

Hoofd-Hals Journaal



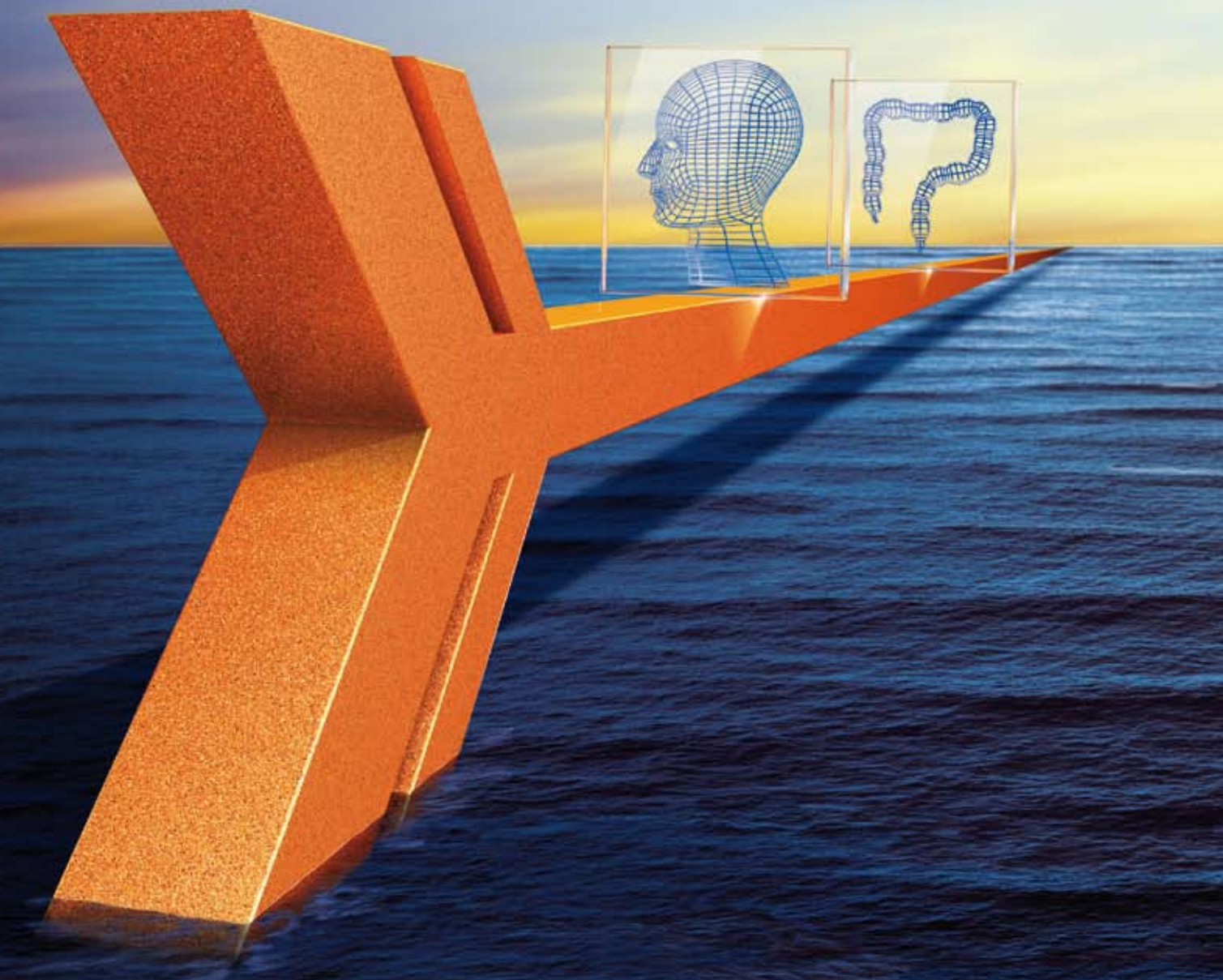
In dit nummer:

- Lustrumvergadering NWHHT ●
- In memoriam prof. Emile van Slooten ●
- TNM-classificatie ●
- Symposium PWHHT ●

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

Therapie op maat



Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

 **MERCK**
SERONO



Altruïsme

Hoewel de eerste vergaderingen van de NWHHT aanvankelijk vooral waren gewijd aan onderzoek, is er later een meer thematische aanpak van deze congressen ingesteld. Met de oprichting van de NWHHT Studie Groep door een select aantal gemotiveerde onderzoekers, vonden hun bijeenkomsten aanvankelijk plaats in kleine achterafzaaltjes van het organiserend instituut. Daarna ontstond het idee voortaan Hoofd- Halsdagen te organiseren, bestaande uit een bijeenkomst van de Studiegroep en op de daarop volgende dag de wetenschappelijke vergadering. Tijdens de meest recente Hoofd-Halsdagen in Utrecht 2009, kon voor de eerste keer worden opgemerkt dat het aantal bezoekers van de onderzoekdag groter was dan van de 'wetenschappelijke vergadering'. Dit geeft aan dat het doen van onderzoek een vitale en samenbindende factor is van de NWHHT, wat het bestaansrecht van laatstgenoemde ruimschoots rechtvaardigt.

Toch ligt een gevaar op de loer dat het succes van het doen van onderzoek in de multi-centrische situatie teniet kan doen. En dat gevaar schuilt in het onvoldoende includeren van patiënten in elkaars studies. In de eerste plaats zorgt de studiegroep er natuurlijk voor dat geen concurrerende studies worden geopend, waardoor instituten worden gedwongen een keuze te maken voor het ene of juist het andere onderzoek. Het spreekt vanzelf dat het maken van dergelijke keuzes vermoedelijk net zo vaak wordt ingegeven door emotionele als rationele motieven. Maar als we aannemen dat dit goed is overwogen zijn er andere redenen te bedenken waardoor zaken mis kunnen gaan. Het blijkt dat klinici gedachten kunnen hebben die contraproductief kunnen werken op het moment dat hij of zij zich in de spreekkamer situatie bevindt: 'Studies kosten veel extra tijd', 'dit onderzoek is slecht voor mijn patiënt', 'de arts-patiënt relatie wordt erdoor geschaad' tot 'het is beschamend toe te moeten geven dat wij het eigenlijk niet weten' [1]. En, toegegeven, de toestemmingsprocedure, het invullen en bijhouden van scoringslijsten, kwaliteit-van-leven vragenlijsten en kostendagboekjes kost inderdaad veel tijd, tijd die bovendien niet direct wordt teruggezien. En ja, het is inderdaad niet gemakkelijk om een patiënt en diens naasten, die net tevoren een groot vertrouwen in hun behandeling hebben uitgesproken of dat anderszins hebben doen blijken, te vertellen dat er twee of nog meer strategieën zijn, waarvan de uitkomst onzeker is en waarbij uiteindelijk door middel van loting en pas na lange tijd kan worden gezegd of er inderdaad een verschil was. Met de nadruk op was, want voor de betrokkene maakt dat immers niets meer uit. Willem Frederik Hermans beschreef ooit zijn afgrijzen toen hij na een ziekenhuisbezoek niet genezen maar 'gerandomiseerd' was. En dat afgrijzen betrof niet alleen het lelijke anglicisme van de terminologie.

Hier ligt een moeilijke taak voor de Studie Groep, maar het volbrengen daarvan is essentieel voor het succes op de lange termijn. De sleutel ligt erin dat de mens zich alleen voor de ander opoffert als hij weet dat de ander datzelfde ooit voor hem zal doen. 'Ik doe mee aan jouw studie maar ooit doe jij mee aan de mijne'.

Ludi Smeele

1. Rendell JM, Merritt RD, Geddes JR. Incentives and disincentives to participation by clinicians in randomised controlled trials. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2).

In memoriam

Lustrum vergadering
NWHHT

Uitreiking
erepenningen

Verandering
TNM-classificatie voor
hoofd-halstumoren

Symposium PWHHT

<i>Redactioneel</i>	3
<i>In Memoriam Emile van Slooten</i>	5
<i>Lustrumcongres 25 jaar NWHHT</i>	7
<i>Dankwoord</i>	9
<i>Samenvatting NWHHT-Studie</i>	11
<i>Verslag Huishoudelijke vergadering NWHHT</i>	18
<i>NWHHT Jaarverslag 2008</i>	21
<i>Veranderingen in de TNM-classificatie van hoofd-hals-tumoren</i>	22
<i>Rectificatie VIKC</i>	24
<i>Abstracts PWHHT</i>	31
<i>Abstracts Nederlandse Vereniging Mondziekten Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Hoofd-Hals-gebied</i>	30
<i>Abstracts Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Hoofd-Hals-gebied</i>	39
<i>Proefschrift Pontus K.E. Börjesson</i>	47
<i>Proefschrift Bernard M. Tijink</i>	48
<i>Congresaankondiging</i>	49
<i>Workshop- /Congresaankondigingen</i>	50

Frans Hilgers

In Memoriam Emile van Slooten, een persoonlijk afscheid

Velen van de lezers van het Hoofd-Hals Journaal zullen deze nagedachtenis en ook die in Elsevier van 12 december hebben gelezen en zo op de hoogte zijn van de chirurgische en academische verdiensten van Emile. Een mooi bewijs daarvoor is ook dat volgens goed ingewijde kringen tijdens een recente vergadering van de Koninklijke Academie van Wetenschappen uitvoerig is stil gestaan bij het overlijden van Prof. van Slooten, iets wat zeer uitzonderlijk is voor iemand die nooit lid is geweest van dit eerbiedwaardige gezelschap.

Maar wat heeft Prof. dr. Emile Abe van Slooten, gewoon Emile voor al zijn collega's en vrienden, meer specifiek betekend voor de hoofd-halsoncologie in Nederland?

Daarvoor neem ik u graag mee met mijn eigen geschiedenis in de hoofd-halsoncologie, die ruim twaalf jaar parallel liep met die van Emile, naast Wim Horree, mijn belangrijkste opleiders.

"Op maandag begin je in het Antoni, Hilgers, want dan moet je daar gaan zorgen voor de oncologie nu Horree ernstig ziek is en Snow vertrokken is naar de VU," zei Professor Jongkees op een vrijdagmiddag

begin april 1977. Nu kende ik het Antoni goed, omdat ik daar van 1972-1974 als assistent had gewerkt, in 1976 daar was gepromoveerd op een laboratoriumonderzoek en waar we vanuit het WG onze oncologiestage liepen. Desondanks was mijn ietwat verontruste antwoord: "Goed, professor, geen probleem om voor de poli en de afdeling te zorgen, maar u weet dat ik als 4de-jaars assistent in opleiding niet ook de uitgebreide hoofd-halsoperaties kan uitvoeren." "Maak je maar geen zorgen, Hilgers, dat leren ze je wel", was het antwoord van Jongkees. Met "ze" bedoelde hij de algemeen chirurgen van het Antoni onder aanvoering van Emile van Slooten, die in die tijd zelf ook nog veel hoofd-halschirurgie deden.

Alle snijdende specialisten in het NKI waren destijds in deeltijd werkzaam en hoewel de KNO-artsen het merendeel van de hoofd-halstumoren behandelden, hadden zij wat dat betreft nog geen 'exclusiviteit'. Van Slooten was degene die al in het begin van zijn carrière in het NKI de andere snijdende specialisten had gestimuleerd om meer en meer het 'mesheft' in eigen hand te nemen. Hij had als hoofd van de

"Op 21 november 2009 overleed op 92-jarige leeftijd prof. dr. Emile Abe van Slooten, emeritus hoogleraar Chirurgische Oncologie aan de Universiteit van Amsterdam en van 1953 tot 1984 werkzaam op de chirurgische afdeling van het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, waarvan het overgrote deel als hoofd". Zo begint het In Memoriam ter nagedachtenis aan een van de grootste chirurgisch oncologen in Nederland in het Nederlands Tijdschrift van Geneeskunde van 14 december 2009.



Op de foto ziet u Emile tussen Jan Roodenburg, destijds onze voorzitter, en Frans Hilgers.

chirurgie en opvolger van de alles-alleen-doener Wassink, zowel de KNO met als eerste Struben, als de gynaecologie met als eerste Sindram, de gelegenheid gegeven zich de specifieke kanten van de multidisciplinaire chirurgische oncologie eigen te maken. Daarbij werd hij van harte ondersteund door de grondlegger van de moderne radiotherapie in Nederland (en Europa), prof. Klaas Breur. Multidisciplinair was toen vaak nog 'orgaan-overstijgend' met de destijds vermaarde 'woensdagmiddag' sessies, waarbij een tiental patiënten gezien werden door alle aanwezige specialisten, ongeacht de aard van de aandoening. Daarna werden die patiënten plenair besproken door alle aanwezigen. Zo herinner ik me uit mijn assistententijd dat Horree waardevol commentaar gaf op een gynaecologisch probleem en dat Sindram ter zake doende suggesties deed over de aanpak van een hoofd-halsprobleem.

In die sfeer opgeleid te worden betekende dat multidisciplinair overleg je met de paplepel werd ingegoten en Van Slooten was daar de grondlegger van. Maar ook van het protocollair behandelen. Hij was de mede-initiatiefnemer van het 'Rode Boekje' waarin alle tumoren per stadium werden besproken qua diagnostiek en therapie. Alle in het 'Antoni' opgeleide collegae kregen daarvan een exemplaar dat ook zeer regelmatig, naar mijn herinnering vrijwel jaarlijks, werd geactualiseerd. Dat was in die tijd van typemachines met type-out correcties en stencilvellen een hele prestatie. Dus ook wat betreft het protocollair denken en werken in de oncologie heeft Van Slooten in Nederland de basis gelegd.

De eerste tijd, tot aan het behalen van mijn 'briefje' op 1 januari 1978, stond in het teken van mijn opleiding in de hoofd-hals chirurgie door Emile c.s.. Dat ging wat anders dan in het huidige "fellowship", want daar was geen tijd voor. Het principe was letterlijk "See one, do one, teach one". De volgende typische 'Emile-anekdote' wil ik u niet onthouden. Hij deed mij eenmaal een parotidectomie voor, assisteerde bij de volgende en zei toen dat ik nu 'los' was daarop, met als enige restrictie dat hij in huis wilde zijn

zodat ik hem erbij kon halen als ik er niet uitkwam. U begrijpt dat ik bij de eerste parotidectomien die volgden nogal eens moeite had vlot de nervus facialis te vinden en dat ik dan liet bellen naar Emile voor hulp. Zijn telefonische antwoord was onveranderlijk "Zeg tegen Frans dat hij nog niet diep genoeg zit"; hij had altijd gelijk. Maar het mag duidelijk zijn dat voor de rust van het gemoed het huidige opleidingsklimaat toch valt te verkiezen.

Mijn aanstelling als eerste "fulltimer" in de hoofd-halsoncologie in het NKI in 1978 was aanleiding voor een bespreking met Van Slooten en zijn collegae; daarbij deelde Emile mee dat vanaf dat moment de hoofd-hals chirurgische oncologie wat hem betreft het exclusieve werkterrein was van die collegae, die bereid waren fulltime zich daarmee bezig te houden. Dit was een visionaire beslissing die in chirurgisch Nederland destijds zeer slecht viel, maar die Emile c.s. en ook zijn latere opvolger Bin Kroon altijd met verve hebben verdedigd. Daarom kan Emile met recht worden beschouwd als de grondlegger van de hoofd-hals chirurgische oncologie in Nederland, zoals wij die nu kennen. Hij kreeg jaren later, toen hij al enige tijd met pensioen was, zeer terecht de erepenning van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) Emile was niet alleen een uitzonderlijk goede chirurg, zo een waarbij je dacht als

je hem zag opereren "Dat is gemakkelijk, dan kan ik zelf ook", (maar niet heus: hij was dubbelhandig en opereerde net zo gemakkelijk met rechts als met links), maar ook een echte patiëntendokter, een begaafd tekenaar (veel van onze statussen destijds waren ware beeldromans qua tumorbeschrijving) en na zijn pensionering een bijzonder beeldhouwer, waarvan u hier een voorbeeld ziet.

