Wat verder ter tafel komt/ Rondvraag

De heer *Leemans* deelt mede dat er ook plannen bestaan om in 2009 de Nota hoofd-hals oncologische zorg 2013 te herschrijven. Dit zal worden opgepakt zodra met IGZ de kwaliteitscriteria in kaart zijn gebracht.

De heer *Balm* stelt dat de heer *Leemans* per 1 januari a.s. ook benoemd is als voorzitter van de KNO-vereniging en vraagt in hoeverre dit conflictterend kan zijn met zijn voorzitterschap van de NWHHT. Met name in

overlegsituaties van de NWHHT met de KNO-vereniging en de vereniging voor MKA.

De heer *Leemans* antwoordt dat hij hier vanzelfsprekend ook met het NWHHT-bestuur over heeft gesproken. Daar ziet men het echter niet als een conflict situatie. In tegendeel het kan ook zijn voordelen hebben. Aangezien geen van de aanwezigen het bezwaar van de heer *Balm* onderschrijft wordt het onderwerp hiermee afgesloten.

Sluiting

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

ERBITUX[®] CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Verkorte IB-tekst Erbitux 5 mg/ml

2009-012-01C

Samenstelling en farmaceutische vorm: 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam.

Indicatie: De behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen.

- in combinatie met chemotherapie
- als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen.

Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied

- in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte
- in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte.

Contra-indicaties: patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoeligheidsreacties op cetuximab. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie.

Waarschuwingen: Infusie gerelateerde reacties: Als de patiënt een lichte of matige 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. Ademhalingsstelselaandoeningen: Er zijn individuele gevallen van interstitiële longaandoeningen met een onbekend causaal verband tot cetuximab gemeld. Indien interstitiële longziekte wordt gediagnosticeerd, moet het gebruik van cetuximab worden gestaakt en de patiënt op passende wijze worden behandeld. Huidreacties: Als een patiënt ernstige huidreacties (≥ graad 3; NCI-CTC) ervaart, moet de behandeling met cetuximab onderbroken worden. Als de ernstige huidreactie zich voor het eerst voordoet, kan de behandeling zonder doseringsverandering worden hervat. Indien ernstige huidreacties voor de tweede en derde keer optreden, moet de behandeling met cetuximab opnieuw onderbroken worden. De behandeling mag dan alleen worden hervat met een lagere dosis, als de reactie is afgenomen tot graad 2. Als zich ernstige huidreacties voor de vierde keer voordoen of niet afnemen tot graad 2 tijdens de onderbreking van de behandeling, is permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab vereist. Elektrolytenstoornissen: Progressief afnemende serummagnesiumspiegels treden vaak op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden. Hypomagnesiëmie is reversibel na het stoppen met cetuximab. Daarnaast kan hypokaliëmie ontstaan als gevolg van diarree. Hypocalciëmie kan ook optreden; met name in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige hypocalciëmie verhoogd zijn. Het wordt aanbevolen om de elektrolytenspiegels in het serum te bepalen vóór aanvang van en regelmatig tijdens de behandeling met cetuximab. Indien nodig wordt aanvulling van elektrolyten aanbevolen. Neutropenie en gerelateerde complicaties door infecties: Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met last van huidlaesies, mucositis of diarree die het op treden van infecties kunnen bespoedigen. Speciale populaties: Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht. Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met één of meer van de volgende laboratoriumparameters: hemoglobine < 9 g/dl, leukocyten < 3000/mm³, absoluut aantal neutrofielen < 1500/mm³, bloedplaatjes < 100000/mm³. De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er is beperkte ervaring met het gebruik van cetuximab in combinatie met bestralingstherapie bij colorectale kanker.

Interacties: In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febrile neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie. In combinatie met via infuus toegediend 5 fluoro-uracil traden zowel cardiale ischemie, waaronder myocardiinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantaire erythrodyssthesie) vaker op dan bij infusies met alleen 5 fluoro-uracil.

Zwangerschap en borstvoeding: Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk.

Rijvaardigheid: Het wordt aangeraden om niet te rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden.

Belangrijkste bijwerkingen: overgevoeligheidsreacties (broncho-spasmen, urticaria, en/of hypotensie, dyspneu), milde tot matige stijging van leverenzymwaarden, huidreacties (met name acné-achtige uitslag). Mogelijk hypomagnesiëmie.

Dosering: Erbitux moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine en een corticosteroïd ontvangen. Erbitux wordt eenmaal per week toege-dien. 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/1/04/281/002 en 005, laatste aanpassing 24-11-2008. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.

Najaarsvergaderingen 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, 213e vergadering, Maastricht, 13 en 14 november 2008*

Prospectieve touch-screen computer ondersteunde screening van hoge distress bij patiënten met hoofdhalshkanker; prevalentie en verwijzing naar psychosociale zorg

I.M. Verdonck-de Leeuw, R. de Bree, A.L. Keizer, A. Houffelaar, C.R. Leemans (Amsterdam – VUmc)

Doel: Prospectief vaststellen van de prevalentie van hoge distress en verwijzing naar psychosociale zorg bij hoofd-halskankerpatiënten.

Materiaal en methode: De Hospital Anxiety and Depression Scale en de kwaliteit van leven vragenlijsten EORTC QLQ-C30 en HN35 werden ingevuld door 55 patiënten met behulp van een touch screen computer ondersteund dataverzamelingsstelsel bij het eerste polibezzoek en bij follow-up. Het aantal patiënten met

hoge distress werd vergeleken met het aantal verwijzingen naar psychosociale zorg zoals retrospectief opgezocht in de status van een patiënt.

Resultaten: 64% van de patiënten had geen hoge distress bij de diagnose of follow-up; 18% had normale scores bij de diagnose maar kregen last van distress bij de follow-up; 11% had een hoge score bij de diagnose maar waren hersteld bij de follow-up; 7% had persistente hoge distress. Geen van de patiënten was bij het eerste polikliniekbezoek verwezen

voor psychosociale zorg. Van alle patiënten die distress hadden bij de follow-up meting was 21% (3/14) verwezen.

Conclusie: Een hoog niveau van distress komt frequent voor en weinig patiënten worden verwezen naar psychosociale zorg. Meer onderzoek is nodig naar de vraag of gestructureerd prospectief screenen leidt tot meer verwijzingen of dat het huidige verwijsbeleid aansluit bij de behoefte van patiënten.

Objectivering van spraakkwaliteit bij patiënten behandeld voor een tumor in de mondholte of orofarynx

*M.J. de Bruijn, D.J. Kuik, H. Quené, J.A. Langendijk, C.R. Leemans, I.M. Verdonck-de Leeuw (Amsterdam – VUmc)
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

Doel: Spraakkwaliteit van patiënten met hoofd-halskanker wordt vaak subjectief geëvalueerd. Onderzocht werd of akoestisch-fonetische analyse van spraak bijdraagt aan de ontwikkeling van een multidimensioneel spraakprotocol.

Patiënten en methode: Spraakkwaliteit van 51 patiënten met een tumor in de mondholte of orofarynx werd vergeleken met spraakkwaliteit van 18 gezonde controlesprekers. Patiënten werden behandeld met

microvasculaire reconstructiechirurgie en radiotherapie. Patiënten evalueerden zelf hun spraak met de EORTC QLQ-H&N35 speech subschaal. Akoestisch-fonetische analyses omvatten de spectrale helling van /x/, de duur van de plof van /k/, formantmetingen van de klinkers /a,i,u/ en de grootte van de klinkerdriehoek.

Resultaten: De grootte van de klinkerdriehoek en de duur van de plof van /k/ voorspelden het beste verstaanbaarheid, articulatie en nasaliteit en differentieerden het beste tussen de patiënten en de

controlesprekers. Binnen de patiëntengroep differentieerden akoestisch-fonetische analyse van /k/ en /x/ wat betreft tumorlocatie en tumorgrootte.

Conclusie: Objectieve akoestisch-fonetische spraakanalyse van patiënten behandeld voor een tumor in de mondholte of orofarynx is valide. Resultaten dragen bij aan de verdere ontwikkeling van een multidimensioneel spraakprotocol.

Diagnostische waarde van diffusie gewogen beeldvorming voor de detectie van metastatische lymfeklieren in de hals bij hoofd-hals maligniteiten

R.B.J. de Bondt, M.C. Hoeberigs, P.J. Nelemans, W.M.L.L.G. Deserno, C. Peutz-Kootstra, B. Kremer (Maastricht)

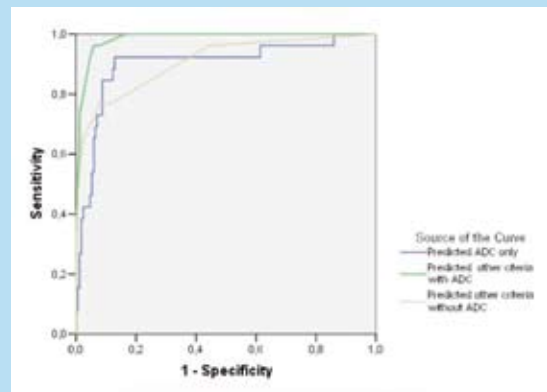
Doel: Bepalen van de waarde van diffusie gewogen beeldvorming voor de detectie van metastatische lymfeklieren in de hals bij hoofd-halsmaligniteiten.

Materiaal en methode: Dit prospectieve onderzoek bij zestien opeenvolgende patiënten evalueerde 219 voornamelijk subcentimetrische lymfeklieren. Lymfeklieren werden beoordeeld op maximale korte-as diameter en morfologische criteria (begrenzing en homogeniteit) versus "apparent diffusion coefficient" (ADC) waarden ($b=0$ en $b=1000$ sec/mm²). Univariate en multivariate logistische regressie analyse - sensitiviteit, specificiteit, diagnostic odds ratio (DOR), "receiver operating curves" en "area under the curve" (AUC) met 95% betrouw-

baarheid intervallen (95%CI) - werden uitgevoerd.

Resultaten: De optimale ADC drempelwaarde was 1.0×10^{-3} mm²/sec, sensitiviteit en specificiteit waren 92.3% en 83.9% (DOR=62.7) en de negatief voorspellende waarde was 98.8%. Sensitiviteit en specificiteit voor het criterium begrenzing (61.5% en 98.3%) en homogeniteit (50% and 94.8%) waren significant lager. De AUC voor de ADC was 0.90 (95% CI 0.84-0.98) en voor het grootte criterium en morfologische criteria samen 0.91 (95% CI 0.84-0.98). Voor alle morfologische criteria en ADC samen was de AUC 0.98 (95% CI 0.97-0.99).

Conclusie: In deze studie, met voornamelijk lymfeklieren ≤ 10 mm, was het ADC criterium de sterkste onafhankelijke voorspeller voor de aanwezigheid van metastase, gevolgd door het criterium begrenzing.



Detectie van occulte lymfekliermetastasen bij het kleine mondholtecarcinoom met behulp van de schildwachtklierprocedure

G.B. Flach, R. de Bree, O.S. Hoekstra, I. van der Waal, E. Bloemena, C.R. Leemans (Amsterdam – VUmc)

Doel: Tussentijdse evaluatie van het onderzoek naar de toepassing van de schildwachtklierprocedure en vergelijking van de betrouwbaarheid met echogeïde cytologische punctie (EgCP) bij het kleine mondholtecarcinoom.