Wat ik ook altijd zeer bijzonder heb gevonden aan Emile is dat hij tot aan zijn dood geestelijk zo ongelooflijk helder is gebleven, met een ongelimiteerde belangstelling voor alles wat er ook maar aan medische en wetenschappelijke ontwikkelingen waren. Hij kwam nog zo vaak als mogelijk naar het jaarlijkse stafdiner en naar vele academische gebeurtenissen van enige importantie, zoals oraties, promoties en dies, ondanks zijn ernstige lichamelijke gebreken (invalidiserende M. Bechterew en maculadegeneratie), waar je hem nooit over hoorde klagen. Met zijn in Frankrijk eigenhandig gesneden zware knoestige houten wandelstaf verplaatste hij zich ondanks alles veelal zelfstandig in het centrum van Amsterdam en miste vrijwel nooit een gelegenheid om zijn oude collegae te ontmoeten. We hebben afscheid moeten nemen van een bijzonder mens, waar we gelukkig lang van hebben mogen genieten.



Beeldje uit hal NKI

Lustrumcongres 25 jaar NWHHT

Op 8 en 9 oktober 2009 werd het 25 jaar bestaan van de NWHHT gevierd met een congres in Utrecht. In de gastvrije Gertrudiskapel werd op donderdag 8 oktober het dagprogramma ingevuld door de Studie Groep, waarbij van de lopende studies verslag werd gedaan en nieuwe voorstellen werden ingebracht (zie elders in dit nummer). Na een afsluitende borrel werd het programma voortgezet in het Centraal Museum, waar na het buffet kon worden genoten van een optreden van Opera della Casa. Het trio, bestaande uit een pianiste en twee zangeressen verzorgde een muzikale en hilarische voorstelling 'op maat'. Voor sommigen

bleek zelfs een heuse rol in de voorstelling weggelegd die met meer en minder verve werd vervuld.

Tijdens het programma van de volgende dag zetten de centra hun beste beentje voor om te laten zien wat hun bijdrage was geweest aan de afgelopen 25 jaren en werden soms bescheiden, soms ambitieuze toekomstvisies uit de doeken gedaan. Aan de heren Hordijk, Van der Waal en Knecht werden door de Voorzitter de erepenningen uitgereikt als dank voor hun verdiensten voor de NWHHT. Al met al kan worden teruggezien op een geslaagde viering die als basis kan dienen voor de volgende 25 jaar.





Impressie van het lustrumcongres

*Prof(em).dr.G.J.Hordijk
Dr. P.P. Knegt
Prof.dr. I. van der Waal*

Dankwoord



Ik wil hen die mij hebben voorgedragen voor het toekennen van deze penning oprecht danken, ik beschouw het als een grote eer eigenaar van deze penning te zijn. Ik vind het ook fijn dat ik nu thuis mijn eigen penning heb. Ik kan hem nu neer zetten waar ik wil. De in de penning aangebrachte symboliek van de verschillende eenheden die onverbrekkelijk met elkaar verbonden zijn met de in elkaar grijpende "puzzel stukjes" is nog eens verduidelijkt gedurende dit lustrum symposium. Of je ondergrondvelden nu ziet als de verschillende participerende vakdisciplines of als de acht werkgroepen, de symboliek

is dat met behoud van de eigen identiteit maar met het onverbrekkelijk aan elkaar verbonden zijn, door samenwerking de NWHHT heeft kunnen uitgroeien tot wat het nu is: het platform voor onderzoek en zorg in de hoofd-hals oncologie. Ik dank het bestuur voor de toekenning van deze penning, dank.

Prof(em).dr.G.J.Hordijk



Dankwoord



In 1994, bij het 10-jarig bestaan van de NWHHT, heeft het bestuur de beeldend kunstenaar Ger Hordijk-de Vos gevraagd een penning te vervaardigen ter ere van diegenen die zich verdienstelijk hebben gemaakt op het gebied van de hoofd-hals oncologie in Nederland



Het lijkt wel of je naarmate je ouder wordt meer behoefte hebt aan erkenning, het is nog maar een vaag gevoel, maar toch zoiets van "toe nou jongens, nu kan het nog". En zie, vandaag ontvang ik van jullie de eer van de NWHHT penning.

Wat ben ik blij en ook trots dat wij, Maarten de Boer, Paul Schouwenburg en ik, 25

jaar geleden de moeite hebben genomen deze club, de NWHHT, op te richten. En wat waren wij blij dat na een paar jaar bleek dat die club levensvatbaar was. Stel je voor dat we dat toen niet hadden gedaan. Dan was er natuurlijk wel iets anders gebeurd, maar we hadden toch het risico gelopen dat we waren blijven hangen in een simpele monolietencultuur of dat iedereen maar zo'n beetje hoofd-hals oncologie zou hebben gedaan, iets wat in de landen om ons heen heel lang het geval is geweest. God zij dank is dat niet gebeurd en de NWHHT is uitgegroeid tot, zoals René Leemans schrijft "dé gesprekspartner voor iedereen die iets met hoofd-halstumoren te maken heeft, een werkgroep met gezag en invloed". Ik accepteer deze erepenning dan ook

met een gevoel van diepe dankbaarheid en een gevoel van grote trots. Ik beschouw deze penning als een hommage aan alle mensen met wie deze enorme hoeveelheid werk deze 25 jaar is verricht. Dank voor al deze inspanningen en in het bijzonder, dank aan jou Ria van Heerden. Dank u, Bestuur, dank u, alle leden van de NWHHT, voor deze eervolle onderscheiding. Tenslotte toch nog een woord van kritiek,

een advies. Waar de Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren een voorbeeldfunctie heeft verworven, zou ik de leden willen vragen, en laat ik het maar rechtstreeks zeggen, zonder omhaal van woorden, Stop dat krampachtige gewichtiger maken door het gebruik van al die anglicismen, laten we "stakeholder" weer "belanghebbende" noemen en "task-force" een "stuurgroep" en "committe-

ment" gewoon "toewijding", maar laten we vooral beginnen met "neckdissectie" weer een halsklierdissectie te noemen. Skippen dus die dikdoenerij, dat is de issue.

Nogmaals dank voor de grote eer. Ik wens de NWHHT een stralende toekomst.

Dr. P.P. Knecht

Dankwoord



Uiteraard wil ik het Bestuur van de Nederlandse Werkgroep voor Hoofd Hals Tumoren (NWHHT) van harte bedanken voor de toekenning van de Erepennin- g. Al in de beginjaren zeventig heb ik de aan- loop naar het ontstaan van de NWHHT van nabij meegemaakt bij het bewerken van mijn proefschrift. Daarbij heb ik het patiëntenmateriaal van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis mogen gebrui- ken op voorspraak van prof. dr. E. A. van Slooten, chirurg, en prof.dr. G.B. Snow, keel-neus- en oorarts. Het was destijds ook de bedoeling, dat ik het materiaal van de Daniël den Hoed Kliniek in Rot- terdam bij het onderzoek zou betrekken, maar dat is er om verschillende redenen

niet van gekomen. In ieder geval was reeds toen sprake van uitstekende samen- werking tussen vertegenwoordigers van verschillende specialismen en daarnaast ook tussen verschillende ziekenhuizen.

Vermoedelijk behoort de patiëntenzorg op het gebied van hoofd-halstumoren tot de beste van de wereld, met name wanneer daarbij ook de reconstruc- tieve en tandheelkundige rehabilitatie in ogenschouw wordt genomen. Een dergelijk hoog niveau van zorg berust natuurlijk deels op de wijze waarop de gezondheidszorg in Nederland is inge- richt, maar zeker ook op de aanwezigheid van de NWHHT die zich altijd sterk heeft gemaakt voor het optimaliseren van de patiëntenzorg in de vorm van de cen- trumgedachte.

De NWHHT heeft de afgelopen 25 jaar een belangrijke katalyserende functie ver- vuld in het wetenschappelijk onderzoek. Door bundeling van de krachten neemt het Nederlandse onderzoek op het gebied van hoofd-halstumoren in Europees en ook in wijder nationaal verband een

belangrijke plaats in. Tenslotte blijft de aanwezigheid van de NWHHT, opnieuw als katalysator, belangrijk te zijn bij de oncologische vervolgoopleidingen binnen het specialisme van de keel-, neus- en oorheelkunde alsmede de mondziek- ten, kaak- en aangezichtschirurgie. De NWHHT-visities die voor iedere opge- leidene worden uitgevoerd, dragen in belangrijke mate bij aan de kwaliteit van deze vervolgoopleidingen.

Van deze gelegenheid maak ik gebruik opnieuw mijn waardering uit te spreken voor de werkzaamheden van mevrouw M.S.C. van Heerden. Het is al weer lang geleden, dat ik vanuit mijn eigen be- stuursfunctie nauw met haar heb mogen samenwerken. Reeds toen bleek mij hoe waardevol haar inbreng in het bestuur van de NWHHT altijd al was geweest en ik vind het bijzonder om te constateren, dat dat tot op de dag van vandaag nog steeds het geval is.

Prof.dr. I. van der Waal

Robert Takes

Samenvatting NWHHT-Studie Groep bijeenkomst

8 oktober 2009 in Utrecht

Naam	Instelling	Specialisme
Robert Takes (vz)	UMC St Radboud Nijmegen	KNO
Remco de Bree	VUMC Amsterdam	KNO
Michiel van den Brekel	NKI-AVL Amsterdam	KNO
Martin Lacko	UMCM Maastricht	KNO
Marc Mureau	Erasmus MC Rotterdam	Plastische Chirurgie
Jeroen Jansen	LUMC Leiden	KNO
Max Witjes	UMCG Groningen	MKA
Pierre Hupperetz	UMCM Maastricht	Med Oncologie
Carla van Herpen	UMC St Radboud Nijmegen	Med Oncologie
Chris Terhaard	UMCU Utrecht	Radiotherapie

Tabel 1: Huidige samenstelling Stuurgroep

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 voor het voorspellen van lymfkliermetastasen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte en orofarynx dat eerder geïdentificeerd is in Utrecht.

Setting

De studie wordt gesubsidieerd door het KWF (KWF KUN 2006-3675). Alle NWHHT-centra participeren in deze studie. Vanuit een aantal centra zullen parallelstudies 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, zijn geïnccludeerd. De patiënten mogen niet zijn voorbehandeld en de halsklierstatus dient te zijn bepaald door (1) halsklierdissectie (2) in geval van een wait-and-see

beleid bij een klinisch negatieve hals door follow up van tenminste 2 jaar 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 225 patiënten. De hybridisaties zijn recent verricht en de voorlopige data laten een voorspellend vermogen voor metastasering zien die vergelijkbaar is met de initiële Utrechtse studie. Er zal verder analyse van het materiaal plaatsvinden. In principe zouden de resultaten de basis kunnen zijn voor een prospectieve (klinische) studie betreffende de klinische N0 hals.

NWHHT 2007-02: 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 larynxcarcinomen.

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het AVL-NKI en wordt gesubsidieerd door het KWF

Op donderdag 8 oktober 2009 vond de NWHHT-Studie Groep (NWHHT-SG) bijeenkomst plaats in de fraaie ambiance van de Gertrudiskapel in Utrecht. De bijeenkomst werd uitstekend bezocht en mede hierdoor kon levendig gediscussieerd worden. Er is, sinds de formele oprichting van de studiegroep in 2007, een toename in aantal en diversiteit van studies en studievoorstellen te zien. De studies betreffen zowel meer fundamenteel en translationeel getint onderzoek, als meer klinisch georiënteerd onderzoek, zowel diagnostisch als therapeutisch onderzoek en zaken met een medisch oncologische, radiotherapeutische en chirurgische achtergrond. De NWHHT blijkt een uniek platform voor gezamenlijk onderzoek. Hieronder een overzicht van de in oktober besproken studies en studievoorstellen.

(KWF NKI 2007-3941). Van de NWHHT-centra doen naast het AVL-NKI, het UMC St Radboud, LUMC, UMCG en UMCM mee aan deze studie.

Studiedesign

Gematchte serie van patiënten met T1-2 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 T1-2, behandeld met alleen radiotherapie en waarvan vriesmateriaal aanwezig.

Stand van zaken

In totaal zijn 52 T1-2 larynxcarcinomen geïncludeerd. Genensets voor hypoxie, proliferatie en intrinsieke radiosensitiviteit correleerden niet significant met uitkomst. De expressie van CD44 deed dit wel. De resultaten zijn bevestigd met immunohistochemie op 76 gevallen.

NWHHT 2000-01: ARCON-studie en VAMP-studie (Hans Kaanders, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

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

Studie-design

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

Setting

De studie is geïnitieerd vanuit het UMC 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 en de resultaten zullen in de loop van 2010 bekend worden.

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

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).

Studie design

Het betreft een gerandomiseerde fase III studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen post-operatieve radiotherapie en geacceleerde radiotherapie bij patiënten met een hoog risico voor locoregionaal recidief.

Inclusie

Belangrijkste inclusiecriteria: (1) plaveiselcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx (2) primaire curatieve chirurgie (3) hoog risico voor een locoregionaal recidief, zoals in geval van lymfkliermetastase(n) met kapseldoor-

braak en/of positieve snijvlakken (<1 mm).

Stand van zaken

Voor de studie waren 350 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden. In verband met lage inclusie is de studie voortijdig gesloten en er heeft een eerste analyse plaatsgevonden van de beschikbare data.

De inclusie was n=73 (exp) en n=74 (controle). Er werd meer mucositis gezien in de experimentele arm. In het bijwerkingenprofiel waren verder geen waarneembare verschillen. De locale controle was in beide groepen ~ 78%. Er waren geen significante verschillen in DFS en OS. Voorlopige conclusie: Geacceleerde radiotherapie in de postoperatieve setting leidt niet tot een significante verbetering van de locoregionale tumorcontrole en/of overleving.

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

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 intermediair risico op een locoregionaal recidief.

Studie design

Het betreft een gerandomiseerde fase III studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen post-operatieve radiotherapie en geacceleerde radiotherapie bij patiënten met een intermediair risico voor 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 waren 400 patiënten nodig om de vraagstelling te beantwoorden. De inclusie is echter helaas te ver achter gebleven bij de verwachtingen. De studie is gesloten en er heeft analyse plaatsgevonden van de beschikbare data.

Vanaf juni 2006 werden in deze studie 41 patiënten geïncludeerd, 21 in de conventionele en 20 in de geaccelereerde arm. De verdeling naar arm was goed verdeeld naar instituut, naar leeftijd, naar man-vrouw verhouding en naar performancestatus. Er was een gelijke verdeling naar T-status, N-status, perineurale groei en krappe marge. De acute toxiciteit werd bij 38 patiënten gescoord. Deze was voor beide armen gelijk.

Follow-up bedraagt gemiddeld 20 maanden (2-32 maanden). In de conventionele arm zijn 2 recidieven gezien van de 18. In de geaccelereerde arm 0 van de 20. In de conventionele arm zijn 3 patiënten overleden (waarvan 1 intercurrent), in de geaccelereerde arm 0.

De kwaliteit van leven formulieren zijn ingevuld bij 33 van de 41 patiënten "at base-line" en bij 22 van de 41 patiënten in de follow-up. Hiervan heeft nog geen evaluatie plaatsgevonden.

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

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).

Studie design

Er wordt gerandomiseerd voor een conventionele diagnostische strategie of een op FDG-PET gebaseerde diagnostische strategie, met stratificatie voor roken, T-stadium en ziekenhuis. Patiënten in de

conventionele arm ondergaan een directe laryngoscopie onder narcose, patiënten in de FDG-PET arm ondergaan alleen directe laryngoscopie onder narcose indien de PET positief of dubieus is voor een lokaal recidief. Patiënten met een negatieve PET worden poliklinisch vervolgd.

Setting

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

Inclusie

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

Stand van zaken

Tussen februari 2005 en februari 2009 zijn 150 patiënten geïncludeerd in 9 ziekenhuizen (19 maanden uitloop). Voor de eerste analyses wordt een follow-up periode van 6 maanden aangehouden. In een voorlopige analyse bleken er geen significante verschillen in geslacht, locatie primaire tumor, T-stadium, N-stadium, ARCON en chemotherapie tussen de twee diagnostische studie-armen te bestaan. Wel werd er een significant verschil in leeftijd tussen beide groepen gevonden, met een mediane leeftijd van 59,5 jaar in de conventionele groep en 64 jaar in de PET groep ($p=0,0113$). Hiervoor zal in verdere analyses gecorrigeerd moeten worden. Inmiddels is de database compleet en worden de definitieve statistische analyses verricht.

NWHHT 2007-01 Sentinel Node biopsy (SNB) and UltraSound guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) in the detection of occult lymph node metastases of early oral and oropharyngeal cancer (SNUS) (Géke Flach, VUMC, Amsterdam)

Doel van de studie

Evaluatie en vergelijking van diagnostische strategieën, gebaseerd op de schild-

wachtklierprocedure en/of echogelegeide 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

Dit onderzoek betreft een door ZonMw gesubsidieerde prospectieve observationele multicenter studie, gecoördineerd door het VUmc. De 4 deelnemende hoofd-halsschirurgische centra zijn: VUmc, AVL-NKI, UMCU en UMCG.

Studiedesign

Het onderzoek betreft een prospectieve observatiestudie. Alle patiënten ondergaan beide diagnostische onderzoeken: echogelegeide 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. De accuraatheid van de diagnostiek zal worden geanalyseerd met een referentiestandaard van 6 maanden follow-up. Bij inclusie, na de operatie(s) en na 6 maanden follow-up zullen patiënten kwaliteit van leven vragenformulieren (QLQ-C30, QLQ-H&N35, HADS, EQ-5D) invullen. Er zal een kosteneffectiviteitanalyse worden uitgevoerd op basis van verschillende modelmatige diagnostische strategieën: a) schildwachtklierprocedure, b) echogelegeide cytologische punctie, c) beide diagnostische onderzoeken, d) electieve halsklierdissectie.

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 (6) Leeftijd 18-80 jaar.

Stand van zaken

Het doel is om 60 patiënten te includeren.

De inclusie is gestart op 1-1-2008 en zal 1-1-2010 stoppen. Met nog 2 maanden te gaan, zijn nu 46 patiënten geïncludeerd.

NWHT 2008-03 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 de 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-Oorheelkunde van 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 tabel 2 Studiedesign.

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 (4) een antegrade shuntprotheseplaatsing kunnen ondergaan.

Stand van zaken

De inclusie is volbracht. Echter bij uitval van patiënten door niet studiegerelateerde oorzaken zullen er vervangende patiënten moeten worden geïncludeerd. Er kan nog geen vergelijking worden gemaakt tussen de gemiddelde levensduur van de GULR en Provox®2 shuntprothesen. De random effect models zijn inmiddels gemaakt maar brengen nog geen eenduidige uitkomsten. De verdeling van de hoeveelheid afgeronde intervallen is ongelijk omdat er meer Provox®2 intervallen zijn afgerond. Meer gegevens zijn nodig voordat de voorlopige resultaten kunnen worden beschreven.

NWHT 2008-01 A randomised study of docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) as neoadjuvant chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CRT) with conventional radiotherapy (RT) versus concomitant CRT with accelerated RT in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer (HNSCC) in good condition (CONDOR studie) (Carla van Herpen, Jan-Paul de Boer, Hans Kaanders, Coen Rasch, UMC St Radboud, Nijmegen en AVL-NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Het betreft een gerandomiseerde fase II studie waarin de haalbaarheid wordt onderzocht van inductie TPF gevolgd door chemoradiatie versus inductie TPF gevolgd

door chemoradiatie met geaccelereerde radiotherapie voor locally advanced hoofd-halscarcinomen. Secundaire doelen zijn: toxiciteit, kwaliteit van leven, tumor respons (CR, PR, SD), ziektevrije en overall overleving

Setting

De multicenterstudie is geïnitieerd vanuit het UMC St Radboud en het AVL-NKI en wordt gesubsidieerd door Sanofi-Aventis en CKTO.

Studiedesign

Gerandomiseerde fase II studie waarbij beide armen starten met inductie chemotherapie bestaande uit TPF (Docetaxel 75 mg/m² iv op dag 1, Cisplatin 75 mg/m² iv op dag 1, 5-FU 750 mg/m²/dag) op dag 1-5. Deze cyclus wordt herhaald iedere 21 dagen met een maximum van 4 cycli.

In geval van PD of SD (na 2 cycli) zal concomitante chemoradiotherapie worden gestart waarbij gerandomiseerd wordt tussen conventionele radiotherapie met Cisplatinum 100 mg/m² iv. op dag 1, 22 en 43 en geaccelereerde radiotherapie met Cisplatinum 40 mg/m² iv per week met een maximum van 6 cycli

Inclusie

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

Stand van zaken

De studie is geopend in December 2008. Deelnemende centra zijn nu UMC St Rad-

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 2: Studiedesign

boud, AVL-NKI. De studie is ingediend bij de METC van het UMCU. Het LUMC heeft ook belangstelling. Er zijn inmiddels 24 patiënten geïncludeerd. Na 35 gerandomiseerde patiënten zal een tussentijdse analyse van de toxiciteit gedaan worden. Verwacht wordt dat dit in februari 2010 zal gaan plaats vinden.

NWHHT 2009-02 Docetaxel versus Docetaxel and Lapatinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (TyvTax studie) (Jan-Paul de Boer, AVL-NKI, Amsterdam en Carla van Herpen, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Het doel van de studie is het selecteren van de behandeling met de hoogste kans op klinisch voordeel (CR, PR of stabiele ziekte) bij patiënten met recidief hoofd-halscarcinoom die geen lokale therapie kunnen ondergaan of op afstand gemetastaseerd zijn. Dit voor selectie voor een fase III vervolgstudie. Secundaire doelen zijn o.m. het vergelijken van 2 de behandelingen m.b.t. progressievrije en overall survival en complete en partiële respons en daarnaast het bepalen van verschillen in toxiciteit en de kwaliteit van leven van de 2 behandelingen.

Setting

De studie wordt geïnitieerd vanuit het AVL-NKI en UMC St Radboud

Studiedesign

Het betreft een open, gerandomiseerde multicenter fase II studie
In totaal zullen 74 patiënten worden geïncludeerd: 37 patiënten per arm (duur: 36 maanden)
Patiënten zullen worden gerandomiseerd tussen 2 studiearmen te weten Docetaxel in een dosis van 75 mg/m² iedere 3 weken tot progressie en Docetaxel in een dosis van 75 mg/m² iedere 3 weken met Lapatinib 1250 mg op dag 1 en iedere dag daarna tot progressie

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 (7) voldoende nier-, lever- en beenmergfunctie

Stand van zaken

De studie is in het voorjaar van dit jaar van start gegaan. Er zijn sindsdien 12 patiënten geïncludeerd.

Eerder voorgestelde studies

NWHHT 2009-01 Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible (Francois Dieleman, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Doel van het onderzoek is te onderzoeken wat de effectiviteit is van hyperbare zuurstof therapie in de behandeling van osteoradionecrose van de mandibula.

Setting

De studie wordt vanuit het UMC St Radboud gecoördineerd en alle NWHHT centra participeren.

Studiedesign

Gerandomiseerde interventiestudie waarbij patiënten ofwel maximaal conservatieve behandeling ondergaan (incl. chirurgie) dan wel hyperbare zuurstofbehandeling en maximaal conservatieve behandeling (incl. chirurgie). Primaire 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. biopt (4)

osteoradionecrose volgens nader omschreven definities
In ieder arm zijn 66 patiënten nodig.
Geschatte inclusietijd 3-4 jaar.

Stand van zaken

Het protocol is recent goedgekeurd door de CMO en de studie is geopend.

NWHHT 2009-02 Photo Dynamic Therapy with temoporfin for the treatment of advanced incurable head and neck cancers, for whom prior conventional treatments have failed (Bing Tan AVL-NKI, Amsterdam)

Doel van de studie

Primaire doel van de studie is de kosten-effectiviteit te onderzoeken van Temoporfin-PDT voor gevorderd hoofd-halscarcinoom waarbij eerdere conventionele behandeling heeft gefaald en welke als incurabel worden geacht met conventionele behandelmethoden. Een secundair doel is de kwaliteit van leven en de klinische respons te evalueren van bovengenoemde groep.

Studiedesign

Het betreft een multicenter, prospectieve, niet-gerandomiseerde, open-label, kosten-effectiviteitsstudie uit te voeren in de NWHHT centra in Nederland.

Inclusie

Patiënten met een gevorderd hoofd-halscarcinoom waarbij eerdere conventionele behandeling heeft gefaald en die als incurabel worden beschouwd met conventionele behandelmethoden

Accelerated radiotherapy with or without cetuximab for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck not fit for chemoradiotherapy (Hans Kaanders, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Het betreft een gerandomiseerde fase II studie om de haalbaarheid van de toevoeging van Cetuximab aan een schema van geaccelereerde radiotherapie versus geaccelereerde radiotherapie alleen bij patiënten met een gevorderd hoofd-halscarcinoom die niet fit genoeg zijn voor

chemoradiotherapie te onderzoeken. Een tweede doel zal zijn om de effectiviteit en lange termijn uitkomsten te bepalen van geaccelereerde radiotherapie met Cetuximab versus geaccelereerde radiotherapie alleen.

Studiedesign

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

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 duur van de studie zal 2,5 jaar zijn en 7 jaar voor het tweede doel van de studie. In totaal zullen 100 patiënten worden geïncludeerd: 50 patiënten per arm

Stand van zaken

Het studievoorstel is naar alle NWHHT werkgroepen gestuurd met de vraag of deze willen participeren. Er is een positief antwoord gekomen naast het UMC St Radboud van het VUMC en UMC Maastricht, een negatief antwoord van het AvL en UMC Groningen en nog geen antwoord van UMC Utrecht, LUMC en Erasmus MC Rotterdam.

Nieuwe voorstellen

Diagnostiek van metastasen op afstand bij patiënten met een hoofd-halstumor met FDG-PET/CT en MRI van het gehele lichaam (Remco de Bree en Indra Pieters, VUmc, Amsterdam)

Doel van de studie

Het bestuderen van de waarde van MRI van het gehele lichaam bij screening op afstandsmetastasen van hoofd-halskankerpatiënten met hoog risico factoren.

Studiedesign

Dit is een prospectieve, observationele

multicenter studie waarbij alle patiënten zowel een FDG-PET/CT als een MRI scan van het gehele lichaam ondergaan. Primaire eindpunten zijn het aantal klinisch relevante bevindingen (detectie van afstandsmetastasen) met MRI en/of PET/CT en de diagnostische accuraatheid van MRI, PET/CT en de combinatie van MRI en PET/CT. Secondaire eindpunten zijn interobserver overeenkomst van MRI en PET/CT, kwaliteit van leven, patiëntenperspectief en kosten.

Inclusie

Zestig patiënten met een histopathologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, die kandidaat zijn voor een uitgebreide behandeling met curatieve intentie (chirurgie en/of radiotherapie met/zonder chemotherapie) met hoog risicofactoren voor het hebben van afstandsmetastasen (3 of meer lymfekliermetastasen, bilaterale lymfekliermetastasen, lymfekliermetastasen van 6 cm of groter, laag jugulaire lymfekliermetastasen, locoregionaal recidief of tweede primaire tumoren), zoals bevonden bij palpatie, CT, MRI, en of echogeleide cytologische puncties.

Het OncoKompas, een web-based kennis- en beslissingondersteunend systeem om de nazorg van patiënten met hoofd-halskanker te faciliteren en innoveren (Irma Verdonck – de Leeuw, VUmc, Amsterdam)

Doel van de studie

Ontwikkeling en kosteneffectiviteit van een web-based dynamisch kennis en beslissingondersteunend systeem om de nazorg voor patiënten met hoofd-halskanker te faciliteren en innoveren

Studiedesign

In fase 1 wordt het OncoKompas ontwikkeld waarbij gebruikt wordt gemaakt van een reeds ontwikkeld generiek model. Het OncoKompas zal vragenlijsten naar kwaliteit van leven, psychisch functioneren en lifestyle bevatten, waarmee automatisch en in real-time een gezondheidsprofiel kan worden opgesteld. Met behulp van een onderliggend algoritme zullen op basis van dit individuele gezondheidsprofiel automatisch adviezen worden gegeven

bijvoorbeeld betreffende lifestyle. Daarnaast faciliteert het gezondheidsprofiel in het OncoKompas de communicatie tussen zorgverlener en patiënt en kan daarmee de indicatiestelling en de zorg op maat verbeteren.

In fase 2 zal een prospectieve gerandomiseerde trial worden uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van het OncoKompas als hulpmiddel bij de nazorg voor patiënten met hoofd-halskanker. Hiervoor zal de helft van de deelnemende NWHHT-centra het OncoKompas implementeren en in gebruik nemen in de dagelijkse praktijk, en de andere helft zal de gebruikelijke zorg geven. In alle centra zullen verpleegkundigen de nazorg coördineren. De kosteneffectiviteitsstudie betreft dus nazorg met of zonder het OncoKompas. Nazorgmogelijkheden betreffen de gebruikelijke psychosociale en paramedische zorg. Er worden drie zelfhulpprogramma's die bewezen effectief zijn in de algehele bevolking, beschikbaar gemaakt voor alle centra: AllesOnderControle.nu/Hoofdzaaken (angst/depressie), minderdrinken.nl (ism Trimbos Instituut), en destopsite.nl (ism Stivoro). Zelfhulpprogramma's sluiten goed aan bij "stepped care en disease management". Primaire uitkomstmaten zijn verwijzingspercentage en een economische evaluatie (o.a. aantal verwijzingen, tijdsduur consult, gebruik van zelfhulpprogramma's, TIC-P en PRODISQ Modules). Secondaire uitkomstmaten betreffen "patient reported outcomes" (o.a. EORTC QLQ-C30 en QLQ-H&N35, EORTC PATSAT, HADS, Lastmeter en lifestyle (roken, drinken). Het OncoKompas wordt aanvankelijk ter beschikking gesteld aan één helft van de deelnemende NWHHT-centra. Na de afronding van de inclusie van patiënten zal het OncoKompas ook beschikbaar komen voor de andere centra. In de subsidieaanvraag is ook budget gevraagd voor verpleegkundigen om tijdens het project de nazorg lokaal te coördineren, zoals ook in Het Nationaal Programma Kankerbestrijding en door de Gezondheidsraad wordt geadviseerd.