Patiënten en methode: Patiënten met een transoraal te verwijderen T1-T2 mondholtecarcinoom en klinisch negatieve hals ondergingen EgCP en de schildwachtklierprocedure. De gouden standaard was histopathologisch onderzoek en zes maanden follow-up.

Resultaten: Drieëntwintig patiënten werden geïnccludeerd. EgCP toonde bij twee patiënten metastasen, de schildwachtklierprocedure bij zeven. Een cytologisch aangetoonde metastase werd gemist met de schildwachtklierprocedure. In één patiënt werd geen schildwachtklier gevonden (identificatieratio 22/23). De meeste schildwachtklieren werden gedetecteerd in level IIa (18/53). Vier patiënten toonden bilateraal schildwachtklieren, van wie slechts één primaire tumor de middellijn overschreed. Tweemaal werd de enige positieve schildwachtklier in level IV gedetecteerd. Twee patiënten ontwikkelden een halskliermetastase binnen 3 maanden follow-up; éénmaal ipsilateraal bij een

mondbodemcarcinoom en éénmaal contralateraal bij een tongcarcinoom na een ipsilaterale positieve schildwachtklier. De sensitiviteit in een groep van vijftien patiënten met zes maanden follow-up was 0,67 (95%-CI 0,35-0,88) voor de schildwachtklierprocedure, 0,33 (95%-CI 0,12-0,65) voor USgFNAC en voor beide technieken gecombineerd 0,83 (95%-CI 0,50-0,96).

Conclusies: De schildwachtklierprocedure lijkt betrouwbaarder dan EgCP te zijn. Met de schildwachtklierprocedure worden ook positieve schildwachtklieren in onverwachte levels gevonden.

HPV-related cancer of the oropharynx- from assumption to evidence

J.P. Klusmann (Köln)

This paper will review the data on the role of HPV in cancer of the oropharynx and will point out clinical implications.

It has been estimated that approximately 130,000 new cases of oro- and hypopharyngeal cancer are diagnosed annually worldwide, resulting in approximately 85,000 deaths. The observed frequency of new oropharyngeal squamous cell carcinomas (OSCC) seems to be increasing at least in the developed countries.

Recent analyses have provided evidence that human papillomavirus (HPV) is an etiological risk factor for

head and neck squamous cell carcinomas. Oncogenic HPV, mainly type 16, has been strongly associated with OSCC. HPV-related OSCC differ in several aspects from HPV-unrelated OSCC. This includes risk profiles and tumor differentiation. Furthermore, p16 expression is highly correlated with HPV status and p16 is a powerful surrogate marker for HPV-related OSCC. Expression of other biomarkers, such as EGFR and surviving, is also dependent on HPV-status in these cancers. In addition, genetic analysis showed significant differences between HPV-related and unrelated OSCC. Therefore, HPV-related OSCC might represent

a separate tumor entity which evolves along a different genetic pathway than the HPV-unrelated tumors that are induced by environmental carcinogens, such as tobacco smoking and alcohol consumption.

These data are of clinical importance, because patients with HPV-related OSCC generally have a better prognosis than patients with HPV-unrelated OSCC. It has been speculated that this is attributed to a higher radiosensitivity of the HPV-related OSCC. However, prospective trials have to evaluate the appropriate treatment for this entity of tumors.

Klinische en moleculaire karakteristieken van plaveiselcelcarcinomen van Fanconi Anemie patiënten

A.P. Graveland, H.J.T. van Zeeburg, T. Wu, H. Joenje, C.R. Leemans, R.H. Brakenhoff (Amsterdam – VUmc)

Doel: Fanconi Anemie (FA) is een autosomaal recessief erfelijke aandoening, die gekenmerkt wordt door congenitale afwijkingen, beenmergfalen en predispositie voor het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen (PCC's) vooral in het hoofd-hals en anogenitale gebied. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het humaan papillomavirus (HPV) een belangrijke rol lijkt te spelen in PCC's bij FA-patiënten.

In een panel van FA-PCC cellijnen konden we dit echter niet bevestigen. In deze studie analyseren we de klini-

sche en moleculaire karakteristieken van 21 PCC's van FA-patiënten.

Materiaal en methode: Klinische informatie en tumorbipten van 21 PCC's van 19 FA-patiënten werden verkregen: 16 hoofd-hals PCC's (HHPCC's), twee oesofagus PCC's en drie anogenitale PCC's. De tumoren werden geanalyseerd op de aanwezigheid van HPV-DNA, TP53 mutaties en genetische veranderingen.

Resultaten: HPV-DNA kon slechts worden aangetoond in 2/21 tumoren (beide anogenitale PCC's) en in geen van

de HHPCC's. Tien van de 18 geanalyseerde tumoren hadden een TP53 mutatie. De genetische patronen waren vergelijkbaar met die van sporadische PCC's.

Conclusie: Onze resultaten tonen aan dat HPV een rol lijkt te spelen in anogenitale FA-PCC's, maar niet in de hoofd-hals carcinogenese in dit cohort van FA-patiënten. Opmerkelijk was dat de FA-HHPCC's genetisch vergelijkbaar bleken met sporadische HHPCC's, ondanks het verschil in etiologie.

Genexpressie profielen voor het voorspellen van een lokaal recidief na radiotherapie in larynxcarcinomen

M.C. de Jong, M.W.M. van den Brekel, F.J.P. Hoebers, M. Lacko, R.P. Takes, A.C. Begg (Amsterdam NKI/AvL, Maastricht, Nijmegen)

Doel: Het vinden van een genexpressie profiel voor het voorspellen

van lokaal recidief na radiotherapie voor larynxkanker.

Materiaal en methode: Uit bipten van 90 patiënten met T1-T3 larynxcar- >>

>> cinomen werd RNA geëxtraheerd dat vervolgens werd geamplificeerd en gehybridiseerd op Illumina bead arrays. Tumormateriaal werd verzameld in NWHHT centra in Amsterdam, Maastricht, Nijmegen, Groningen en Leiden. Genexpressie profielen werden gecorreleerd met het wel of niet ontwikkelen van een lokaal recidief. Parallel aan dit project analyseren we een serie van 33 HNSCC cellijnen met

uiteenlopende radiosensitiviteit om een profiel te vinden voor 'intrinsieke radiosensitiviteit'. Resultaten: In een vorige studie hebben we aangetoond dat expressieprofielen, onafhankelijk van klinische factoren, voorspellend zijn of patiënten een recidief krijgen na chemoradiatie. Ten tijde van de meeting zal de huidige studie afgerond zijn. De resultaten van de expressie analyse en de pathway analyse voor hypoxie,

proliferatie, stamcellen en intrinsieke radiosensitiviteit zullen getoond worden. Profielen die uit de in-vitro serie naar voren komen, zullen ook worden getest in de patiëntenserie. Conclusie: Het gebruik van genexpressie profielen voor het voorspellen van de respons op radiotherapie lijkt mogelijk en veelbelovend, hoewel validatie in een onafhankelijke serie nodig is.

De prognostische waarde van gefosforyleerd Fas Associated Death Domain (FADD) in plaveiselcelcarcinomen uit de mondholte behandeld met primaire chirurgie en postoperatieve radiotherapie

W.J. Pattje, M.L. Schrijvers, B.F.A.M van der Laan, J.A. Langendijk, J.E. van der Wal, E. Schuurin (Groningen)

Doel: Het gen voor FADD is geamplificeerd in ongeveer 36% van de plaveiselcelcarcinomen uit de mondholte (OSCC) en is geassocieerd met slechte overall survival. Aanvankelijk is FADD beschreven als eiwit betrokken bij apoptose maar recent ook bij de G2/M transitie van de celcyclus waarbij FADD gefosforyleerd wordt op serine 194(pFADD). Aangezien de G2/M fase de meest stralingsgevoelige fase van de celcyclus is, veronderstellen wij dat veel pFADD resulteert in een goede lokale controle.

Methode: Er is materiaal verzameld van 86 OSCC patiënten behandeld met primaire chirurgie en postoperatieve radiotherapie. De expressie van pFADD is gemeten met behulp van immunohistochemie.

Resultaten: Lage pFADD expressie associeert met slechtere lokale controle (HR:6.13; 95-CI:1.38-27.18) en slechtere overleving (HR:1.94; 95-CI:1.08-3.58). De lokale controle na 3 jaar was 71% in de laag pFADD en 94% in de hoog pFADD groep (p=0.005)

Conclusies en toekomst perspectief: De resultaten ondersteunen de hypothese dat pFADD een rol speelt in stralingsgevoeligheid. Om dit te valideren hebben we variante cellijnen gemaakt die het wild-type FADD of mutante vormen tot expressie brengen. Deze mutante vormen gedragen zich als gefosforyleerd, dan wel als niet-gefosforyleerd FADD. We zullen de stralingsgevoeligheid van deze variante cellijnen bepalen met behulp van de in vitro clonogeniciteitsassays.

Gelijktijdige bepaling van DNA ploïdie en biomarker expressie in weefselcoupes

A.J.H.M. Fleskens, J.A.W.M. van der Laak, I. Otte-Höller, E.J.M. Speel, R.P. Takes, P.J. Slootweg (Nijmegen)

Doel: Het doel van deze studie was de ontwikkeling van een procedure om betrouwbaar DNA ploïdie in weefselcoupes te bepalen.

Methoden: Weefselcoupes (7 µm) van 17 orale premaligniteiten werden gekleurd voor proliferatiemarker MIB-1. Representatieve beelden van

deze coupes werden digitaal opgeslagen, waarna de coupes werden ontkleurd en vervolgens herkleurd volgens de Feulgen-Schiff procedure. Beelden van exact dezelfde kernen als in de MIB-1 gekleurde coupes werden opgenomen in de Feulgen-gekleurde coupes. Door op deze manier de ploïdie analyse te combineren met een proliferatiemarker kan de sensitiviteit

voor het detecteren van aneuploïde subpopulaties worden verhoogd, omdat er nu onderscheid kan worden gemaakt tussen aangesneden tetraploïde kernen en aneuploïde kernen.

Resultaten: Alle gevallen waar bij analyse van kernen geïsoleerd uit dikke coupes een aneuploïdie of te

traploïdie werd gevonden, werden bij analyse van coupes volgens de boven beschreven procedure geclassificeerd als niet-diploïde. Individuele aneuploïde kernen konden worden geïdentificeerd, waardoor correlatie tussen ploïdie en histopathologie mogelijk

werd. Resultaten van intra-epitheliale slijmvliesafwijkingen van de larynx en correlatie met het klinisch beloop worden getoond.

Conclusie: De beschreven methode maakt ploïdie-analyse in weefselcoupes

mogelijk. Dit biedt de mogelijkheid om biomarkerexpressie te bestuderen in relatie tot histologie en ploïdie, op basis van een minimale hoeveelheid materiaal.

Reconstructie na totale laryngofaryngectomie

S. Keereweer, A. Sewnaik, C.A. Meeuwis, J.D.F. Kerrebijn, R.J. Baatenburg de Jong (Rotterdam)

Doel: Onderzoek naar de resultaten van verschillende reconstructiemethodes bij patiënten na een ruime resectie van tumoren in de laryngofaryngeale ruimte en cervicale oesofagus.