Predictieve waarde van diffusie MRI vóór en (vroeg) tijdens radiotherapie van hoofd-hals plaveiselcelcarcinoomen (Jonas Castelijns en Remco de Bree, VUmc, Amsterdam)

Doel van de studie

Evaluatie van predictieve waarde voor vroege detectie van behandelingsrespons van volumetrische en diffusie MRI vóór en vroeg tijdens de radiotherapie bij patiënten met hoofd-halscarcinomen.

Studiedesign

Dit is een prospectieve niet-gerandomiseerde multicenter studie van 60 opeenvolgende patiënten en een model-studie naar kosten-effectiviteit. Primair eindpunt is de diagnostische nauwkeurigheid van DW-MRI. Secundaire eindpunten zijn volumetrische criteria en diffusie-waarden (ADC-waarden) en kosten.

Inclusie

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerd hoofd-halscarcinoom die kandidaat zijn voor radiotherapie al of niet met chemotherapie. 60 patiënten met hoofd-halscarcinomen ondergaan MRI en DW-MRI vóór en 1 en 2 weken na de start van radiotherapie.

Standardized early detection of primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma (NPC) using (anti-)Epstein-Barr Virus (EBV) based tumor markers (Bing Tan, AvL, Amsterdam)

Doel van de studie

Diagnostiseren van het NPC en het opsporen van persisterende tumor na behandeling en recidief NPC tumoren tijdens de follow-up met gebruik van nieuwe diagnostische testen bij alle NPC patiënten in Nederland. Deze testen zijn weinig invasief en berusten op detectie van specifieke antigenen tegen het Epstein-Barr Virus, zowel in een nasofarynx brush (als toekomstig alternatief voor een biopsie) als in het bloed en serum

Studiedesign

Longitudinaal

Inclusie

Alle nieuwe patiënten met en onder behandeling voor NPC, ongeacht de primaire behandeling, zonder afstand metastasen bij diagnose en zonder maligniteit in de voorgeschiedenis.

Kosteneffectiviteit van profylactische behandeling met antibiotica tijdens concomitante chemo-radiotherapie bij patiënten met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom ter voorkoming van aspiratiepneumonie (Carla van Herpen, UMC St Radboud, Nijmegen)

Doel van de studie

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van het geven van profylactische antibiotica tijdens concomitante chemoradiotherapie (CRT) in patiënten met lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom

Studiedesign

Een gerandomiseerde fase II studie, waarin gerandomiseerd wordt tussen het profylactisch geven van antibiotica en de standaard zorg

Inclusie

Patiënten met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom, die behandeld worden met concomitante chemoradiotherapie. Er zijn 92 patiënten nodig voor deze studie.

Subsidie:

Deze studie is ingediend als projectidee bij ZonMw als VEMI (vroege evaluatie van medische innovatie). Indien er toestemming (begin december 2010) komt om het uit te werken als subsidieaanvraag, zal deze ingediend worden in februari 2010. Eventuele goedkeuring is dan te verwachten in juli 2010.

Randomized Phase III trial on post-operative chemoradiation in combination with EGFR-antibody versus postoperative chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) with high risk of locoregional recurrence (Hans Langendijk, UMCG, Groningen)

Doel van de studie

De waarde van toevoeging van panitumumab (EGFR-inhibitor) bij postoperative chemoradiatie. In H&N carcinomen is er frequent een over-expressie van EGFR en dit is geassocieerd met een lagere survival. Bij primaire behandeling met RTX werd met toevoeging van cetuximab een verbeterde

locale controle zien en overall survival bij stadium III-IV pcc. Ondanks de toegevoegde waarde van concomitante chemoradiatie bij postoperatieve RTX blijft de prognose van hoog risico patiënten matig tot slecht. Het doel van de studie is om te onderzoeken of toevoeging van een EGFR inhibitor bij post-operatieve concomitante chemoradiatie een verbetering van overall survival laat zien.

Studiedesign

Phase III twee armige studie: postoperatieve chemoradiatie +/- panitumumab. Eindpunt is disease-free survival

Inclusie

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.
Locatie: mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx
Primaire chirurgie met curatieve opzet
Hoog risico factoren: positief chirurgisch sneevlak en/of lymfekliermetastase met extranodale groei.
Er zijn 800 patiënten nodig

Aanwezige bestuursleden:

Ch.R. Leemans (voorzitter), A.P.M. Langeveld, H.A.M. Marres, 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 9 oktober 2009 te Utrecht

1. Opening

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

2. Verslag van de huishoudelijke vergadering 2008

Het verslag wordt zonder op- of aanmerkingen geaccordeerd.

3. Mededelingen

• Bestuurswisseling

In het Algemeen Bestuur werd de heer Van der Laan opgevolgd door dr. J.G.A.M. de Visscher, kaakchirurg MCL, en de heer Langendijk werd in augustus opgevolgd door dr. F.R. Burlage, radiotherapeut UMCG. De heer Kremer werd in augustus opgevolgd door dr. K.W. Kross, eveneens KNO-arts MUMC. In het Dagelijks Bestuur werd de heer Langendijk opgevolgd door dr. A.P.M. Langeveld, KNO-arts LUMC.

• Structureel overleg met de patiëntenverenigingen

In 2008 werden de gesprekken met de patiëntenverenigingen voortgezet. Zij zijn onze belangrijkste belanghebbenden en hebben onlangs een brochure uitgebracht: 'Goede zorg voor mensen met kanker in het hoofd-halsgebied: kwaliteitscriteria gezien vanuit de patiënt.' Er bestaat een goede samenwerking en de kwaliteitstrajecten lopen parallel; vooralsnog uniek in Nederland. j

4. Jaarverslag 2008

De heer Terhaard licht de verdere onderwerpen uit het jaarverslag 2008 toe.

Richtlijnen

De herziene richtlijn larynxcarcinoom werd begin 2008 in Nijmegen gepresenteerd en geaccordeerd.

Symposia

In november 2008 vond in Amsterdam de wetenschappelijke vergadering van NWHHT plaats met als thema 'Complicaties'.

2e visitatieronde

In 2008 werd de eindrapportage goedgekeurd over de 2e visitatieronde van alle acht bij de NWHHT aangesloten multidisciplinaire hoofdhalswerkgroepen.

Opleidingscapaciteit

Met de Nederlandse Vereniging voor Keel- Neus- Oorheelkunde en heerkunde van het hoofd-halsgebied en de Nederlandse Vereniging voor Mondheelkunde Kaak- en Aangezichtschirurgie werd een inventarisatie gedaan naar de behoefte aan vervolgopleidingsplaatsen voor de hoofd-halsoncologie

Erkenning Foscan

De NWHHT heeft (met succes) de erkenning en vergoeding ondersteund voor het gebruik van Foscan bij photodynamische therapie voor patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied die niet meer zijn te behandelen met chirurgie, radio- en/of chemotherapie.

Hoofd-Hals Journaal

In 2008 werd eenmaal het Hoofd-Hals Journaal uitgebracht.

5. Financieel verslag 2007-2008

De heer Marres, penningmeester, presenteert de financiële verslagen. De NWHHT is niet een echt sterke financiële organisatie maar heeft wel een stabiele buffer. Toch nemen

de kosten toe naarmate de NWHHT meer professionaliseert. De bestuursleden komen nog steeds belangeloos bij elkaar maar telefonische vergaderingen vormen steeds vaker een kostenpost. Ondanks de contributieverhoging van een paar jaar geleden lijken er iets negatievere begrotingen te ontstaan. 2008 is redelijk neutraal afgesloten. Sinds 2006 wordt het financieel overzicht door een externe organisatie opgesteld. De jaarverslagen worden goedgekeurd en de penningmeester gedechargeerd.

6. Research bijeenkomsten

De heer Takes heeft in 2009 het voorzitterschap van de heer Langendijk overgenomen. Hij kan al terugkijken op een uitstekende research bijeenkomst voorafgaand aan deze wetenschappelijke vergadering. Er waren 85 deelnemers. De onderzoeksvoorstellen nemen toe. Het blijkt een uniek forum om met elkaar onderzoek te faciliteren en te realiseren. Het wordt tijd om dit ook naar buiten toe herkenbaar te maken en daarmee ook financiële ondersteuning te verwerven.

7. Gesprekken met ZN

De heer Leemans deelt mede dat de NWHHT voortbouwend op de criteria die in het AB werden geaccordeerd en door ZN werden overgenomen in de Zorginkoopgids 2008, is verdergegaan met een aanbod van IGZ om in aanmerking te komen voor 'hoog complexe – laag volume' zorg. De gesprekken lopen sinds eind 2008 en waren gebaseerd op de reeds geformuleerde criteria. Deze zijn inmiddels met elkaar in een juridisch jasje gestoken en gepresenteerd aan het Algemeen Bestuur. De definitieve ver-

sie is vrijwel gereed. De verwachting is dat met deze regelgeving er geen hoofd-hals oncologische zorg meer zonder bemoeienis van de NWHHT-centra zal voorkomen.

De heer De Jong informeert aan welke termijn hij dan moet denken. De maatregelen zullen medio 2010 van kracht worden.

Mevrouw Verhoef stelt dat men in Arnhem al een aantal jaren weliswaar niet aan de getalscriteria maar wel aan de kwaliteitscriteria voldoet. De samenwerking met de Nijmeegse werkgroep werd gevisiteerd en in juni jl. erkend. Volgens de werkwijze die nu met IGZ is opgesteld zou de complexe zorg en daarmee ook de chemoradiatie alleen nog in het HHOC mogen gebeuren. Dat heeft als consequentie dat een werkgroep als die in Arnhem niet meer als bilocatie kan voortbestaan.

De heer Leemans erkent dit probleem. Vanaf het begin stond vast dat voor de tweede behandellocaties een oplossing voor gevonden moest worden. Bijstellen van de kwaliteitscriteria was geen optie omdat dit het aantal behandellocaties zou kunnen verhogen. Die mogelijkheid mag namelijk niet worden afgegrensd. Voorgesteld is nu om de huidige erkenningstermijn te respecteren. Dat geeft alle samenwerkingsverbanden tot 2014 de tijd om aan de criteria te voldoen. Met name dat een patiënt niet alleen wordt besproken met een HHOC maar ook wordt gezien in een HHOC lijkt nu een probleem. Het bestuur erkent dat het ergens pijn zal gaan doen maar het schept wel de mogelijkheid om de hoofd-hals oncologische zorg voor heel Nederland goed te regelen. Tenslotte praten we over een proces dat al 2,5 jaar loopt en constant in het AB is besproken.

De heer Roodenburg geeft te kennen dat de werkgroep UMCG-MCL dezelfde punten met elkaar heeft besproken als mevrouw Verhoef aankaart en hun zorg heeft gecommuniceerd met het bestuur. In aanvulling daarop is ook contact opgenomen met de beroepsverenigingen.

De heer Leemans antwoordt daarop dat de NWHHT de gesprekspartner is voor IGZ. De moederverenigingen hebben meermalen het primaat voor de hoofd-hals oncologische zorg bij de NWHHT gelegd. Zodra er een akkoord bereikt is met het Algemeen Bestuur zal contact worden opgenomen met de beroepsverenigingen. Het bestuur zal serieus het gesprek aangaan maar is van mening dat de beroepsverenigingen geen vetorecht kunnen hebben. De NWHHT is op dit gebied de professional.

De heer Roodenburg stelt dat de kaakchirurgen met name aangeven dat zij bij de ontwikkelingen betrokken willen zijn. Dit geldt ook voor de opleidingen die zij verzorgen.

De heer Leemans deelt mede dat het volgende project van de NWHHT de vervolgopleiding zal zijn.

8. Richtlijnen Commissie

De heer Smeele deelt mede dat de door de NWHHT opgestelde richtlijnen openbaar zullen zijn via Oncoline van de VIKC. Zij hebben inmiddels een webeditie gemaakt van de richtlijnen larynxcarcinoom en hypofarynxcarcinoom passend binnen het Oncoline format. Tekstueel zijn er geen wijzigingen doorgevoerd. Afgesproken is dat de heer Smeele overlegt met de voorzitters van de betreffende richtlijncommissies en samen met de Richtlijnen Commissie de teksten verifieert. Indien men zich in de teksten kan vinden zal het bestuur worden geadviseerd deze webeditie te accorderen. Daarna zal het mondholt- ofofarynxcarcinoom worden bewerkt.

De heer Hordijk informeert naar de revisie van de andere richtlijnen.

De heer Smeele antwoordt dat daar niet aan wordt gewerkt. De afspraak is dat als er nieuwe resultaten zijn die wijziging van beleid vragen, er een verzoek bij het bestuur kan worden ingediend.

De heer Hordijk geeft aan dat hij zelf met het larynxcarcinoom heeft ervaren dat, wat zij dachten dat een eenvoudige klus zou worden, een flinke opgave bleek. Hij kan zich daarom voorstellen dat anderen niet staan te springen om de revisie van

een andere richtlijn aan te pakken. Hij is van mening dat dit niet aan het veld moet worden overgelaten maar dat het bestuur hierin het voortouw moet nemen.

De heer Roodenburg informeert of er nog nieuwe richtlijnen op het programma staan. Bij het IKNO staan ook nog regionale richtlijnen op de website waarvan een revisie achterwege is gebleven in afwachting van een landelijke richtlijn.

De heer Smeele antwoordt dat eerst deze richtlijnen af moesten en op Oncoline beschikbaar voor met iets nieuws begonnen kon worden.

De heer van Es informeert hoe het met de richtlijn staat over de verdachte halsklier van een onbekende primaire tumor. Er lijkt weinig transparantie in de manier waarop die tot stand moet komen.

De heer Marres geeft te kennen dat het document uit 1987 geen officiële richtlijn was maar een consensus artikel. De bedoeling was eigenlijk om deze opnieuw vorm te geven als consensus artikel. De heer Balm heeft het aangeboden aan een Amerikaans tijdschrift maar het is nog niet gepubliceerd. De gehele tekst ligt nu bij de heer Marres.

De heer Van Es biedt aan hem bij het verdere traject te helpen. Hij is van mening dat iedereen belang heeft bij een breed gedragen stuk.

De heer Marres stelt dat de tekst uit 1987 nog steeds van waarde bleek. Er zijn maar weinig aanpassingen nodig. Hij geeft echter aan dat hulp welkom is.

9. Wetenschappelijke vergadering 2010

De heer Kross geeft aan dat de Maastrichtse werkgroep is verzocht in 2010 de wetenschappelijke vergadering te organiseren. De werkgroep voldoet met plezier aan dit verzoek en heeft als onderwerp gekozen voor HPV bij het orofarynxcarcinoom. De datum is vastgesteld op **14 en 15 oktober 2010**.

10. Wat verder ter tafel komt/ Rondvraag

De heer Balm complimenteert het bestuur met de onderhandelings-

resultaten bij IGZ. In het verlengde daarvan informeert hij naar de multidisciplinaire reglementering. Er bestaat onduidelijkheid over de interdisciplinaire afspraken. Hoe leg je die vast? Hoe definieer je het lidmaatschap van een werkgroep? Geïnformeerd wordt wat hij daar mee bedoelt.