Materiaal en methode: Retrospectieve studie naar de resultaten van reconstructie door middel van een jejunuminterpositie of een buismaag na een laryngofaryngectomie over een periode van 17 jaar. Gegevens werden gehaald uit het elektronische patiën-

ten dossier en 14 van de 21 nog levende patiënten vulden een kwaliteit van leven vragenlijst in. De patiëntkarakteristieken, succespercentage van de reconstructies, complicaties, overleving en kwaliteit van leven inclusief slik- en spraakrevalidatie werden geanalyseerd.

Resultaten: 70 operaties werden uitgevoerd bij 63 patiënten: 51 jejunuminterposities en 19 buismaagreconstructies. Het succespercentage van de jejunum en buismaag was respectievelijk 84 en 74 procent. De postoperatieve mortaliteit

was respectievelijk 4 en 16 procent. In 80 % van de patiënten werd volledige orale intake bereikt. Er was sprake van een hoog percentage complicaties bij deze procedures, met een tweejaars overleving van 49 procent. De kwaliteit van leven één jaar na de ingreep was goed.

Conclusie: Reconstructie na laryngopharyngectomie is geassocieerd met een redelijk succespercentage, hoog percentage complicaties en een goede kwaliteit van leven na één jaar.

Bestraling van het T1-2 orofarynxcarcinoom: radiotherapy for small carcinoma of the oropharynx

T. Groot, W. Heemsbergen, A.J.M. Balm, F.J.P. Hoebers, M.W.M. v.d. Brekel, C.R.N. Rasch (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel: Evaluatie van de behandelingsresultaten na bestraling van het T1-2 orofarynxcarcinoom.

Materiaal en methode: Er werden 92 patiënten geïncludeerd (1985-2007) met carcinomen van: 18 tongbasis, 41 tonsil, 4 vallecula, 17 palatum molle en 12 farynx boog. Verdeling TNM-classificatie: T1 :61 en T2: 31. N0: 59 en N1: 33 .

Resultaten: Locale controle na 3 jaar: tongbasis en vallecula 86%, tonsil en farynxboog 87%, palatum molle 65%. Loco-regionaire controle na 3 jaar: tongbasis en vallecula 68%, tonsil en farynxboog 77%, palatum molle 65%. Eenenvertig patiënten werden unilateraal bestraald, waarvan 36 (88%) met een tonsil of farynxboog carcinoom. Een contralateraal recidief werd in 3 patiënten binnen 3 jaar ontdekt (risico na unilaterale

RT 5%, na bilaterale RT 2%).

Conclusie: Radiotherapie voor T1-2 orofarynx carcinomen resulteert in een goede locale en redelijke loco-regionaire controle na 3 jaar. Palatum molle carcinomen lijken het minder goed te doen.

Resultaten van laserchirurgie en radiotherapie van carcinoma in situ van de stemplooien zijn afhankelijk van hun lokalisatie

L. de Rosario, V.E. Bergshoeff, J.M.A. de Jong, P.L.A. van den Ende, E.J.M. Speel, B. Kremer (Maastricht)

Doel: Laserchirurgie en radiotherapie worden beschouwd als vergelijkbaar effectieve behandelingen voor carcinoma in situ (CIS) van de stemplooien. De afhankelijkheid van de resultaten van beide methoden van de lokalisatie van het CIS op de stemplooien is echter niet bekend. Met dit onderzoek hebben wij deze mogelijke afhankelijkheid geëvalueerd.

Materiaal en methode: Retrospectieve analyse van 84 voor glottische CIS behandelde patiënten, afhankelijk van de lokalisatie van het CIS.

Primaire studie-uitkomsten waren vijfjaars recidievrije overleving, overleving zonder progressie tot invasieve tumor, overleving met larynxbehoud en totale overleving.

Resultaten: De vijfjaars recidievrije overleving voor radiotherapie en laserchirurgie waren respectievelijk 90,0% en 60,4%. Uit de laserchirurgiegroep hadden 18 patiënten meerdere behandelingen nodig, uit de radiotherapiegroep 4 patiënten. Tijdens de laatste follow-up had één patiënt nog een persisterend CIS (radiotherapie). Overleving zonder progressie was 97,1% in de radiotherapiegroep en 94,0% bij

laserchirurgie. Voor overleving met larynxbehoud was dat respectievelijk 97,1% (radiotherapie) en 100% (laserchirurgie). Er was geen CIS-gerelateerde sterfte. Er werd in beide groepen geen significante invloed van de lokalisatie van de laesie op het optreden van recidieven en op de overleving gevonden.

Conclusie: Laserchirurgie en radiotherapie zijn vergelijkbare behandelmodaliteiten voor CIS van de glottis onafhankelijk van de lokalisatie van de laesie.

Selectieve halsklierdissecties voor N0- of N1-mondholte en orofarynxkanker: zijn skip metastasen een waar gevaar?

C.A. Meeuwis, W.L. Lodder, A. Sewnaik, M.A. den Bakker, R.J. Baatenburg de Jong, J.D.F. Kerrebijn (Rotterdam)

Doel: Inzicht verkrijgen in de therapeutische veiligheid van selectieve halsklierdissecties bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte of orofarynx, met nadruk op de aanwezigheid van skip metastasen.

Materiaal en methoden: Retrospectieve data analyse van 291 patiënten die geopereerd zijn voor een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte of

orofarynx.

Resultaten: In 226 halsklierdissecties verricht voor mondholtecarcinomen zijn 14 skip metastasen in level III of level IV gevonden. In tien preparaten waren skip metastasen in level III en in vier preparaten in level IV. Bij halsklierdissecties verricht voor orofarynxcarcinomen zijn in zes van de 92 preparaten skip metastasen in level III of level IV gevonden. In vijf preparaten waren er skip metastasen in level III

en in één preparaat in level IV.

Conclusie: De vraag of het nodig is om level IV te verwijderen bij een halsklierdissectie voor N0 of zelfs N1 mondholte- of orofarynxcarcinomen kan niet worden beantwoord met de huidige aanwezige data. Echter, de angst voor skip metastasen in level IV lijkt ongegrond.

De endotracheale temperatuur en luchtvochtigheid bij patiënten na totale laryngectomie; vergelijking van drie verschillende warmte- en vochtwisselaars

R.J. Scheenstra, S.H. Muller, A. Vincent, M. Sinaasappel, J.K. Zuur, F.J.M. Hilgers (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel: Onderzoek naar korte termijn effecten van verschillende warmte- en vochtwisselaars (HMEs) op endotra-

cheale temperatuur en luchtvochtigheid.

Patiënten en methode: Gerandomiseer-

de klinische trial bij 14 gelaryngectomeerden; meten van endotracheale temperatuur en luchtvochtigheid: >>

>> zonder HME, met de 'Normal', de 'Hi-Flow' en de 'Micron' HME (met een geïntegreerde bacterie- en virusfilter).

Resultaten: De absolute luchtvochtigheid tijdens maximale inspiratie zonder HME was 17,4 mg/l (gemiddelde inhalatielengte 1.3 s). Ademhaling door de Normal, HiFlow en Micron HME verhoogde de waarden respectievelijk met 5,5 mg/l ($P<0,0001$), 4,5 mg/l ($P<0,0001$) en

4,3 mg/l ($P<0,0001$). Bij alle HMEs was de gemiddelde inhalatielengte 1.0 s. De temperatuur tijdens maximale inspiratie zonder HME was 29,7°C. Ademhaling door de Normal en de HiFlow HME verlaagde de waarden respectievelijk met 1,3°C ($P<0,001$) en 0,7°C ($P<0,001$). De Micron HME verhoogde de waarden met 1,4 °C ($P<0,001$).

Conclusie: De Normal HME heeft de beste vochtcapaciteit en blijft dus de

standaard HME. Voor patiënten die baat hebben bij een lagere ademweerstand (bv. tijdens sporten) is de HiFlow HME een goed alternatief. De Micron HME heeft naast een acceptabele vochtcapaciteit een positief effect op de temperatuur en onderscheidt zich ook daardoor van andere HMEs. Dit is interessant voor patiënten, bij wie andere HMEs onvoldoende effect hebben.

Verbeterde tumor-targeting van anti-EGFR Nanobodies door binding aan albumine: het voordeel van modulaire Nanobody technologie

B.M. Tijink, T. Laeremans, T. Dreier, H.J. de Haard, C.R. Leemans, G.A.M.S. van Dongen (Amsterdam – VUmc, Gent)

Doel: Nanobodies@ (~15 kDa) zijn afkomstig van zgn. zware-keten antilichamen die voorkomen bij kameelachtigen zoals lama's. Nanobodies kunnen zo geformatteerd worden dat ze meerdere kritische tumortargets gelijktijdig kunnen herkennen. Vanwege de kleine afmetingen worden ze echter snel uit het lichaam geklaard en daardoor zijn ze minder geschikt voor therapie. De vraag is of tumortargeting verbetert als een Nanobody tevens een interactie aangaat met albumine in het bloed.

Methoden: Biodistributies van anti-EGFR Nanobodies met (EGFR- α EGFR-

α Alb; 50 kDa) of zonder (α EGFR- α EGFR; 30 kDa) deze anti-albumine functie en het anti-EGFR antilichaam cetuximab (~150 kDa) werden vergeleken in A431-xenograft dragende muizen. De constructen werden radioactief gelabeld met ¹⁷⁷Lutetium voor kwantificering.

Resultaten: Tumoropname verbeterde significant door het combineren van het anti-EGFR met het anti-albumine Nanobody, en was minstens zo hoog als voor cetuximab. De klaring uit het bloed werd veel langzamer, de halfwaardetijd was vergelijkbaar met dat van cetuximab. Verder bleek het Nanobody veel dieper in de tumor te penetreren dan cetuximab.

Conclusies: Eenvoudige fusie van anti-EGFR en anti-albumine bouwstenen resulteert in een bifunctioneel Nanobody-construct dat voordelen lijkt te hebben voor therapie op basis van farmacokinetiek en tumorpenetratie. Deze resultaten bemoedigen verdere exploratie van de Nanobody technologie, in het bijzonder voor de ontwikkeling van multi-target geneesmiddelen.

Veranderingen van chromosoom 1 en 7 in HPV-positieve en -negatieve plaveiselcelcarcinomen van de tonsil

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

Doel: Plaveiselcelcarcinomen van de tonsil (TSCC) zijn vaak geassocieerd met HPV. Chromosomale veranderingen worden veel gezien. Wij hebben veranderingen in kopie aantallen van chromosoom 1 en 7 geanalyseerd in relatie tot de aanwezigheid van HPV en de prognose van TSCC.

Materiaal en methode: 70 TSCC met bekende klinische uitkomstmaten en expressieprofielen van celcyclus markers, waarvan 36% HPV16 integratie vertoonden, werden geanalyseerd door middel van FISH met behulp van chromosoom 1- en 7-specifieke centromeer DNA probes.

Resultaten: Disomie van chromosoom

1 en 7 werd gezien in 26/70 TSCC (37%) en was sterk geassocieerd met HPV (16/26; $p=0.001$). Aneusomie van beide chromosomen werd gezien in de overige TSCC waarvan de kopie aantallen in 24 tumoren in evenwicht waren en in 20 tumoren niet (19 gevallen met hogere kopie aantallen van >>

>> chromosoom 7). Aneusomie correleerde significant met tabak- en alcoholconsumptie ($p=0.003$ en $p=0.011$) en een hoger T-stadium ($p=0.03$). HPV-positiviteit en disomie correleerden significant met een gunstigere

prognose ($p=0.003$ and $p=0.011$).