Hij verklaart dat een lid van de werkgroep zich heeft teruggetrokken en claimde dat hij ook buiten de werkgroep zou kunnen doorgaan met hoofd-halsoncologie. En de NKI-werkgroep bleek geen poot om op te staan te hebben.

De heer Leemans stelt dat volgend

jaar de nota 2013 zal worden herzien, mede gezien de nieuwe regelgeving, en dat daarin ook een huishoudelijk reglement zal worden opgenomen.

De heer Roodenburg is van mening dat volgens de IGZ-richtlijn een lidmaatschap niet meer van belang zou zijn. Hij vindt dat dit moet worden voorkomen.

De heer Leemans geeft aan dat er goed naar de juridische aspecten moet worden gekeken.

De heer Van de Laan zegt dat als een centrum de plaats van behandeling mag bepalen de regelgeving die door de NWHHT wordt opgesteld van

groot belang is. Er zal dan ook een rol voor de NWHHT zijn weggelegd om die locaties te visiteren waarheen verwezen wordt.

De heer Leemans stelt dat het bestuur blij is dat zij de gelegenheid heeft gekregen om centralisatie van de hoofd-halsoncologie bij IGZ vast te leggen. Monodisciplinaire behandeling zoals door de heer Balm benoemd zal daarmee niet meer mogelijk zijn.

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 oxaliplatin en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen.
Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom 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 huidafwijkingen, 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 jonger dan 18 jaar 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 infusie toegediend 5-fluorouracil traden zowel cardiale ischemie, waaronder myocardinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom (palmoplantair erythrodysosthesie) vaker op dan bij infusies met alleen 5-fluorouracil.
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 (bronchospasmen, 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 toegediend. De allereerste dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m².
Overige informatie: Injectieflacon met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EU/1/04/281/002 en 005, laatste aanpassing 01-07-2009. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL.



moeders

zijn sterk
zorgen
geven
delen

simavi

helpt
leert
werkt aan
gezondheid

www.simavi.nl

drinkwater, hygiëne, wc's
veilige zwangerschappen
ziektes voorkomen
opkomen voor belangen

simavi

MET MOEDERS WERKEN AAN GEZONDHEID



NWHHT

Jaarverslag 2008

Bestuurssamenstelling

Het **Dagelijks Bestuur** bestond uit de volgende leden:

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

Het **Algemeen Bestuur** bestond uit de leden:

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

Het Bestuur vergaderde 5x in 2008, waarvan 2x het Dagelijks Bestuur en 3x het Algemeen Bestuur.

Bezitters van de erepenning van de NWHHT

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

Secretariaat

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

Symposia

- Er werd op 12 december in Amsterdam een wetenschappelijke vergadering gehouden met als onderwerp 'Complicaties'. De dag werd besloten met een paneldiscussie met als vraag: "Hoe om te gaan met het registreren van complicaties in de multidisciplinaire situatie?"
- Er werd een lustrumcommissie samengesteld die is begonnen met de voorbereiding van het lustrumcongres in oktober 2009 n.a.v. het 25-jarig bestaan van de NWHHT.

Research Groep

- Voorafgaand hieraan werd op 11 december een research dag gehouden door de NWHHT Studie Groep waar lopende en nieuwe studies werden gepresenteerd en bediscussieerd.
- Prof.dr. J.A. Langendijk droeg na 5 jaar het voorzitterschap over aan dr. R.P. Takes.
- De NWHHT heeft (met succes) de erkenning en vergoeding ondersteund voor het gebruik van tempoforine bij photodynamische therapie voor patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied die niet meer zijn te behandelen met chirurgie, radio- en/of chemotherapie.

Richtlijnen

Herziening larynxcarcinoom:

Op 15 februari werd in Nijmegen de herziene richtlijn larynxcarcinoom aan de beroepsgroep gepresenteerd en geacordeerd.

Richtlijn Commissie

De Commissie Richtlijnen heeft in 2008 de diverse, in de afgelopen jaren geschreven landelijke richtlijnen voor hoofd-halstumoren, onderling op elkaar afgestemd.

Overleg Zorgverzekeraars Nederland en Inspectie voor de Gezondheidszorg

- Het overleg met Zorgverzekeraars Nederland over kwaliteitscriteria werd voortgezet; er werd een nieuwe kwaliteitsindicator geformuleerd over wachttijden.
- Tevens werden gesprekken aangegaan met de Inspectie voor de Gezondheidszorg over concentratie en kwaliteitscriteria voor de hoofd-hals oncologische zorg.

Inventarisatie opleidingscapaciteit

Met de Nederlandse Vereniging voor Keel- Neus- Oorheelkunde en heilkunde van het hoofd-halsgebied en de Nederlandse vereniging voor Mondheelkunde Kaak- en Aangezichtschirurgie werd een inventarisatie gedaan naar de behoefte aan vervolgopleidingsplaatsen voor de hoofd-halsoncologie.

Overleg NWHHT/ PWHHT en de patiëntenverenigingen

Ook in 2008 heeft overleg plaatsgevonden met de beide patiëntenverenigingen (Nederlandse Stichting voor Gelaryngectomeerden en de Stichting Klankbord). Ook de PWHHT neemt deel aan dit overleg. De NWHHT zal deelnemen aan de commissie 'Goede Zorg' van beide patiëntenverenigingen die zich buigt over een brochure 'Goede zorg voor mensen met kanker in het hoofd-halsgebied: kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief'.

Hoofd-Hals Journaal

In 2008 werd het Hoofd-Hals Journaal eenmaal uitgebracht.

Remco de Bree en C. René Leemans
Afdeling KNO-heelkunde /
hoofd-halschirurgie
Vrije Universiteit Medisch Centrum
correspondentie: R. de Bree
(r.bree@vumc.nl)

Veranderingen in de TNM-classificatie van hoofd-hals-tumoren: een nieuwe editie

Inleiding

Het TNM-systeem voor de classificatie van maligne tumoren is ontworpen door Pierre Denoix tussen 1943 en 1952. Hierna is het systeem door diverse commissies van de Union International Contre Cancer / International Union Against Cancer (UICC), de World Health Organization (WHO) en de American Joint Committee on Cancer (AJCC) verder ontwikkeld. Jarenlang is het verwarrend geweest dat UICC en AJCC niet identieke TNM-systemen hanteerden. Sinds 1987 komen de regels voor TNM-classificatie en stadiering van de UICC en AJCC exact overeen. Revisie vindt met een interval van 6 tot 8 jaar plaats om aan de ene kant het systeem aan te passen aan verbeteringen in diagnostiek of behandeling en aan de andere kant een bepaalde stabiliteit in de TNM-classificatie te verkrijgen. Recent is de zevende editie van de "TNM Classification of Malignant Tumours" van de UICC en de "Cancer Staging Manual" van de AJCC verschenen 1,2. Maligne tumoren dienen vanaf 1 januari 2010 volgens de hierin vermelde regels geïnclassificeerd te worden. Na de basisprincipes van het TNM-systeem besproken te hebben, zullen we in dit artikel de veranderingen van de nieuwe versie ten opzichte van de zesde editie uit 2002 bespreken.

Hoofd-halscarcinomen

In het algemeen kan gesteld worden dat stadiering van hoofd-halscarcinomen wat betreft de primaire tumor wordt verricht op basis van de grootste afmeting (aangegeven in centimeters) en de uitbreiding in één of meer (sub)onderdelen. In de T-categorieën is alleen bij het nasofarynxcarcinoom iets veranderd. In de vorige editie werd de onderverdeling van de T4-categorie in T4a en T4b geïntroduceerd. In grote lijnen kan gesteld worden dat T4a tumoren resectabel zijn en T4b als irresectabel beschouwd worden. De operabiliteit van een tumor is echter van vele subjectieve en objectieve factoren afhankelijk.

Dit is waarschijnlijk de reden geweest om de termen 'resectabel' (resectabel) en 'unresectabel' (irresectabel) te vervangen door 'moderately advanced' (T4a) en 'very advanced' (T4b). Deze verdeling op basis van operabiliteit was ook grofweg terug te vinden in de nieuwe stadiumindeling: tamelijk vergevorderde locoregionale ziekte (stadium IVa), zeer vergevorderde locoregionale ziekte (stadium IVb) en ziekte met afstandmetastasen (stadium IVc). Voor de klinische praktijk is de oude benaming waarschijnlijk handiger omdat de classificatie direct een indruk geeft of een tumor technisch resectabel is of niet. Daarna kan de discussie starten of een tumor (als deze technisch resectabel is) ook functioneel operabel is.

De prognose is slechter wanneer lymfekliermetastasen aanwezig zijn buiten het gebied waarnaar de tumor het eerste draineert. Zo is het risico op afstandsmetastasen groter wanneer laagjugaire lymfekliermetastasen aanwezig zijn. In de nieuwe classificatie wordt aanbevolen te noteren of de metastasen ten opzichte van de onderrand van het cricoid in de bovenste regio's (U; upper) van de hals aanwezig zijn of ook in de lagere regio's (L; lower). De laatste categorie zou dan een slechtere prognose hebben.

Daarnaast is kapseldoorbraak (ECS, extracapsular spread) bij lymfekliermetastasen een slechte prognostische factor. Recente studies tonen dat naast tumor-positieve resectieranden, kapseldoorbraak een indicatie tot toevoeging van chemotherapie aan de postoperatieve radiotherapie is. Klinisch kan kapseldoorbraak zich manifesteren als fixatie aan de huid of omliggende weke delen of hersenzenuwuitval. Radiologisch kan kapseldoorbraak ook zichtbaar zijn¹⁵. De af- en aanwezigheid van klinische en radiologische kapseldoorbraak worden genoteerd als E- en E+. Indien de hals chirurgisch wordt behandeld dient onderzoek te worden verricht naar de aanwezigheid van lymfekliermetastasen en eventueel kapseldoor-



braak. Wanneer kapseldoorbraak duidelijk is met het blote oog, wordt dit genoteerd als Eg (gross ECS), wanneer dit alleen onder de microscoop zichtbaar is als Em (microscopic ECS) en bij afwezigheid van kapseldoorbraak als En (no ECS).

Hieronder worden alleen de wijzingen besproken. Voor de overige lokalisaties is de TNM-classificatie ongewijzigd gebleven.

Nasofarynx

De classificatie voor tumoren uitgaande van de nasofarynx is wel gewijzigd. In de vorige editie werd onderscheid gemaakt tussen tumoren die beperkt blijven tot de nasofarynx (voormalig T1) en tumoren die uitbreiding vertonen naar de neusholte of de orofarynx. Gebleken is echter dat bij afwezigheid van uitbreiding in de parafaryngeale ruimte prognostisch geen verschil gevonden wordt tussen tumoren met en zonder uitbreiding in de neusholte of orofarynx. Om de impact van parafaryngeale uitbreiding te benadrukken is de classificatie gewijzigd. De voormalige T2a tumoren (uitbreiding in neusholte of orofarynx zonder parafaryngeale uitbreiding) zijn in de nieuwe classificatie ook T1 tumoren geworden. De voormalige T2b tumoren (uitbreiding in neusholte of orofarynx met parafaryngeale uitbreiding) worden in het nieuwe systeem als T2 geclassificeerd. Bij een T3 tumor is er invasie van benige structuren en/of neusbijholten. Bij intracraniale uitbreiding en/of betrokkenheid van hersenzenuwen, fossa infratemporalis, hypofarynx, orbita of kauwspieren betreft het een T4 tumor. De groepering is enigszins veranderd (Tabel 1)

Melanomen van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied

In de nieuwe editie is een geheel nieuw hoofdstuk over melanomen uitgaande van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied toegevoegd. Deze melanomen zijn in het algemeen agressief en komen met name voor in de neus(bij)holte(n) en mondholte. Om het agressieve karakter van deze tumoren weer te geven zijn geen T1 en T2 tumoren omschreven, maar zijn alle slijmvliesmelanomen T3 of T4 tumoren. Wanneer de tumor beperkt is tot het slijmvlies wordt deze als T3 geclassificeerd. Bij T4a melanomen is er uitbreiding in de diepe weke delen,

kraakbeen, bot of overliggende huid. Bij T4b tumoren is er betrokkenheid van de hersenen, dura, hersenzenuwen IX, X, XI of XII), kauwspieren, arteria carotis, prevertebrale fascie of mediastinale structuren. De groepering is weergegeven in Tabel 2.

Conclusie

In de zevende editie van de "TNM Classification of Malignant Tumours" van de UICC en de "AJCC Cancer Staging Manual", die op 1 januari 2010 in gebruik komen, zijn de algemene beschrijvingen bij de stadia T4a en T4b 'moderately advanced' (T4a) en 'very advanced' (T4b) geworden. Voor stadium IVa en IVb is deze omschrijving vergelijkbaar. Notaties voor lokalisatie van lymfeklieren hoog of laag in de hals en de aanwezigheid van kapseldoorbraak bij

lymfekliermetastasen zijn toegevoegd. Bij het nasofarynxcarcinoom zijn kleine wijzigingen in T en N stadium aangebracht. Een classificatie voor slijmvliesmelanomen in het hoofd-halsgebied is toegevoegd.