Conclusie: HPV-positieve TSCC zijn genetisch stabiel en HPV-negatieve, wat suggereert dat HPV-integratie met name plaatsvindt in (bijna) diploïde laesies. HPV-

positiviteit en disomie zijn indicatoren voor een gunstige prognose, hoewel minder sterk dan eerder aangetoonde indicatoren: lage tabakconsumptie, laag T-stadium en p21^{CIP1/WAF1}-overexpressie.

HPV is geassocieerd met orofarynx tumoren en een gunstigere prognose in niet-rokende patiënten

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

Doel: HPV speelt een belangrijke rol bij de carcinogenese van een subset van hoofd-halscarcinomen. Aangezien rookgedrag de overleving van patiënten met hoofd-halscarcinomen sterk beïnvloedt is de prognostische waarde van HPV-positiviteit het best te beoordelen in een groep niet-rokende patiënten. Dit is in deze studie onderzocht.

Materiaal en methode: Retrospectieve studie van 23 orofarynx- en 21

andere hoofd/halscarcinomen van niet-rokers op HPV-positiviteit door middel van HPV-specifieke PCR en FISH analyse, en expressie van p16INK4a door middel van immunohistochemie. Resultaten werden gecorreleerd met klinische follow-up data.

Resultaten: In niet-rokers werd alleen in orofarynxcarcinomen HPV16 aangetoond (65% vs 0%; $p < 0,0001$) als ook p16INK4a overexpressie. In deze groep patiënten was HPV-positiviteit gekoppeld aan een significant betere

prognose ($p = 0,0495$).

Conclusie: In vergelijking met de literatuur over orofarynxcarcinomen wordt bij niet-rokers een hoger percentage oncogeen HPV aangetoond (25-35% vs 65%, respectievelijk). Onafhankelijk van de factor roken blijft HPV-positiviteit geassocieerd met een significant betere prognose.

Chromosomale instabiliteit in resectieranden van plaveiselcel carcinomen van de mondholte voorspelt de kans op tumorrecidief

V.E. Bergshoeff, B. Kremer, A.H.N. Hopman, F.C.S. Ramaekers, J.J. Manni, E.J.M. Speel (Maastricht)

Doel: Plaveiselcelcarcinomen van de mondholte (OSCC) worden gekenmerkt door een hoge kans op (loco) regionale recidieven, hetgeen ten dele wordt verklaard door de aanwezigheid van potentieel maligne cellen in het resectievlak (Minimal Residual Disease). De detectie van chromosomale instabiliteit (CIN) in deze cellen kan helpen bij het voorspellen van (loco)regionale recidieven.

Materiaal en methode: Twintig patiënten die een histopathologisch radicale resectie ondergingen van

een OSCC, werden gedurende 11-13 jaar gevolgd. Alle resectieranden werden aanvankelijk beschouwd als tumorvrij, echter in 8 van de 20 resectieranden bleken cellen detecteerbaar met CIN, gedefinieerd als de aanwezigheid van numerieke chromosoomafwijkingen ("imbalances") en/of polyploidie van chromosoom 1 en 7, aangetoond met in situ hybridisatie.

Resultaten: De twaalf patiënten zonder CIN in de resectieranden bleven allen recidief-vrij. Echter, twee van de acht resectieranden met CIN resulteerden in een lokaal recidief binnen 5 jaar. Voorts

ontwikkelde 2 andere patiënten met CIN respectievelijk lokale tumorgroei na 10 jaar en locoregionale tumor na 11 jaar follow-up. Vier patiënten met CIN ontwikkelden geen tumorrecidief.

Conclusie: Alleen patiënten met CIN in de resectieranden ontwikkelden lokale recidieven binnen 5 jaar, of (loco) regionale tumorgroei tot 11 jaar later. CIN in resectieranden lijkt op basis van deze data een voorspeller van (loco)regionaal recidief van OSCC.

Radiotherapie voor hoofd-hals-paragangliomen

J.C.D. Remijnse, A.G.L. van der Mey, M.D. Siemers, J.C. Jansen (Leiden)

Doel: Meta-analyse van de literatuur over het effect van radiotherapie op de lokale controle en overleving van patiënten met paragangliomen in het hoofd-halsgebied.

Materiaal en methode: Met PubMed en Embase werd naar literatuur gezocht waarin bestraling van paragangliomen werd beschreven en zowel de overleving als het effect op

de groei werd gelegd.

Resultaten: In de 14 artikelen die geïnccludeerd konden worden werden 143 patiënten beschreven. De gemiddelde follow-up duur was 8 jaar (van 0,5 tot 30 jaar); de gemiddelde bestralingsdosis was 40 Gray (van 15 tot 66 Gray). Bij 8 patiënten was er sprake van tumorgroei. Eén patiënt was overleden als gevolg van de aandoening. De lokale controle was

78,3% bij 20-jaars follow-up. De overleving was 97,4% bij 20-jaars follow-up.

Conclusie: Hoewel het natuurlijk beloop van paragangliomen berucht traag is, lijkt radiotherapie de groei van deze soort tumoren te vertragen. Voor hoofd-hals-paragangliomen kan radiotherapie derhalve een waardevol alternatief voor chirurgie zijn.

Volume versus tweedimensionale metingen van vestibulaire schwannomen: klinische betekenis voor het monitoren van tumorgroei

R. van de Langenberg, B.J. de Bondt, P. Nelemans, R.J. Stokroos (Maastricht)

Doel: Bepalen van de geschiktste meetmethode om de beste interobserver reproduceerbaarheid te bereiken bij het monitoren van groei van het vestibulair schwannoom (VS).

Materiaal en methode: Retrospectieve vergelijking van conventionele tweedimensionale metingen met volume metingen op contrast enhanced (CE) T1-WI en T2-WI MRI scans van 68 patiënten. Twee readers voerden onafhankelijk van elkaar tweedimensionale en volume metingen uit. Het kleinst meetbare verschil buiten de

meetfout (Smallest detectable differences (SDD)) werd berekend en de intraclass correlatie coefficient (ICC) voor tweedimensionale en volume metingen werd bepaald.

Resultaten: Beide technieken lieten de beste reproduceerbaarheid zien op CE T1-WI MRI. SDD voor relatieve verschillen ten opzichte van de uitgangs MRI, (SDD(%)) toonde aan dat tweedimensionale metingen geassocieerd zijn met een hogere interobserver-error vergeleken met volume metingen (40% versus 19%), welke afnam bij toename van tumorgrootte. De

ICC was 0.999 bij volume metingen en 0.947-0.978 bij tweedimensionale metingen.

Conclusie: Volumemetingen zijn nauwkeuriger vergeleken met tweedimensionale metingen bij het monitoren van VS groei en worden bij voorkeur bepaald op CE T1-WI MRI. De SDD tussen opeenvolgende scans overschrijdt de arbitraire 1 à 2 mm toename tussen scans, die nu gebruikt wordt als maat voor tumorgroei.

Namens de lustrumcommissie

Boudewijn Plaat

Nicolien Kasperts

1984

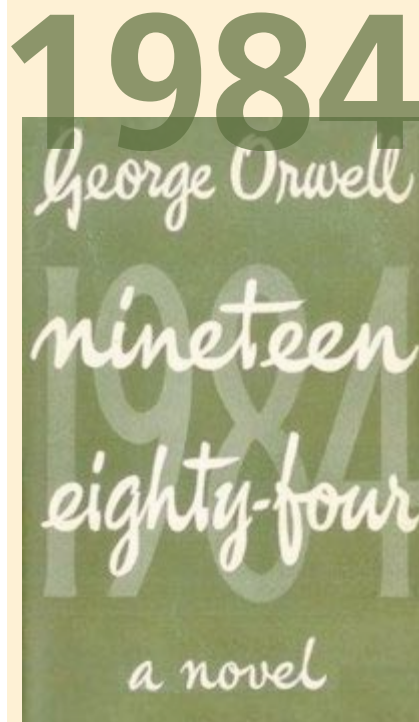
Dit jaartal roept voor een ieder weer andere associaties op. De een zal meteen denken aan George Orwell ("It was a bright cold day in April, and the clocks were striking Thirteen ..."). De ander zal toch even moeten nadenken: wat was er ook alweer in 1984?

Staat u ons toe om uw geheugen op te frissen. 1984 was het jaar waarin de appelsoort McIntosh werd verbonden aan een computer en wel de introductie van de eerste Apple Macintosh. Tarzan (Johnny Weismuller) is niet meer in 1984 en ook aan de artistieke bijdragen van Marvin Gaye, Count Basie en Tommy Cooper komt in dit jaar een einde. Sportief is er heel wat te vieren: Wesley Sneijder wordt geboren, Laurent Fignon wint zijn tweede Tour de France en Ronald Reagan opent op 28 juli de 23e Olympische Zomerspelen in Los Angeles. Nederlandse gouden medailles voor Ria Stalman (discus), Stephan van de Berg (windsurfen), Jolanda de Rover (200 m rugslag), Petra van Staveren (100 m schoolslag) en de dames hockeyploeg. Andere grote namen: Carl Lewis, Edwin Moses. Oh ja, Frankrijk wordt EK voetbal. Een jaar ook van het bereiken van grote hoogten: de space shuttle Discovery maakte z'n eerste vlucht en Bart

Vos is de eerste Nederlander op de Mount Everest.

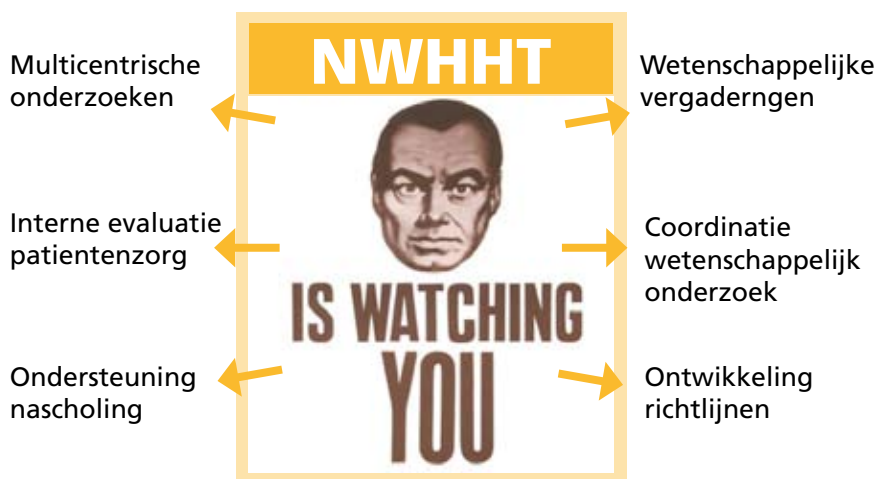
En er was een ander hoogtepunt dat jaar, waar we ieder als betrokkenen binnen de hoofd-halsoncologie in Nederland, nog dagelijks de vruchten van kunnen plukken: op 15 juni 1984 hield collega M.F. de Boer zijn openingsspeech en daarmee was de oprichting van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren een feit. De afgelopen 25 jaren zijn voor diverse vergaderingen onderwerpen zoals 'de mandibula centraal', 'het micro-milieu' en 'prognostische factoren' aan de orde geweest. Richtlijnen werden ontwikkeld, visitaties werden gehouden en onderzoek gestimuleerd. Bovenal werkt de NWHHT aan het stimuleren van goede collegiale contacten tussen een ieder die in Nederland de hoofd-halsoncologie een warm hart toedraagt. En in dat kader wordt ook u van harte uitgenodigd voor het Lustrum Congres van de NWHHT op 8 en 9 oktober 2009 in Utrecht.

Opdat de afgelopen 25 jaar niet onopgemerkt voorbij gaan, opdat we ons voorbereiden op de komende 25 jaar (tot het jaar 2034) en opdat er nog vaak gesproken zal worden over die inspirerende nazomer in oktober 2009.



"It was a bright cold day in september 1984 and the clocks were striking thirteen".

1984 -





2009: 25 jaar NWHHT Lustrum congres 8 en 9 oktober 2009 in Utrecht

Programma:

8 oktober

NWHHT-Study Group
stand van zaken lopende landelijke trials
en voorstellen voor nieuwe trials,
Getrudiskapel, Utrecht

8 oktober 's avonds

lustrumviering met buffet
Centraal Museum, Utrecht

9 oktober

NWHHT lustrumvergadering
wetenschappelijke voordrachten vanuit
de acht landelijke werkgroepen,
Getrudiskapel, Utrecht



Najaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

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

Nederlandse Vereniging Mondziekten Kaak- en Aangezichts chirurgie
Eindhoven, 6 en 7 november 2008

Follow-up bij speekselkliertumoren en plaveiselcelcarcinomen van de bovenkaak

C. Coppen¹, M.A.W. Merckx¹, P.C.M. de Wilde²

Afdelingen ¹Mond-, Kaak- en Aangezichts chirurgie en ²Pathologie, UMC St Radboud Nijmegen

Inleiding

Het doel van deze retrospectieve studie is het evalueren van het resultaat en de waarde van follow-up bij plaveiselcelcarcinomen (PCC) en tumoren van de kleine speekselklieren (minor salivary glands tumours, MSGT) van de maxilla bij patiënten die zijn behandeld in het UMC St Radboud.

Materiaal en methode

Bij 293 patiënten (146 PCC en 147 MSGT) die met curatieve intentie zijn behandeld van 1984 tot en met 2004, met minimum follow-up van 4 jaar, is gekeken naar recidieven, secundaire

secundaire primaire tumoren (SPT), behandelingsmogelijkheden en overleving tot en met 2004, afhankelijk van de verschillende histopathologie.

Resultaten

De prognose van PCC en MSGT is vergelijkbaar met andere sites in de mondholte met een 5-jaars overleving van respectievelijk 55,2% en 67,5%. De 10-jaars overleving van PCC was nog steeds 55,2%. Echter voor MSGT zakte dit tot 48,4%. Deze daling was voornamelijk te wijten aan acinieceldcarcinoom (ACC). Het succespercentage van behandeling na een lokaal of locoregionaal recidief is erg

beperkt. Patiënten met een SPT kunnen behandeld worden als de tumor in een vroeg stadium wordt ontdekt.

Conclusie

In tegenstelling tot patiënten behandeld voor MSGT (en met name ACC) heeft routine follow-up bij patiënten met PCC, bedoeld voor detectie van een recidief of SPT, een beperkte waarde na vijf jaar in het perspectief van vroegdetectie van SPT of recidieven.

De cone-beam CT-scan in het preoperatieve onderzoek naar mandibula invasie door plaveiselcelcarcinoom

A.W.F. Hendriks¹, T.J.J. Maal¹, F. Dieleman¹, E.M. van Cann², M.A.W. Merckx¹

Afdelingen ¹Mond-, Kaak- en Aangezichts chirurgie UMC St Radboud Nijmegen ²Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Inleiding

De waarde van een cone beam CT (CBCT)-scan in het preoperatieve onderzoek naar mandibula invasie door plaveiselcelcarcinoom (PCC) is nog niet vastgesteld. Het doel van deze pilotstudie is te evalueren of met een CBCT-scan, mandibula invasie door een PCC kan worden aangetoond.

Materiaal en methode

In deze pilotstudie werden de

bevindingen op CBCT opnames van 18 achtereenvolgende patiënten met een PCC tegen de mandibula vergeleken met de klinische bevindingen, conventionele radiografische opnames (OPT), MRI scans (bij 10/18 beschikbaar) en de histologie van de resectiepreparaten.

Resultaten

De sensitiviteit en specificiteit van de CBCT voor het aantonen van mandibula invasie bleek zeer hoog (>90%).

Conclusie

De CBCT-scan verdient mogelijk een plaats in het preoperatieve onderzoek naar mandibula invasie door PCC. Ter verkrijging van voldoende power zal een prospectief onderzoek opgezet worden.

Het detecteren van afwijkingen in de orale mucosa met behulp van de cytobrush

T.J.H. Siebers¹, S. Kunz¹, I. Otte-Höller², J.A.W.M. van der Laak², P.J. Slootweg², P.C.M. de Wilde², M.A.W. Merckx¹
Afdelingen ¹Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie en ²Pathologie, UMC St Radboud.

Inleiding

Exfoliatieve cytologie gecombineerd met een ploïdy-meting is binnen de cervixpathologie een geaccepteerde screeningsmethode. Bij deze methode wordt optisch de DNA hoeveelheid gemeten in de kernen van cytologisch verzamelde cellen. Echter de waarde van deze screeningsmethode binnen de orale slijmvliesdiagnostiek is tot op heden onbekend. Het doel van deze studie is het vaststellen van de betrouwbaarheid van de cytobrush-techniek bij de detectie van orale slijmvliesafwijkingen.

Materiaal en methode

Bij 29 patiënten met een leukopla-

kische laesie van de orale mucosa werd een brush-biopt en een chirurgisch biopt genomen. Als controle werd een brush-biopt afgenomen bij 57 gezonde proefpersonen zonder klinisch waarneembare slijmvliesafwijkingen. De verzamelde cellen van de biopten werden opgewerkt volgens de ThinPrep methode en aangekleurd met een Schiff-Feulgen reagens. Met behulp van DNA image cytometry werd een ploïdy meting gedaan.

Resultaten

Bij de patiënten met een leukoplakische afwijking werd een sterke gelijkenis in DNA ploïdy tussen het brush-biopt en conventionele biopt gevonden (sensitiviteit 88%, specificiteit 92%). Brushes

genomen bij patiënten zonder pathologische slijmvlies afwijkingen vertoonden in 98% geen afwijkende ploïdy.

Conclusie

Brush biopsie kan een betrouwbare techniek zijn bij de beoordeling van slijmvliesafwijkingen, indien een ploïdy-meting als uitgangspunt wordt genomen. Een prospectieve studie is nodig om de mogelijkheid van de cyto-brush methode als non-invasief screeningsinstrument in de toekomst te beoordelen.

De rol van humaan papillomavirus type 16 bij het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en orofarynx

J.L.N. Roodenburg¹, M.E.A. Nota¹, J.E. van der Wal²
Afdelingen ¹Kaakchirurgie, sectie Oncologie en ²Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Inleiding

Roken en het regelmatig gebruik van alcohol zijn vooralsnog de best onderzochte etiologische factoren voor het ontstaan van het plaveiselcarcinoom van de mondholte en orofarynx (pccmo). Uit recente onderzoeken blijkt dat het humaan papillomavirus-16 (HPV-16) ook een rol kan spelen bij het ontstaan van het pccmo. Het doel van dit onderzoek is om in een literatuurstudie na te gaan wat de rol van het HPV-16 is bij het ontstaan van het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en de orofarynx.

Methode

De Cochrane database en PubMed werden gescreend op de trefwoorden HPV-16 in combinatie met oral cancer, oral squamous carcinoma en oropharyngeal cancer. Alleen studies vanaf 2001, in de engelse taal en een minimum aantal van 50 patiënten werden geselecteerd.

Resultaten

58 Studies werden gevonden die voldeden aan de criteria. In totaal gaat het om 4415 biopten van pccmo, waarvan 3160 uit de mondholte en 1255 uit de orofarynx. Er zijn 2709 serum analyses voor de mondholte en 601 voor de orofarynx. In totaal is het pccmo in deze studies ge-

middeld 36.1% positief voor HPV-16; voor de mondholte is dat 25.6% en voor de oropharynx 44.4%. Opvallende bevindingen bij het HPV-16 positieve pccmo zijn, dat patiënten gemiddeld 12 jaar jonger zijn en de prognose beter lijkt.

Conclusie

Er lijkt een duidelijke associatie te zijn tussen HPV-16 en pccmo. De implicaties hiervan voor diagnostiek en behandeling zijn vooralsnog niet duidelijk. Mogelijk dat, gezien de strategie bij de preventie van het cervixcarcinoom, HPV-16 vaccinatie bij pccmo een rol kan gaan spelen.

FOSCAN fotodynamische therapie in de behandeling van hoofd-hals maligniteiten: een overzicht

M.J.H. Witjes¹, P.U. Dijkstra², J.L.N. Roodenburg¹, S.A.H.J. de Visscher¹

Afdelingen ¹Kaakchirurgie, sectie Oncologie en ²Revalidatie geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

Inleiding

Fotodynamische therapie (PDT) met de fotosensitizer Foscan wordt toegepast bij de behandeling van het mondholte/orofarynx carcinoom. Om de effectiviteit van PDT te bestuderen werd een studie van de bestaande literatuur uitgevoerd.

Methode

Een zoekopdracht met de termen "head and neck neoplasms". "Photodynamic Therapy" en "Foscan" werd uitgevoerd in 7 databases. Studies werden geïnccludeerd indien ze voldeden aan 5 vooraf opgestelde selectiecriteria. De geïnccludeerde studies werden vervolgens methodologisch beoordeeld op 19 criteria.

Resultaten

Van de 232 unieke studies gevonden, voldeden 218 niet aan de inclusiecriteria. De inter-observer overeenkomst van deze selectie heeft een Cohen's kappa van 0.79. Zeven studies voldeden aan onze minimale vereiste methodologische scoring. De methodologische scoring had een Cohen's kappa van 0.71. Van drie studies werden de data samengevoegd tot een database van 192 patiënten. T1 tumoren laten een complete respons (CR) zien van 87.1% en T2 een CR van 49%. Een vierde in opzet curatieve studie beschreef PDT van het lipcarcinoom. Twee studies beschreven in opzet palliatieve PDT en 1 studie beschreef in opzet palliatieve interstitiele-PDT.

Conclusie

Slechts 7 studies hebben op goede methodologische wijze Foscan PDT voor hoofd-hals maligniteiten beschreven. Hier waren geen gerandomiseerde studies bij. Samenvoegen van 3 in opzet curatieve studies naar PDT laat een CR zien van T1 tumoren van 87.1%. De resultaten voor T2 en hoger gestadigde tumoren was lager dan gemeld voor chirurgie en radiotherapie. Derhalve lijkt PDT alleen geschikt voor de behandeling van T1 tumoren en eventueel zeer oppervlakkige T2 tumoren. Een gerandomiseerde studie is nodig om de resultaten direct met chirurgie te vergelijken.