Referenties

1. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Frotz AG, Greene FL, Trotti A, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. 2010. Springer, New-York, Dordrecht, Heidelberg, London.
2. Gospodarowicz M, Sobin LH, Wittekind Ch, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition. 2009. Wiley-Liss, New York
3. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. 2002. Wiley-Liss, New York

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1, T2 T2	N1 N0	M0 M0
Stadium III	T1, T2 T3	N2 N0, N1, N2	M0 M0
Stadium IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	iedere T	N3	M0
Stadium IVC	iedere T	iedere N	M1

Tabel 1. Stadiumgroepering van T, N en M-categorieën voor het nasofarynxcarcinoom

Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IVA	T4a T3, T4a	N0 N1	M0 M0
Stadium IVB	T4b	iedere N	M0
Stadium IVC	iedere T	iedere N	M1

Tabel 2. Stadiumgroepering van T, N en M-categorieën voor het slijmvliesmelanoom

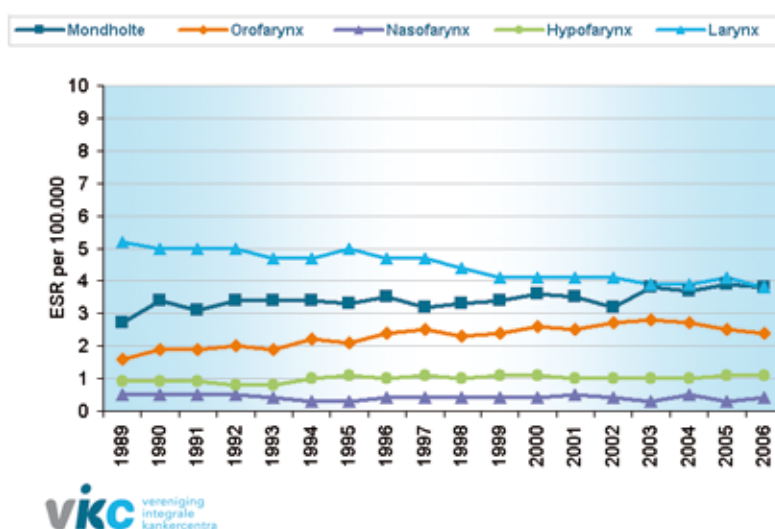
Boukje van Dijk, Otto Visser,
Katja Aben en Sabine Siesling
namens de Nederlandse Kanker-
registratie. Vereniging van Integrale
Kankercentra. www.ikcnet.nl

Rectificatie

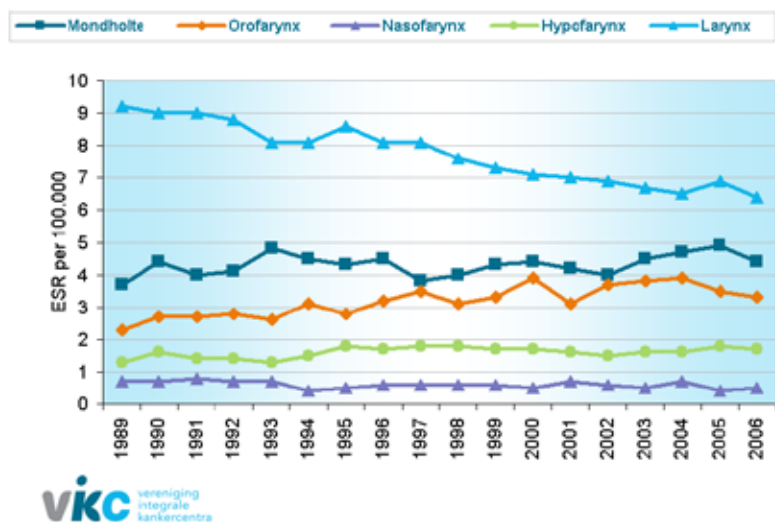
In de jubileumuitgave van het Hoofd Hals journaal (nummer 41, jaargang 21 -2009) zijn in de bijdrage "Hoofd-halstumoren: ontwikkeling in Nederland 1989-2006" (pagina 12 t/m 17) helaas enkele titels/labels bij de assen van een aantal figuren weggefallen. In alle figuren met de gestandaardiseerde incidentie (Figuur 1 A t/m C) en sterfte (Figuur 2 A t/m C) staat op de x-as "ESR per 100.000". Op de y-as van de figuren met de gestandaardiseerde incidentie (Figuur 1 A t/m C), sterfte (Figuur 2 A t/m C) en stadiumverdeling (Figuur 3 A t/m E) staan de incidentiejaren, van links naar rechts: 1989, 1990, ..., 2006. In de figuren waarin de relatieve overleving (Figuur 4 A t/m D) wordt weergegeven, staat op de y-as het percentage overleving. In figuur 4.C staat op de x-as boven zowel nasofarynx als hypofarynx van links naar rechts 1995-2000 en 2001-2006.

Hoofd-halstumoren: ontwikkelingen in Nederland 1989-2006

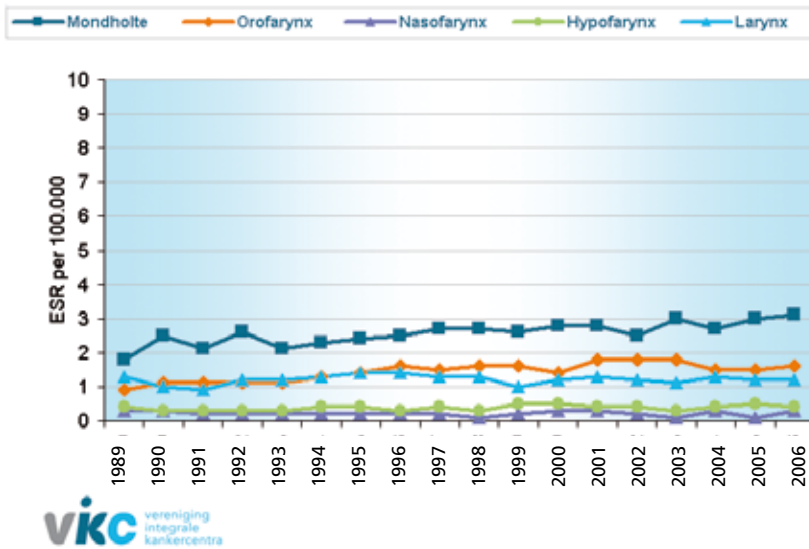
In onderstaande figuren wordt een overzicht gegeven van de incidentie (het aantal nieuwe gevallen), sterfte, stadiumverdeling en relatieve overleving over de periode 1989-2006 voor kanker van de mondholte, orofarynx, nasofarynx, hypofarynx en larynx.



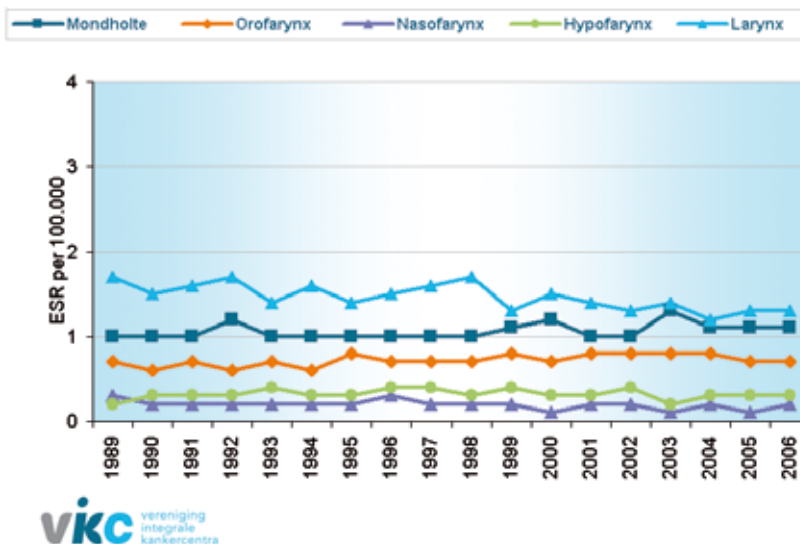
Figuur 1. Gestandaardiseerde incidentie 1989-2006. A. Totaal



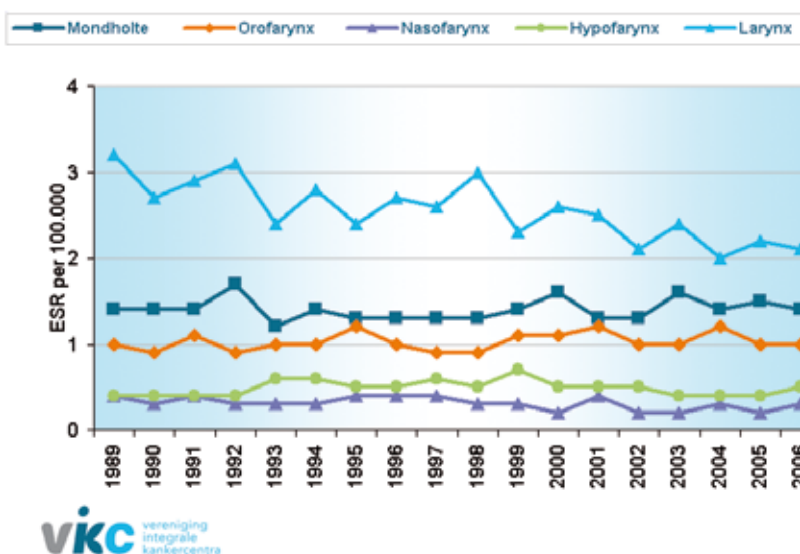
B. Mannen



C. Vrouwen



Figuur 2. Gestandaardiseerde sterfte 1989-2006. A. Totaal

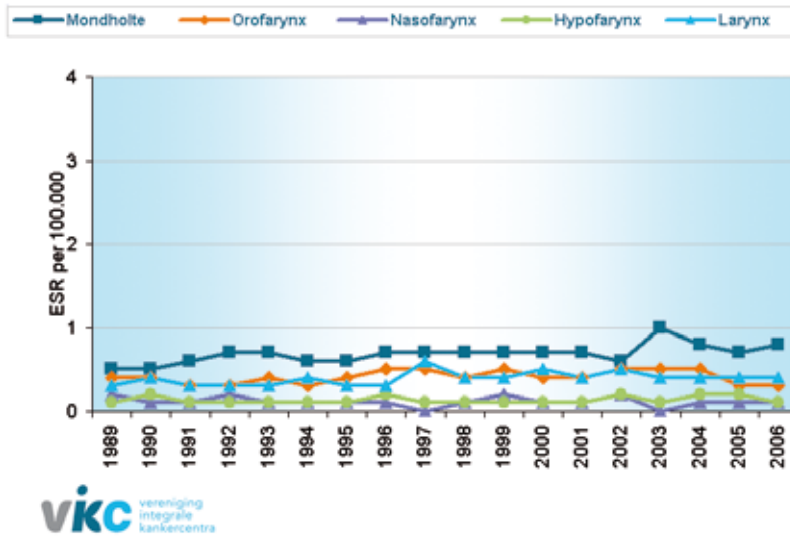


B. Mannen

De resultaten zijn gebaseerd op de gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Deze registratie wordt verzorgd door de integrale kankercentra en hierin worden sinds 1989 alle nieuwe gevallen van kanker in Nederland opgenomen. De werkwijze van de kankerregistratie is te vinden op: www.kankerregistratie.nl. Alleen invasieve carcinomen (histologiecode "8010 t/m 8580" en gedragscode "/3" volgens de ICD-O1) zijn meegeteld. De cijfers over sterfte zijn berekend op basis van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS www.cbs.nl).

Alle incidentie en sterftecijfers in de grafieken zijn gestandaardiseerd naar de Europese standaard populatie en worden per 100.000 personen weergegeven: European Standardized Rate (ESR).

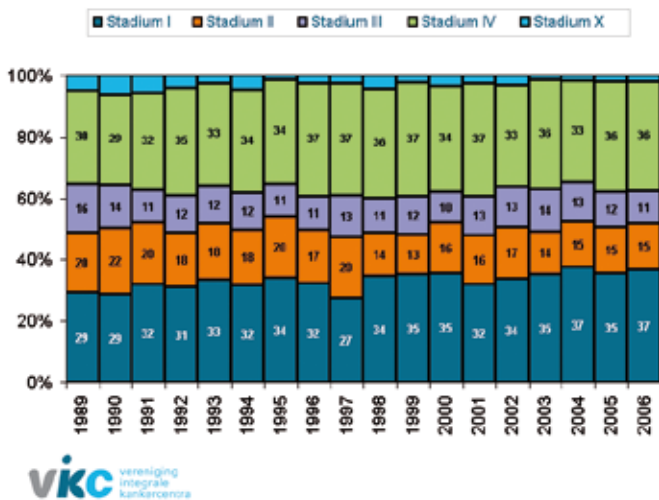
Het stadium van de tumoren is bepaald volgens de TNM classificatie. Voor de incidentiejaren 1989 t/m 1992 volgens de vierde editie², voor de jaren 1993 t/m 1998 volgens de vierde, gereviseerde editie³, voor 1999 t/m 2002 volgens de vijfde editie⁴ en voor 2003 t/m 2006 volgens de zesde editie⁵. Additioneel bestaat de categorie "X". X betekent dat volgens de geldende minimale eisen van de kankerregistratie onvoldoende informatie was om een stadium af te geven.



ik nederlandse kankerregistratie

Overlijdensdata van patiënten zijn verkregen door jaarlijkse koppeling van de gegevens uit de NKR met de gegevens van de Gemeentelijke Basis Administratie. De follow-up is compleet tot 1 februari 2008. De gepresenteerde overleving is de relatieve overleving, hetgeen betekent dat de waargenomen overleving is gecorrigeerd voor de verwachte sterfte op basis van de leeftijd en het geslacht van alle individuele patiënten. De verwachte sterfte is afkomstig uit leeftijds- en geslachts-specifieke sterftetabellen van het CBS. De relatieve overleving is landelijk vanaf 1995 beschikbaar. Overlevingscijfers van vóór 1995 zijn van enkele IKC regio's beschikbaar en kunt u vinden op de website (www.kankerregistratie.nl).

C. Vrouwen



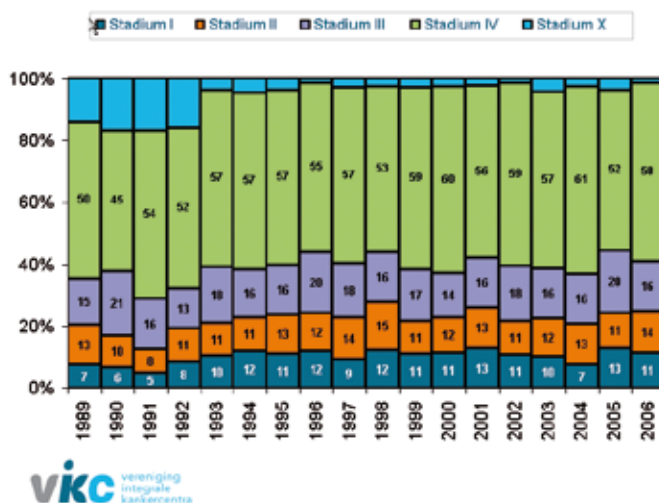
ik nederlandse kankerregistratie

Resultaten per lokalisatie

De incidentie van *kanker van de mondholte* is gestaag toegenomen in de tijd. Het absolute aantal nieuwe gevallen is gestegen van 394 gevallen in 1989 tot 713 gevallen in 2006. Dit tumortype komt voornamelijk voor bij mannen, hoewel kanker van de mondholte bij vrouwen aan het toenemen is.

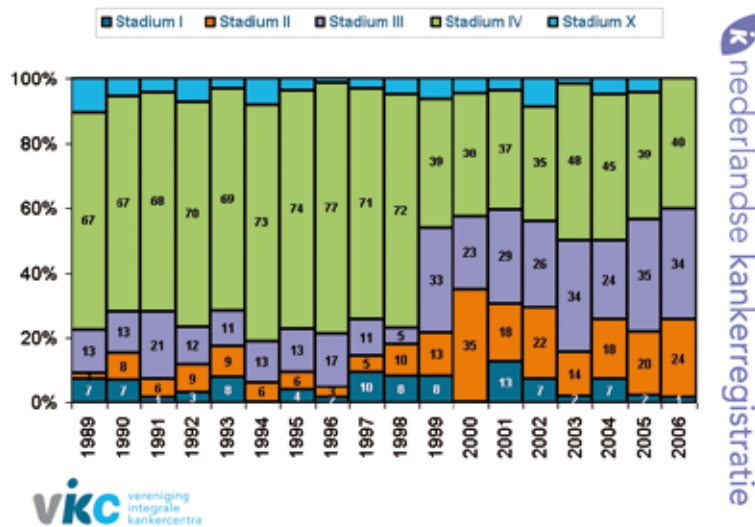
De sterfte bleef ongeveer gelijk in de tijd. Er is een lichte stadiumverschuiving zichtbaar: het aandeel tumoren met stadium I neemt toe door de tijd en het aandeel van stadium II en III neemt af. Ongeveer een derde van de tumoren werd gediagnosticeerd als stadium IV; dit aandeel is redelijk constant in de tijd. De relatieve overleving was over alle stadia samen constant. De 5-jaarsoverleving voor stadium I tumoren bedroeg over de gehele periode 97%. Enige verbetering van 46% naar 56% werd gevonden bij patiënten met een stadium III tumor.