Fluorescentie kinetiek van liposomaal gebonden fotosensitizers voor fotodynamische therapie in een rat tumor model

S.A.H.J. de Visscher¹, D.J. Robinson², S. Kascakova², R. de Bruijn², A. van der Ploeg², H.J.C.M. Sterenborg²,

J.L.N. Roodenburg¹, M.J.H. Witjes¹

Afdelingen ¹Kaakchirurgie, sectie Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en ²Centre of Optical Diagnosis and Therapy, Erasmus MC, Rotterdam

Inleiding

m-THPC (Foscan) is een fotosensitizer die wordt gebruikt bij fotodynamische therapie (PDT) van hoofd-hals maligniteiten. Vanwege praktische problemen zijn nieuwe formuleringen van m-THPC ontwikkeld. Foslip bestaat uit m-THPC gebonden aan liposomen en Fospeg is m-THPC gebonden aan gepegyleerde liposomen. Om de fluorescentie kinetiek te bestuderen worden Foslip en Fospeg vergeleken met Foscan.

Materiaal en methode

Het zogenaamde "rat-window chamber model" werd gebruikt om de photosensitizers te bestuderen. In ratten werd op de rug een huidplooi opgespannen in een kunststofring

waarna een mammacarcinoom werd getransplanteerd in het subcutane weefsel. Acht ratten werden geïnjecteerd met Foscan, 5 met Foslip en 5 met Fospeg. Op 7 tijdstippen na injectie werden fluorescentie opnamen gemaakt. Verschillen in achtergrondfluorescentie, autofluorescentie en in laser-output werden gecorrigeerd.

Resultaten

Drie verschillende "regions of interest" (ROI) werden bepaald: het tumorweefsel, de vaten en het tussenliggend weefsel. De t-test werd gebruikt om verschillen aan te tonen. In de Foslip groep werd 2 en 4 uur na inspuiting een hogere fluorescentie aangetoond in het tumorweefsel dan in het omliggend weefsel ($p < 0.05$). Indien de fluorescentie intensiteit van

tumorweefsel tussen de oplossingen werd vergeleken, liet Fospeg hogere fluorescentie zien ($p < 0.05$) tussen 2 en 8 uur. De maximale fluorescentie van tumorweefsel trad op na 4 uur voor Foslip en na 24 uur voor Foscan en Fospeg.

Conclusie

Fospeg liet een hogere opname in tumor zien dan de andere stoffen maar leek in kinetiek vergelijkbaar met Foscan. Foslip liet een vroege fluorescentiepiek zien op 4 uur. In de nabije toekomst zullen de gevonden tijdstippen van maximale fluorescentie worden bestudeerd op de effectiviteit van induceren van weefselnecrose bij PDT.

Chirurgische behandeling van bisfosfonaat necrose van de kaak

J.P.R. van Merkesteyn, S.E.C. Pichardo, S.C.C. Kuijpers
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, LUMC Leiden

Inleiding

In de literatuur wordt bij de behandeling van bisfosfonaatnecrose van de kaak sterk de nadruk gelegd op een conservatieve benadering. Voegtijdig chirurgisch ingrijpen wordt afgeraden omdat dit vaak zou leiden tot progressie van afwijking.

Materiaal en methode

In de periode van 2000 tot en met 2008 werden in het LUMC 22 patiënten gezien met een bisfosfonaatnecrose van de kaak. De leeftijd van de patiënten varieerde van 41 tot 84 jaar, gemiddeld 66,4 jaar. Van de 22 patiënten hadden 5 orale bisfosfonaten gebruikt, bij 14 werden de bisfosfonaten i.v. gegeven en 3 patiënten ontvingen een combinatie hiervan.

De duur van het bisfosfonaatgebruik varieerde in de orale groep van 29 tot 84 maanden, gemiddeld 45,8 maanden. In de i.v. groep varieerde de duur van 12 tot 156 maanden met een gemiddelde van 45,6 maanden. De duur van de klachten varieerde van 4 tot 48 maanden. De behandeling bestond uit een conservatief beleid zonder actieve therapie in 12,5% (3), het geven van antibiotica, al dan niet in combinatie met chloorhexidine, in 12,5% (3) en chirurgie in combinatie met antibiotica in 75% (16) van de patiënten.

Resultaten

In de groep van de conservatieve behandelingen werd gedurende de follow-up bij alle patiënten een nagenoeg stabiel klachtenpatroon gevonden.

In de chirurgisch behandelde groep trad bij 81,3% (15) van de patiënten genezing op. De follow-up varieerde van 5 tot 48 maanden met een gemiddelde van 19,1 maanden. Opvallend was dat bij de laatste 10 opeenvolgende chirurgisch behandelde patiënten, bij allen totale wondgenezing en verdwijnen van symptomen werd gevonden. Al deze patiënten waren behandeld met i.v. pamidronaat.

Conclusie

Een relatief actieve chirurgische benadering van bisfosfonaatnecrose bij pamidronaat gebruikers leidt in een hoog percentage van de gevallen tot een goed resultaat.

Screening op het basaalcelnaevussyndroom bij patiënten met een solitaire keratocyste; een pilotstudie

K.H. Karagozoglu¹, J.M. van Hagen², J.A. Baart¹, I. van der Waal¹
Afdelingen ¹Mondziekten en Kaakchirurgie/ Orale pathologie VUmedisch centrum/ ACTA, en ²Klinische Genetica, VUmedisch centrum, Amsterdam

Inleiding

Het basaalcelnaevussyndroom (BNS) is een autosomaal dominante aandoening. Het voorkomen van multipole keratocysten in de kaak is naast het voorkomen van multipole basaalcelcarcinomen één van de meest kenmerkende symptomen. Het multipel voorkomen impliceert niet noodzakelijkerwijs gelijktijdigheid.

Het doel van het onderzoek is om na te gaan of er bij patiënten met een solitaire keratocyste de noodzaak bestaat tot aanvullend onderzoek naar BNS. Daarnaast werd retrospectief nagegaan bij hoeveel patiënten met een solitaire keratocyste er tijdens de follow-up aanwijzingen waren voor BNS.

Materiaal en methode

Vanaf 2006 werden bij 11 patiënten met een histopathologisch bevestigde solitaire keratocyste aanvullende diagnostiek verricht bestaande uit lichamelijk onderzoek, aanvullend beeldvormend (X-schedel, X-wervelkolom, X-thorax) en DNA-onderzoek.

Daarnaast werd van alle tussen 1975 en 2007 behandelde patiënten met een solitaire keratocyste met een follow-up van tenminste 1 jaar nagegaan of zij nieuwe keratocysten op andere lokaliteiten hadden ontwikkeld of dat zich andere aanwijzingen hadden voorgedaan, die wezen op BNS.

Resultaat

Bij geen van de genetische onderzochte

patiënten werden lichamelijke en/ of genetische afwijkingen gevonden die wezen op BNS. Van de 65 patiënten met een solitaire keratocyste hebben zich tijdens de follow-up geen aanwijzingen voorgedaan voor BNS.

Conclusie

Vanwege de kleine patiëntengroep kan niet zonder meer worden geconcludeerd dat bij een solitaire keratocyste geen indicatie bestaat voor genetische screening op het voorkomen van BNS. De follow-up bevindingen van patiënten behandeld voor een solitaire keratocyste geven echter niet veel aanleiding om de follow-up met een routinematig genetisch

screenings-onderzoek uit te breiden.

Literatuur

- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid

basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997;69:299-308.

- Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell

1996;85:841-51.

- Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64:727-30.

R. de Bree
VUmc

Minisymposium 'OncoQuest als meetinstrument voor kwaliteit van leven: innovatie en implementatie'

Op 21 januari 2009 kwamen meer dan honderd belangstellenden bijeen tijdens het Minisymposium 'OncoQuest als meetinstrument voor kwaliteit van leven: innovatie en implementatie', dat was georganiseerd door het VUmc Cancer Center Amsterdam (VUmc CCA). Deze bijeenkomst kan als uniek worden aangemerkt: omdat hier alle disciplines die zich bezig houden met de (na)zorg voor en begeleiding van patiënten met kanker waren vertegenwoordigd. Zo kon de dialoog tussen artsen, verpleegkundigen en andere hulpverleners ontstaan. De sprekers, prof.dr. Winald Gerritsen, directeur VUmc CCA, prof.dr. Remco de Bree en dr. Irma Verdonck ontwikkelaars van OncoQuest, VUmc CCA, en prof.dr. Neil Aaronson gespecialiseerd in onderzoek naar kwaliteit van leven, namen de deelnemers mee in het onderwerp kwaliteit van leven bij patiënten met kanker.

Uit onderzoek blijkt dat veel patiënten met kanker kampen met problemen op fysiek, emotioneel of (psycho)sociaal gebied. Een groot deel van deze problemen wordt nooit besproken met de arts. Hiervoor zijn meerdere redenen aan te wijzen. Voor de arts zijn dit bijvoorbeeld tijdgebrek, lage prioriteit in vergelijking met andere (medische) aspecten, gebrek aan vaardigheden om problemen bespreekbaar te maken en een verondersteld gebrek aan effectieve interventies. Voor de patiënt kan het zijn dat er te veel problemen zijn, bezwaardheid om de dokter hiermee te belasten, het moeilijk vinden om problemen te verwoorden of het gevoel hebben dat de problemen erbij horen "je moet er mee leren leven". Ook vanuit het systeem van de gezondheidszorg kunnen er beperkende factoren zijn zoals financiering en verzekering van nazorg, of afwezigheid van multidisciplinaire zorg.

De afdeling KNO van VUmc Cancer Center Amsterdam heeft op basis van wetenschappelijk onderzoek een innovatieve methode ontwikkeld om het welzijn van patiënten in de dagelijkse praktijk te kunnen monitoren: OncoQuest (NTvO vol.5 nr. 7, p. 299, 2008). Wetenschappelijk gevalideerde vragenlijsten op het gebied van kwaliteit van leven

(EORTC QLQ-C30 en de hoofdhal module H&N35) en angst en depressie (Hospital Anxiety and Depression Scale HADS) zijn door toepassing van automatisering bruikbaar gemaakt voor de dagelijkse praktijk. De vragen worden via een touch screen beeldscherm door de patiënt zelf ingevuld. Vervolgens worden de gegevens geautomatiseerd verwerkt en direct en grafisch aangeleverd op de computer in de spreekkamer van de behandelend arts, zodat deze de informatie ter beschikking heeft tijdens het consult. Het blijkt dat het systeem goed bruikbaar is voor de dagelijkse klinische praktijk: patiënten reageren positief op de invoering van OncoQuest en de invoering ervan is logistiek haalbaar. Patiënten deden gemiddeld 9 minuten over het invullen van de 3 vragenlijsten met in totaal 79 vragen. Met behulp van OncoQuest kan bij poliklinische controles effectief worden gecontroleerd op problemen op fysiek, sociaal en psychisch gebied. Vervolgens kan op een individueel niveau eventuele geïndiceerde aanvullende zorg worden aangeboden. Momenteel wordt OncoQuest ingevoerd in de andere poliklinieken van VUmc CCA voor patiënten met kanker. Met de inzet van OncoQuest wordt verwacht dat de communicatie tussen arts en patiënt verder wordt verbeterd en nog beter zorg op maat kan worden geboden.