Figuur 3. Stadiumverdeling – procentuele bijdrage per stadium 1989-2006.
A. Kanker van de mondholte

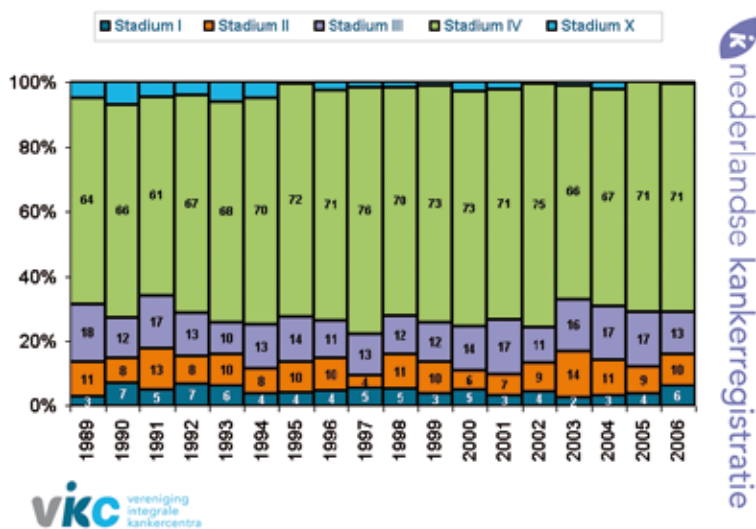


ik nederlandse kankerregistratie

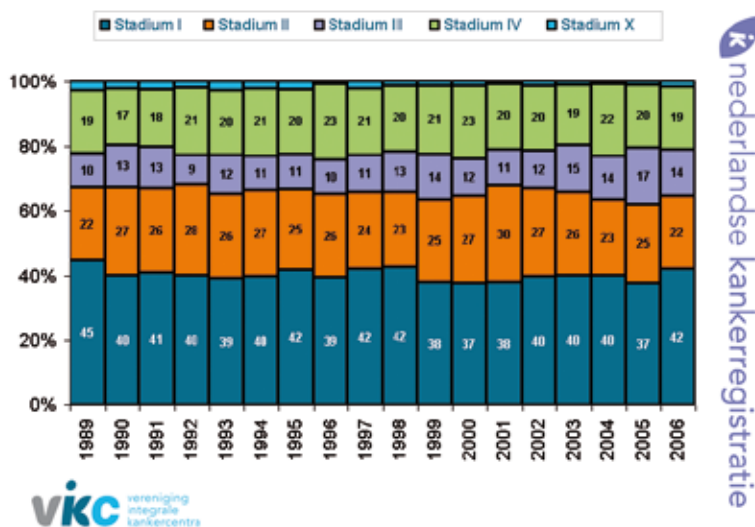
B Kanker en de orofarynx



C. Kanker van de nasofarynx



D. Kanker van de hypofarynx



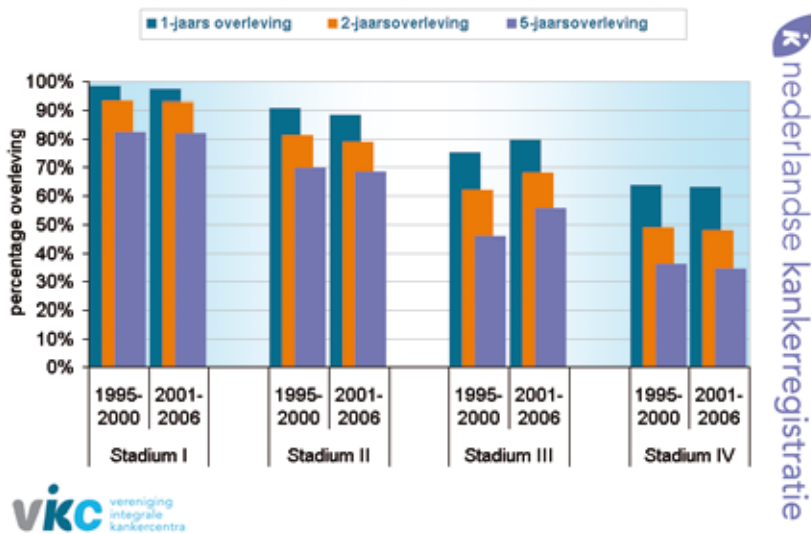
D. Kanker van de larynx

De incidentie en sterfte van *kanker van de orofarynx* is licht toegenomen in de tijd. Meer dan 50% van de patiënten wordt gediagnosticeerd met een stadium IV tumor; een duidelijke trend in de tijd ontbreekt. De relatieve overleving van patiënten met een stadium IV tumor is toegenomen van 24% naar 31%.

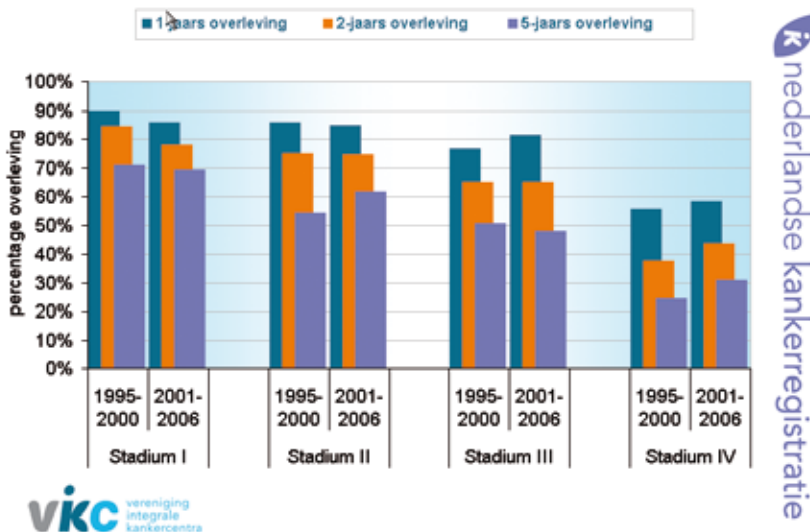
Kanker van de nasofarynx is zeldzaam (ongeveer 70 gevallen per jaar). Er is sprake van een afname in incidentie en sterfte voor zowel mannen als vrouwen in de tijd. In 1999 zijn de T- en N-classificaties én de stadiumindeling gewijzigd. Dit is duidelijk zichtbaar in de figuur en betreft dus een effect van de veranderde stadiumindeling. De bijdrage per stadium van vóór en na deze wijziging is dus niet met elkaar te vergelijken. Daarom is de relatieve overleving ook niet per stadium berekend. Voor alle stadia samen is de 1- en 2-jaarsoverleving niet veranderd in de tijd, terwijl de 5-jaarsoverleving iets is toegenomen van 52% naar 56%.

Het aantal gevallen van *kanker van de hypofarynx* was klein, maar er was een toename van 118 nieuwe tumoren in 1989 tot 194 nieuwe tumoren in 2006, terwijl de sterfte ongeveer gelijk bleef. De stadiumverdeling veranderde niet in de tijd. Door de kleine aantallen per stadium en periode was het niet mogelijk een vergelijking te maken per stadium en periode. De relatieve overleving van alle stadia samen is niet veranderd in de tijd en bedroeg in beide beschreven periodes 25%.

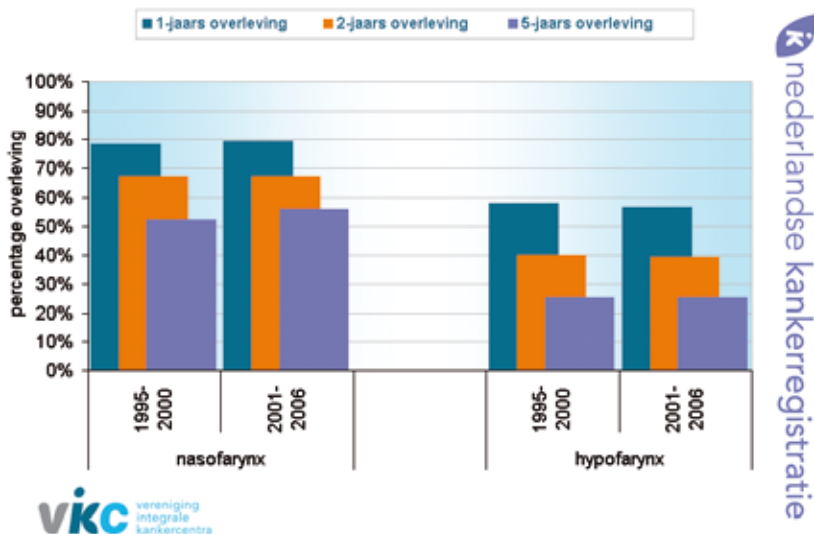
Per jaar worden ongeveer 700 gevallen van *kanker van de larynx* gediagnosticeerd. De incidentie en sterfte namen af voor mannen. De incidentie voor vrouwen was stabiel, terwijl de sterfte toenam. Absoluut gezien stierven er minder vrouwen dan mannen aan kanker van de larynx (in 2006: 189 mannen en 49 vrouwen). De 5-jaarsoverleving bleef vrijwel constant en was 37% in de periode 2001-2006 voor stadium IV tumoren, terwijl deze 39% was voor de periode 1995-2001.



Figuur 4. Relatieve overleving per stadium en periode A. Kanker van de mondholte

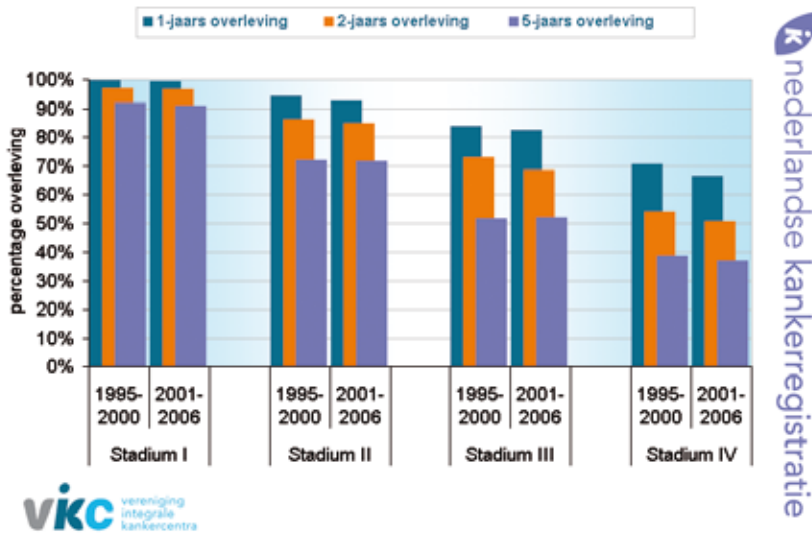


B. Kanker van de orofarynx



Literatuurlijst

1. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, editors. ICD-O International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; c2000. 240p
2. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours. Hermanek P, Sobin LH, editors. 4th ed. fully rev. Berlin: Springer-Verlag; c1987. 197p.
3. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours. Hermanek P, Sobin LH, editors. 4th ed. 2nd rev. Berlin: Springer-Verlag; c1992. 217p.
4. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 5th ed. New York: Wiley-Liss; c1997. 227p.
5. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 6th ed. New York: Wiley-Liss; c2002. 239p.



D. Kanker van de larynx

Appendix - indeling lokalisatie* (volgens ICD-0, 3rd ed¹⁾)

Lokalisatie	ICD-0 codes incidentie/stadium/overleving	ICD-0 codes sterfte
Mondholte	C00.3.5, C02-C06. exclusief C05.1.2	C00, C02, C03, C04, C05, C06
Orofarynx	C01, C05.1-2, C09, C10, exclusief C10.1	C01, C09, C10
Nasofarynx	C11	C11
Hypofarynx	C12-13	C12, C13
Larynx	C32.0-C32-2, C10.1	C32

* De indeling van de sterfte komt niet overeen met de indeling van de incidentie doordat het CBS doodsoorzaken minder specifiek vastlegt.



Op 22 september 2010 organiseren we in het VUmc de jonge-onderzoekersdag van de NWHHT. Dit zal de eerste keer zijn dat iets dergelijks georganiseerd wordt. Het is de bedoeling dat alle jonge onderzoekers (promovendi en AIOS die zich bezig houden met wetenschappelijk onderzoek) uit alle NWHHT centra aanwezig zijn en een voordracht dan wel poster presenteren. We verwachten ongeveer 40 jonge onderzoekers en 10 begeleiders. Dit zal plaatsvinden in de Waver. Het programma is van 10.00 (vooraf ontvangst) tot 17.00 (erna borrel).

Klaar met de behandeling, en dan...?

Op 29 januari 2010 organiseerde de Paramedische Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (PWHHT) voor de vierde keer een symposium. Dit jaar met als thema "Klaar met de behandeling, en dan...?"

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 2400 mensen een tumor in het hoofd-halsgebied geconstateerd. Behandeling van deze tumoren is complex en heeft vaak gevolgen waarmee de patiënt moet leren omgaan. Tijdens het symposium vertellen de sprekers over de gevolgen van de behandeling en de mogelijkheden om klachten te verlichten of verbeteren.

Gehoorverlies door radiotherapie en cisplatinum chemotherapie in patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Dr. C.L. Zuur (Lotje), KNO arts, NKI-AVL



Cisplatinum chemoradiotherapie (CCRT) en single-modality RT worden beschouwd als belangrijke behandelingsmodaliteiten

voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (PCC).

De eerste uiteenzetting betreft slechthorendheid in patiënten met een PCC van het hoofd-halsgebied, die werden betrokken in een trial voor een behandeling met intra-arterieel toegediend hoge dosis cisplatinum chemoradiatie (CRT-IA of acronym Radplat, 4 infusies cisplatine 150 mg/m², RT 70 Gy, met natrium thiosulfaat om het cisplatinum te neutraliseren) of intraveneus toegediend hoge dosis cisplatinum chemotherapie (CRT-IV, 3 infusies cisplatine 100 mg/m², RT 70 Gy). Na behandeling komt 36-49% van de oren in aanmerking voor een hoortoestel. Een multivariabele analyse toont aan dat de cisplatinum dosis, de radiotherapie dosis, en jonge leeftijd een positieve relatie hebben met perceptieve slechthorendheid na behandeling; jonge patiënten met

een goed uitgangsgesoor maken een grotere gehoordrempel verschuiving door in dB dan patiënten met een ongunstig uitgangsgesoor. Patiënten met een pre-existente perceptieve slechthorendheid (zoals presbycusis) eindigen na behandeling desondanks met de meest ongunstige gehoordrempel in dB HL.

Ten tweede bestuderen we het gehoorverlies ten gevolge van lage dosis cisplatinum CRT (dagelijks cisplatine 6 mg/m², 20-25 dagen, RT 70 Gy). In lage dosis cisplatinum CRT was de totale incidentie van slechthorendheid 31% (CTCAEv3.0 in audiogrammen tot 8 kHz) en 5% van de oren kwam ten gevolge van therapie in aanmerking voor een hoortoestel. Dit in vergelijking met een overall incidentie in hoge dosis cisplatine CRT van 78%. De conclusie is dan ook dat lage dosis CCRT een relatief veilige behandeling is met betrekking tot ototoxiciteit.