Namens de PWHHT,
R.van Boxtel diëtist

Nieuwe regelgeving dieetpreparaten

Met ingang van 1 januari 2009 is de wetgeving omtrent aanspraak en vergoeding van dieetpreparaten via de basisverzekering gewijzigd. Belangrijk verschil met de oude regelgeving is dat ondervoeding en risico op ondervoeding (vastgesteld via een gevalideerd screeningsinstrument) als aparte indicatie worden erkend. Dit is van belang voor patiëntengroepen met een verhoogd risico op ondervoeding zoals oncologische patiënten, patiënten die een grote operatie moeten ondergaan en patiënten met slik- en passagestoornissen.

Dieetpreparaten dienen te worden toegepast wanneer dit noodzakelijk is voor een kwalitatief verantwoorde en doelmatige dieetbehandeling. Als de huidige voeding niet adequaat is zonder gebruik te maken van dieetproducten en/of dieetpreparaten, is het voorschrijven van dieetpreparaten geïndiceerd. Het is van belang dat de voedings-toestand van de patiënt zoveel mogelijk wordt gewaarborgd om ongewenst gewichtsverlies en andere complicaties te voorkomen. Dieetpreparaten zijn kostbaar; een correcte aanvraag voor vergoeding en adequate afhandeling door de zorgverzekeraar is dan ook belangrijk.

Een dieetpreparaat wordt omschreven als een voedingsmiddel dat wordt gebruikt in een dieet en geschikt is voor enteraal gebruik en een gewijzigde chemische of fysische samenstelling heeft ten opzichte van normale voeding. De voeding kan geheel (sondevoeding) of gedeeltelijk (aanvullende drinkvoeding) vervangen zijn door dieetpreparaten.

Dieetproducten zoals bijvoorbeeld natriumarme kaas komen niet in aanmerking voor vergoeding via de basisverzekering. Dieetpreparaten worden alleen vergoed als de verzekerde niet kan uitkomen met aangepaste normale voeding en andere producten van bijzondere voeding en indien er sprake is van een of meerdere van de volgende indicaties:

De patiënt

- lijdt aan een stofwisselingsstoornis of
- lijdt aan een voedselallergie of
- lijdt aan een resorptiestoornis of
- lijdt aan een, via een gevalideerd screeningsinstrument vastgestelde, ziektegerelateerde ondervoeding of een risico daarop of
- is aangewezen op dieetpreparaten overeenkomstig de richtlijn die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroep is aanvaard.

In Nederland worden verschillende methoden gebruikt om op ondervoeding te screenen.

Gevalideerde screeningsinstrumenten die meestal door diëtisten gebruikt worden om (risico) op ziektegerelateerde ondervoeding vast te stellen, zijn de MUST en de SNAQ.

Voor meer informatie en een overzicht van screeningsinstrumenten, zie www.stuurgroepondervoeding.nl

De indicatie slik-/passagestoornissen is vervallen, maar de meeste (oncologische) hoofd-halspatiënten zullen binnen het kader (dreigende) ondervoeding geïndiceerd kunnen worden en in aanmerking komen voor vergoeding van dieetpreparaten.

Het risico op ondervoeding is ter beoordeling van de diëtist! De professionele

onderbouwing hiervan dient geregistreerd te worden in het patiëntendossier, zodat de diëtist kan aantonen dat de patiënt niet kan uitkomen met gewone voeding of dieetproducten.

Er komt geen wijziging in de producten die in aanmerking komen voor vergoeding. De zorgverzekeraar stimuleert gebruik van het goedkoopste preparaat, maar de voorschrijver beslist uiteindelijk welk dieetpreparaat door de individuele patiënt gebruikt dient te worden om een oplossing te bieden voor het medisch probleem. De diëtist schrijft het juiste preparaat, in de juiste hoeveelheid en gedurende de juiste tijd voor. Regelmatige evaluatie is noodzakelijk.

De voorschrijfprocedure blijft ongewijzigd: zowel de diëtist als de arts worden door de meeste zorgverzekeraars erkend als voorschrijver. Het uniforme aanvraagformulier „verklaring dieetpreparaten” moet worden ingevuld en is aangepast aan de gewijzigde regelgeving. Dit formulier is te downloaden via www.znformulieren.nl

Stichting Patiëntenbelang Vergoeding Dieetpreparaten (SPVD) is een stichting die patiënten en hulpverleners kan ondersteunen bij vragen over de wijziging vergoeding dieetpreparaten of wanneer de aanvraag of toekenning van de vergoeding problemen oplevert. SPVD geeft adviezen en kan patiënten begeleiden bij een eventuele bezwaarprocedure.

Helpdesk T 0900-2121210 of www.spvd.nl

Patiënten die nu reeds dieetpreparaten voor onbepaalde tijd gebruiken hoeven geen nieuwe aanvraag in te dienen. Voor nieuwe patiënten geldt echter een maximale aanvraagperiode van 12 maanden, dat betekent dat bij langer gebruik jaarlijks een nieuwe aanvraag moet worden ingediend.

Zorgverzekeraars kiezen nu voor deze wijze van aanvraag. Evaluatie hiervan over 3 jaar zal uitsluitel geven of deze termijn kan worden verruimd. Ook de criteria worden dan geëvalueerd.

Dr. M.A.M. Mureau,
Erasmus MC Rotterdam

Reconstructie van een schedeldefect met een vrij gevasculariseerde anterolaterale dijbeenlap

Een 92 jarige patiënt werd verwezen naar de Rotterdamse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren in verband met een groot recidief van een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom retroauriculair links (Figuur 1). Vijf maanden eerder was de tumor elders geëxideerd met een krap radicale marge in de diepte van minder dan 1 mm. Het postoperatieve beloop werd gekenmerkt door wondgenezing stoornissen ten gevolge van recidief/residu tumor. Zijn algemene voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Aanvullend onderzoek door middel van een MRI scan, ECHO hals en X-thorax liet zien dat het ging om een T4N1Mx tumor met botaantasting van het os petrosum reikend tot aan de dura mater. Door de KNO arts en neurochirurg werd een ruime resectie van de tumor verricht inclusief de oorschelp, een mastoidecto-

mie, dura temporalis, een totale parotidectomie en een selectieve halsklierdissectie. Het duradefect werd door de neurochirurg hersteld met "tissue fleece". Het weke delen schedeldefect van 14x20 cm werd gereconstrueerd met een fascio-cutane vrij gevasculariseerde anterolaterale dijbeenlap van het rechter bovenbeen. Deze lap wordt gevasculariseerd door een perforator van de ramus descendens van de arteria circumflexa femoralis lateralis. De arterie werd microchirurgisch end-to-end aangesloten op de arteria maxillaris. De vene werd side-to-end aangesloten op de vena jugularis interna (Figuur 2). Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door een wondinfectie die herstelde na antibiotica. Postoperatief werd patiënt in 23 fracties tot 57,5 Gy bestraald. Figuur 3 toont het eindresultaat na 6 maanden.



Figuur 1.
ulcererend retroauriculair recidief van een matig gedifferentieerd recidief plaveiselcelcarcinoom bij een 92 jarige man.



Figuur 2.
Peroperatieve situatie direct na transplantatie van de anterolaterale dijbeenlap



Figuur 3.
Resultaat 6 maanden na operatie en na 57,5 Gy uitwendige radiotherapie

Jolijn Brouwer

Vrije Universiteit Amsterdam

30 december 2008

Promotores: prof.dr. C.R. Leemans,

prof.dr. R. de Bree,

prof.dr. J.A. Castelijns

Copromotor: prof.dr. E.F.I. Comans

ISBN: geen

Diagnostische beeldvormende technieken om recidief en gemetastaseerde hoofd-halskanker te detecteren

Door middel van een enquête en een retrospectieve analyse werd de huidige klinische praktijk onderzocht. Uit de enquête kwam naar voren dat 94% van de ondervraagde artsen, directe laryngoscopie onder narcose gebruiken als diagnostische techniek. Beeldvorming speelde geen grote rol. Alle 131 patiënten in de retrospectieve analyse ondergingen in totaal 207 laryngoscopieën onder narcose. Bij 70 (53%) patiënten was de eerste laryngoscopie negatief. Hiervan bleken 22 (31%) fout-negatief. Er werden 65 (31%) onnodige laryngoscopieën verricht bij 37 patiënten die ziektevrij bleven.

Een systematische review werd verricht om de diagnostische accuraatheid te bepalen van CT- en MRI-scans, 201TI-scinigrafie en 18FDG-PET bij patiënten met verdenking op recidief larynxcarcinoom. Over CT, MRI of 201TI scintigrafie werden geen geschikte artikelen gevonden. Acht artikelen waren beschikbaar over 18FDG-PET. Om de kwaliteit van de artikelen te vergelijken, werd hun interne en externe kwaliteit beschreven. De samengevoegde schattingen voor sensitiviteit en specificiteit van 18FDG-PET waren respectievelijk 89% en 74%.

In een pilot studie ondergingen 30 patiënten 18FDG-PET en directe laryngoscopie. Acht patiënten hadden een recidief larynxcarcinoom. 18FDG-PET had een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 82%. Een schatting van de kosten-effectiviteit van 18FDG-PET werd verricht bij 30 patiënten. De conventionele strategie werd vergeleken met een strategie waarin alleen patiënten met een positieve of twijfelachtige 18FDG-PET uitslag een directe laryngoscopie kregen. Een op 18FDG-PET gebaseerde strategie bleek niet duurder dan de conventionele strategie.

Als afstandsmetastasen worden gevonden bij patiënten met een primair hoofd-halscarcinoom wijzigt de behandeling en wordt de prognose ongunstiger. Deze patiënten zijn meestal niet meer curabel en ondergaan een palliatieve behandeling. Afstandsmetastasen worden vaak opgespoord met een CT-thorax. Om de dagelijkse praktijk te evalueren werd een enquête verricht. Er was een behoorlijke variatie tussen de indicaties en de methoden van screenen. Om afstandsmetastasen nog beter te kunnen detecteren, werd gezocht naar een sensitieve en bij voorkeur 'whole-body' techniek. In een pilot studie werd een vergelijking gemaakt tussen de opbrengst van whole-body 18FDG-PET en CT-thorax bij 34 patiënten. Er was een toegevoegde waarde in 6% van de patiënten in 18FDG-PET ten opzichte van CT-thorax.

De resultaten die beschreven zijn in dit proefschrift rechtvaardigen nadere onderzoeken naar de mogelijkheden van 18FDG-PET. In de populatie van patiënten met verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie, wordt momenteel de RELAPS studie uitgevoerd waarin patiënten al dan niet een 18FDG-PET krijgen. Voor de detectie van afstandsmetastasen en synchrone tweede primaire tumoren van patiënten met uitgebreide hoofd-halskanker, werd de SCHOOL studie opgezet. Hierin ondergingen patiënten zowel 18FDG-PET als CT-thorax en werd de opbrengst van de 2 technieken apart en in combinatie bepaald.

Bij het behandelen van patiënten met een larynxcarcinoom is het behoud van de functies van de larynx een belangrijk doel. Om die reden hebben niet-chirurgische behandelingen aan populariteit gewonnen. Salvage chirurgie wordt achter de hand gehouden in geval van een recidief. In een bestraalde larynx is het echter niet gemakkelijk om recidief carcinoom te onderscheiden van radiotherapeutische veranderingen.

Henk Verdonck
Universiteit Maastricht
18 december 2008

Promotores: prof.dr. P.J.W. Stoelinga,
prof.dr. C. de Baat
ISBN: 978-90-5278785-5



Op zaterdag 7 februari 2009 is Henk Verdonck, tandarts-maxillofaciaal prothetist, plotseling en onverwacht overleden. Hij was een kundig collega, die in de organisatie respect afdwong door zijn vakkennis.

Correlation between irradiation and maxillary/mandibular bone vascularity, bone mineral density as well as implant stability

Inleiding

Het plaatsen van implantaten in bestraald bot bij patiënten met maligne tumoren in het hoofd-halsgebied houdt een zeker risico in. Het gaat daarbij om verlies van implantaten ten gevolge van het falen van de osseoïntegratie en om het ontstaan van osteoradionecrose. Onduidelijk is echter in hoeverre de vascularisatie van het kaakbot door bestraling verminderd is. Een verminderde vascularisatie kan de osseoïntegratie van de implantaten verhinderen, met als gevolg verlies van implantaten of osteoradionecrose. Tot nu toe was er geen middel voorhanden om een inschatting te maken van de botkwaliteit, behalve informatie over de toegepaste dosis radiotherapie. Deze informatie is op zich onvoldoende om het succes of falen van de implantaten te bepalen. Het is alleen bekend dat hoe groter de dosis is, hoe groter het risico op verlies van implantaten is. Dit speelt vooral een rol als de dosis hoger is dan 40-50 Gy.

Onderzoek

Doel van het beschreven onderzoek is om tot een kwantitatieve analyse te komen van vascularisatie van bestraald bot ten opzichte van niet bestraald bot in een diermodel en bij de mens. In het diermodel kon worden aangetoond dat Laser Doppler Flowmetrie (LDF) hiervoor een reproduceerbare methode is. Met behulp van Resonantie Frequentie Analyse (RFA) kon bovendien worden aangetoond dat de primaire stabiliteit van implantaten in bestraald bot significant minder is ten opzichte van niet bestraald bot. De botdichtheid, Bone Mineral Density of BMD, werd vervolgens gemeten met behulp van Kwantitatieve Computer Tomografie (QCT). Hierbij kwam naar voren dat drie maanden na bestraling de BMD groter was in bestraald bot versus

niet bestraald bot. Dit verschil was echter niet significant.

LDF werd toegepast bij 23 niet bestraalde onderkaken van patiënten die in aanmerking kwamen voor tandheelkundige implantaten. Hieruit bleek dat LDF een goed toepasbare methode is in een klinische situatie. Tenslotte werd de radiotherapeutische planning van vijf voor orofarynxcarcinoom met Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) bestraalde patiënten gereviseerd, met als oogmerk om dosisreductie te verkrijgen in het anterieure deel van de mandibula. Dit bleek mogelijk zonder concessies te doen aan het doelvolumen.

Discussie en conclusies

Op basis van de resultaten van dit onderzoek mag geconcludeerd worden dat LDF (Laser Doppler Flowmetry) een goed en ook klinisch geschikt instrument is om de invloed van radiotherapie op de vascularisatie van bot te meten. De metingen van de BMD (Bone Mineral Density) en het ISQ (Implant Stability Quotient) ondersteunen de bevinding dat radiotherapie een negatief effect heeft op de osseoïntegratie van implantaten, maar deze parameters zijn minder geschikt om op voorhand te bepalen of het plaatsen van implantaten verantwoord is. LDF is hiervoor wel geschikt en is mogelijk het enige middel om de vascularisatie van kaakbot te meten. Hiervoor is het echter nodig om een validatie van instrument en meetmethode te gebruiken. Het beschreven onderzoek heeft de weg geëffend voor verder onderzoek op dit gebied. Hierbij zal het vooral gaan om het aanleggen van een "database" van LDF-metingen bij bestraalde en niet-bestraalde patiënten in verschillende gebieden van de onder- en de bovenkaak. Op deze

>>

>> manier kan een verband gelegd worden tussen objectief gemeten botvascularisatie bestralingsdosis in het implantaatgebied en de kans op succesvol implanteren. Als voldoende gegevens verzameld zijn, moet het uiteindelijk mogelijk zijn vast te stellen of het plaatsen van implantaten bij een bestraalde patiënt mogelijk en verantwoord is. De resultaten van dit onderzoek geven aanleiding tot twee overwegingen. Ten eerste is het aan te bevelen als radiotherapie gepland wordt, rekening te houden met de planning van de prothetische behandeling na de radiotherapie. Als het

behandelplan voorziet in het plaatsen van implantaten dan dient de radiotherapeut geïnformeerd te worden over de lokatie van de toekomstige implantaten teneinde de bestralingsdoses in deze gebieden zoveel mogelijk te beperken. De huidige IMRT techniek maakt een dergelijke dosisreductie in de meeste gevallen mogelijk. Een nauwe samenwerking tussen radiotherapeut en tandarts-maxillofaciaal prothetist is gewenst, ook om na de radiotherapie de bestralingsdata te kunnen betrekken bij het bepalen van de meest geschikte implantaatposities.

In de tweede plaats zou voorafgaand aan de plaatsing van de implantaten met behulp van LDF de mate van vascularisatie gemeten kunnen worden. Dat geeft niet alleen inzicht in de vascularisatie ter plaatse, maar levert uiteindelijk de informatie om de drempelwaarden te kunnen bepalen waaronder het plaatsen van implantaten moet worden afgeraden. Dit zal uiteindelijk kunnen leiden tot wetenschappelijk gefundeerde beslissingen met betrekking tot de zorg van patiënten met maligne tumoren in het hoofd-halsgebied.

Janine Oosterhof
Rijksuniversiteit Groningen
 29 september 2008

Promotores:

Prof.dr. H.C. van der Mei,
Prof.drB.F.A.M. van der Laan,
Prof.dr.ir. H.J. Busscher
 ISBN: 978-90-367-3509-4

Strategieën om biofilm vorming op stemprothesen te verminderen

Voor sommige patiënten met kanker van het strottenhoofd, is de enige optie een laryngectomie. Hierbij wordt het strottenhoofd met tumor verwijderd, waardoor deze patiënten niet meer kunnen praten. Spraakrevalidatie vindt plaats met behulp van een stemprothese, deze moet verwisseld worden als de klep disfunctioneert doordat er een laagje van bacteriën en gisten op gaat zitten, een biofilm. Het doel van dit proefschrift is: "Het vinden van (een) oplossing(en) om de biofilmvorming op stemprothesen te verminderen in vitro zodat de levensduur van de prothese in de patiënt langer wordt."

In een kunstkeel werd een biofilm op stemprothesen nagemaakt zodat verschillende middelen en coatingen getest kunnen worden. Lekkage door de stemprothese is onderzocht in een aangepast kunstkeelmodel; dit laat interessante verschillen zien tussen lekkage patronen van

verschillende stemprothesen. Een slijmoplossend medicijn: N-acetylcysteïne laat een vermindering van de biofilmvorming zien als ook een vermindering van de slijm die de biofilm bij elkaar houdt, waardoor dus ook de integriteit van de biofilm aangetast wordt. Tevens laat een coating van het antimicrobiële peptide LFampin 265-284, geabsorbeerd op de stemprothese, en een positief geladen quaternaire ammonium silaan coating, chemisch verbonden aan het siliconen rubber van de stemprothese, een significante vermindering van bacteriën en gisten in de biofilm zien. Het nadeel van deze manieren van biofilm vermindering is de therapietrouw die nodig is en/of de duurdere productiekosten van de stemprothese. Daarom is een gladdere stemprothese ontwikkeld die tevens een vermindering laat zien in biofilmvorming en gemakkelijk en goedkoop te produceren is.

Workshop-/Congres aankondigingen

2009

16-17 april

9th International Netherlands Institute
Head and Neck Symposium
Head and Neck Cancer in Adolescents
and Young Adults
www.hoofdhals.nki.nl

27-30 juni

The European Academy of
Otorhinolaryngology –
Head and Neck Surgery
Mannheim, Germany

8-11 juli

2nd World Congress of the International
Academy of Oral Oncology
Oral Oncology: Imagine the future
Toronto, Canada
Information:
j.a.langendijk@rt.umcg.nl

6-10 augustus

World Congress on Thyroid Cancer
Toronto
www.thyroid2009.ca

30 august - 3 september

10th biennial ESTRO
Maastricht

8-9 oktober

LUSTRUMCONGRES
25 jaar NWHHT
Utrecht
www.nwhht.nl



14-16 oktober

2nd European Head and Neck Course
Amsterdam
www.eurohnc.com
inlichtingen mw. V.C. Buijs
020-4443690

3-4 december

"Salivary Gland Tumorous and Other Non-
Squamous Tumours of the Head and Neck"
Royal Netherlands Academy of Arts and
Sciences (KNAW)
Het Trippenhuis Amsterdam
Contact: Ms. Vanessa C. Buijs
Tel: +31-20-444 3690
E-mail: kno@vumc.nl

2010

29 januari

PWHHT symposium

Jaarbeurs Utrecht
"Klaar met de behandeling, en dan ..."

15-19 juni

IFHNOS 4th World Congress
Seoul Korea
www.ifhnos2010.org

28 april - 2 mei

AHNS 2010 Annual Meeting
Bally's Las Vegas

1-5 november

The 51st ASTRO Annual Meeting
McCormick Place West
Chicago



Op zoek naar een betere pasvorm!

Atos Medical heeft meer dan 20 jaar ervaring in het leveren van oplossingen en producten voor tracheostoma patiënten. Graag presenteren wij ons FreeVent tracheostomie assortiment dat bestaat uit standaard of op maat gemaakte canules van polyurethaan of zilver, in combinatie met een uitgebreid aanbod van stoma-accessoires. Wij streven voortdurend naar de ontwikkeling van innovatieve producten die tracheostoma patiënten kunnen helpen in hun dagelijks leven.



Atos Medical BV
Postbus 574, 2700 AN Zoetermeer, The Netherlands
Tel: +31 (0)79 593 5000 • Fax: +31 (0)79 593 5009
info.nl@atosmedical.com • www.atosmedical.com

De producten en deskundigheid van Atos Medical worden ontwikkeld in nauwe samenwerking met toonaangevende instituten, artsen, onderzoekers, logopedisten en patiënten overal ter wereld. Al onze claims en opvattingen zijn gebaseerd op klinisch onderzoek. Atos Medical begon al in 1987 met onderzoek en ontwikkeling van de eerste Provox stemprothese. Sindsdien hebben we er alles aan gedaan om Provox te ontwikkelen tot het beste systeem op de markt voor stem- en longrevalidatie. We blijven aanzienlijk investeren in productontwikkeling en trainingprogramma's voor specialisten op het gebied van keel-, neus- en oorheelkunde (KNO). Ons doel staat vast: Atos Medical blijft toonaangevend op het gehele toepassingsgebied KNO.

ATOS
MEDICAL
Leading the way in ENT



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

© Atos Medical AB, MCO 306-ThNL, 200708
Provox Micron HME is a trademark owned by Atos Medical AB Sweden.
Atos Medical has patents in the US (5.314.470, 5.976.151) and in other countries, as well as patents pending