Tot slot bespreken we slechthorendheid door single-modality Radiotherapie (RT). De slechthorendheid die ontstaat door IMRT is overall zeer beperkt. Desalniettemin zijn er individuele patiënten die wel een klinisch significante gehoordrempel verschuiving doormaken en 10% van de oren komt in aanmerking voor een hoortoestel door de behandeling. Oudere

patiënten met groene ogen en een ongunstig uitgangsgesoor lijken een groter risico op RT geïnduceerde slechthorendheid te hebben. Dit is de eerste studie die aangeeft dat er een verhoogde gevoeligheid bestaat bij patiënten met groene ogen voor RT gerelateerde slechthorendheid. Het lijkt verstandig de uitkomsten eerst te valideren in een grotere patiëntenpopulatie, alvorens over te gaan op een klinische toepassing van het voorspellingsmodel.

"Als eten moeilijk blijft..."

M.G.A. van den Berg (Manon), diëtist, UMC St Radboud



Patiënten met tumoren in het hoofd-halsgebied kunnen veel klachten hebben rondom eten en drinken vóór, tijdens en na de behandeling,

met het daarbij behorende risico op ondervoeding.^{1,2}

Maar hoe lang blijft dit risico aanwezig? En hoe lang blijven klachten bestaan? En wat zijn daarvan de gevolgen voor kwaliteit van leven? Hoe kunnen we daar als diëtisten/paramedici mee omgaan? Het risico op ondervoeding neemt

weliswaar in het algemeen af in verloop van de tijd, maar de voeding van deze patiëntengroep ziet er vaak nog steeds niet "normaal" uit. Gekeken naar het klachtenpatroon blijkt dysfagie (naast xerostomie en "taai slijm") een van de meest voorkomende symptomen, die voedselinname mogelijk nog lange tijd na de behandeling negatief beïnvloedt.

Vandaar start vanaf februari in het UMC St Radboud een Randomised Controlled Trial waarbij de combinatie interventie van "individuele dieet counselling" (door diëtist) met "intensieve sliktherapie" (door logopedist) t.o.v. usual care (alleen individuele dieet counselling) wordt onderzocht, met als doel "Normalcy of diet" (voeding zonder aange-

paste consistentie, zonder dieetpreparaten) te bereiken.

Literatuur

1. van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, Krabbe PF, Naber AH, Merkx MA. (2006) A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. Clin Nutr 25, 765-772.
2. van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, van NL, van Binsbergen JJ, Merkx MA. (2008) A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. Oral Oncol 44,830-837.

Fysieke revalidatie na de behandeling voor (hoofd-hals) kanker

Drs. M.M. Stuiver (Martijn), fysiotherapeut, NKI-AVL



Behandeling voor (hoofd-hals) tumoren gaat gepaard met substantiële bijwerkingen, die kunnen leiden tot lokale verliezen van functies,

maar ook het algehele functioneren negatief kunnen beïnvloeden. Gewichtsverlies met daaraan gepaard verlies van spiermassa, inactiviteit tijdens opname in het ziekenhuis en weefselschade kunnen leiden tot vermoeidheidsklachten, afname van lichamelijke activiteit en problemen in het algeheel functioneren in de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL). In het algemeen zijn mensen na behandeling voor kanker lichamelijk minder actief in vergelijking met de algemene bevolking. Na behandeling is 25% inactief (vs 7% in de algemene bevolking), 32% (vs 50%) voldoet aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen, 10% (vs 24%) voldoet aan de fitnorm en 36% (vs 59%)

aan de combinorm.

Van 59 mensen die behandeld waren voor hoofd-halstumoren gaf 44% aan minder te zijn gaan bewegen na de diagnose. Vóór de diagnose voldeed nog 30% aan de normen voor gezond bewegen. Na de diagnose lukte dat 72% van deze groep niet meer. De hoeveelheid lichaamsbeweging was gerelateerd aan kwaliteit van leven (Rogers 2006, 2008). Vermoeidheid bij hoofd-hals oncologische patiënten is onder andere geassocieerd met radiotherapie behandeling. Hoewel vermoeidheid uitgelokt kan worden door de ziekte en de behandeling, lijken vooral leefstijlfactoren bij te dragen aan in stand blijven van de vermoeidheid. Het lijkt daarom aan te bevelen om patiënten te stimuleren actief hun leven weer op te pakken en hun conditie te verbeteren. Over de positieve effecten van beweeginterventies in de revalidatie na behandeling voor kanker, zijn uitgebreide overzichtsartikelen beschikbaar. Er zijn echter geen overzichtsartikelen of interventiestudies beschikbaar specifiek voor de hoofd-hals oncologie populatie. Niettemin zijn er ook geen zwaarwegende biologische of methodologi-

sche argumenten om aan te nemen dat de resultaten op fysieke uitkomstmaten niet naar deze populatie zouden kunnen worden gegeneraliseerd.

De landelijke richtlijn hypofarynxcarcinoom beveelt het programma Herstel en Balans aan voor revalidatie na behandeling. Echter, slechts 1.2% van de populatie binnen het programma Herstel en Balans van de Integrale Kankercentra bestaat uit deelnemers met een status na behandeling voor hoofd-halscarcinomen. Over de redenen daarvan kan alleen gespeculeerd worden. Mogelijk sluit het programma niet voldoende aan op de voorkeuren van deze specifieke patiëntengroep, of mogelijk is verwijzing voor fysieke revalidatie nog onvoldoende ingebed in het zorgproces.

Gezien de te verwachten positieve invloed van fysieke revalidatie op kwaliteit van leven na behandeling voor hoofd-halscarcinomen zijn investeringen in het gericht aanbieden van deze nazorg aan deze patiëntengroep gerechtvaardigd.

Mimetherapie bij aangezichtsverlammingen na oncologische ingrepen

Dr. C.H.G. Beurskens (Carien), Fysiotherapeut, UMC St. Radboud



Voor wie is deze behandeling bedoeld?

Mimetherapie, of revalidatie van de mimiek, is voor patiënten met restverschijnselen

na een aangezichtsverlamming. Deze aangezichtsverlamming kan ontstaan door diverse oorzaken, bijvoorbeeld na een oncologische ingreep of door een primaire tumor, maar ook door een van de meer dan 100 andere oorzaken. Een aangezichtsverlamming kan zich uiten door een scheef gezicht, minder bewegingsmogelijkheden en/of ongewenste meebewegingen van mond en/of oog en beïnvloedt daarnaast ook functies als eten, drinken, praten en emotionele expressies.

Wat is het doel van deze behandeling?

Het doel van de behandeling is de symmetrie in het gezicht te bevorderen, zowel in rust als bij bewegen. Tijdens de therapie ontdekt de patiënt het verschil tussen spanning en ontspanning in het gezicht (zien én voelen). Er wordt geleerd het gezicht zo symmetrisch mogelijk te bewegen, zowel bij eten, drinken, praten als bij het uitdrukken van bepaalde emoties. De patiënt leert daardoor ook om in het dagelijkse leven beter met de aangezichtsverlamming om te gaan. De aangezichtsverlamming of de restverschijnselen verdwijnen niet door de behandeling. Wel mag men verwachten, door regelmatig te oefenen, meer controle te krijgen over het gezicht en de gezichtsuitdrukkingen.

De meeste mensen kunnen daardoor beter met de situatie omgaan, waardoor ook de kwaliteit van leven verbetert.

Wat is kenmerkend voor deze behandelvorm?

- uitgebreid onderzoek naar de klachten en de bewegingsmogelijkheden van het gezicht;
- zelfstandigheid van de patiënt bij het uitvoeren van de instructies, oefeningen en massage;
- instructies om meebewegingen in het gezicht te onderdrukken;
- oefeningen voor oog- en lipsluiting, letter- en woord oefeningen;
- instructies met betrekking tot expressiemogelijkheden;
- het aantal behandelingen ligt meestal tussen de 8 en 10.

Start

De behandeling start meestal zodra er weer enige beweging aan de aangedane kant van het gezicht zichtbaar is. Soms is het zinvol om in de fase dat er nog geen beweging mogelijk is de fysiotherapeut of logopedist te consulteren voor uitleg, advies en het aanleren van massageoefeningen.

Chemoradiatie en dan....?

Drs. L. van der Molen (Lisette), spraak-taalpatholoog/OIO, NKI-AVL



Inleiding

Chemoradiatie (CRT) bij patiënten met voortgeschreden kanker in het hoofd-halsgebied kan leiden tot verminderde

mondopening (trismus) en aanzienlijke slik/spraakproblemen. Van bepaalde logopedische oefeningen is bekend dat ze een positieve invloed hebben op de kaakbewegelijkheid en op de kracht en flexibiliteit van de slikspieren. Ook oefenen met een therapeutisch hulpmiddel (TheraBite) heeft een positief effect op de kaakbewegelijkheid en op de slikspieren. Echter,

het is niet bekend of patiënten in staat zijn naast hun belastende behandeling adequaat te oefenen, en welke aanpak het effectiefst is (preventief en op de lange termijn). Ook is de vraag of de compliance per aanpak verschilt en welke aanpak als het minst belastend wordt ervaren.

Materiaal en methode

Binnen het Nederlands Kanker Instituut zijn negenenvierzig patiënten met een stadium III-IV tumor uitgaande van de mondholte, farynx, larynx of neus in een prospectieve klinische studie gerandomiseerd in een Standaard (S) of een Experimentele (E) preventieve revalidatie arm. Voorafgaande aan de behandeling en 10 weken na de laatste bestraling zijn alle patiënten onderzocht met behulp van een ge-

structureerd multidimensioneel protocol (o.a. röntgenslikvideo's, mondopening en gestructureerde vragenlijsten).

Resultaten

Beide revalidatie armen bleken goed uitvoerbaar (alle patiënten beheersten de oefeningen na 1 week) en de compliance bleek redelijk (gemiddeld werd er 4 dagen per week geoefend). Echter, ondanks het oefenen werd er een significante afname van de mondopening, orale intake en gewicht gemeten. Het aantal patiënten dat na 10 weken nog van sondevoeding afhankelijk was, bleek echter beduidend minder vergeleken met een vergelijkbare groep CRT patiënten uit ons Instituut. Er zijn geen functionele verschillen tussen

>>

>>

de beide revalidatiearmen gevonden, ondanks dat de E groep significant minder frequent oefende en significant minder contrast residu liet zien bij het slikken van een koekje vergeleken met de S groep.

Conclusie

Preventieve revalidatie (onafhankelijk van welke revalidatie methode wordt ingezet) in hoofd-halskankerpatiënten is haalbaar, ondanks het gevorderde tumorstadium en de zware behandeling die deze patiënten ondergaan.

Preventieve revalidatie lijkt de duur en de ernst van de functionele slikproblemen op de korte termijn te verminderen vergeleken met de resultaten behaald in eerdere CRT studies, waarbij niet structureel preventief gerevalideerd werd.

De reconstructie en daarna...?

Dr. Eveline M.L. Corten, plastisch chirurg i.o., UMC Utrecht



De uitdaging van de oncologisch reconstructief plastisch chirurg is om vorm en functie te herstellen van defecten na tumorresectie.

Meerdere uitkomstmaten zijn belangrijk voor het uiteindelijke resultaat na de behandeling. Het betreft zowel de mortaliteit als morbiditeit. De verbeterde oncologische behandelingen van hoofd-halstumoren hebben geleid tot een toegenomen overleving. Hiermee is de kwaliteit van leven meer centraal komen te staan. Daarbij is er niet alleen het functionele en esthetische resultaat op de gereconstrueerde plek van belang, maar tevens de donormorbiditeit van de plek waar lappen geoogst worden. De keuze van de lap wordt bepaald

door de grootte van het defect, het type te vervangen weefsel, het gewenste functionele en cosmetische resultaat op de receptor- en donorplek en de conditie van de patiënt. De diversiteit vereist improvisatie van de operateur en een breed palet aan mogelijkheden.

Met de toegenomen aandacht voor de donormorbiditeit zijn meerdere nieuwe lappen ontwikkeld en bestaande technieken verfijnd.

Doorgaans wordt het donordefect op de onderarm na een radialis onderarmslap gesloten met behulp van een huidtransplantaat. Het huideiland kan echter gesplitst worden, waardoor het donordefect primair kan worden gesloten en zodoende geen transplantaat noodzakelijk is.

De pectoralis major kan als gesteelde of vrije (musculo)cutane lap op een spiersparende manier geoogst worden, waarbij slechts een deel van de grote borstspier gebruikt wordt en het achtergelaten deel op de thorax nog functioneel blijft. Dit heeft als doel het verlies van schouder-

functie te minimaliseren.

Een meer recente ontwikkeling is de fasciocutane 'internal mammary artery perforator' (IMAP) lap. Deze kan zowel gesteeld als vrij worden toegepast en wordt gevoed door een perforerend vat van de arteria mammaria interna. Hierbij wordt de pectoralis major spier als geheel intact gelaten. Andere voorbeelden van perforatorlappen zijn de anterolaterale dijbeenlap (ALT) en de 'deep inferior epigastric perforator lap' (DIEP) lap. Ook hierbij wordt de spier intact gelaten waarmee zowel het functionele als esthetische aspect op de donorplek verbeterd wordt. Tevens kunnen de donordefecten bij de ALT en DIEP primair gesloten worden. Bovengenoemde technieken hebben geleid tot een vermindering van de donormorbiditeit bij patiënten met reconstructies in het hoofd-hals-gebied en dus een betere kwaliteit van leven na de behandeling.

Symptomen bij hoofd-halskankerpatiënten in de palliatieve fase Prevalentie en invloed op dagelijks functioneren

Drs. ME Lokker (Ineke), verpleegkundig consulent, Erasmus MC

Dr. L.A. van der Velden, Drs. M. P.J. Offerman, Dr. M.F. de Boer, Prof. Dr. J.F.A. Pruyn, Dr. S.C.C.M. Teunissen



Inleiding. Jaarlijks krijgen in Nederland 2400 patiënten de diagnose hoofd-halskanker te horen. Ongeveer 30% van die patiënten

komt uiteindelijk in de palliatieve fase waar zij worden geconfronteerd met verschillende symptomen. Op dit moment is niet duidelijk welke symptomen dit zijn en welke invloed die symptomen hebben op het dagelijks functioneren van de patiënten. Bij voortschrijden van de ziekte voer(en) t in ongeveer de helft van de contacten de

naaste(n) het woord namens de patiënt. Of dit daadwerkelijk overeenkomt met het woord van de patiënt is onduidelijk. Methode. Met behulp van 124 retrospectief verzamelde vragenlijsten werd de prevalentie van 30 symptomen beschreven. De invloed van de verschillende symptomen op het dagelijks functioneren

>>

>>

werd beschreven vanuit 24 prospectief verzamelde vragenlijsten van patiënten en naasten.

Resultaten. Patiënten rapporteerden gemiddeld 14 symptomen waarvan 10 somatisch en 4 psychosociaal. Symptomen met hoge prevalentie waren vermoeidheid, pijn, slap voelen, moeite met een korte wandeling buiten en slikklachten.

Patiënten en naasten scoren voor een aantal symptomen significant verschillend qua voorkomen en invloed op het dagelijks functioneren. In aflopende mate hebben benauwdheid, veranderende stem, moeite met een korte wandeling buiten, boosheid, en slap voelen, volgens de patiënt zelf, een grote negatieve invloed op het dagelijks functioneren. Conclusie. Patiënten met hoofd-halskanker

in de palliatieve fase ervaren een groot aantal verschillende symptomen. Het verkregen inzicht kan zorgen voor een betere aansluiting van de zorgverlening op aanwezige symptomen. In de zorgrelatie tussen patiënt, naasten en zorgverleners moet aandacht worden besteed aan de gevonden discrepanties.

Geen speeksel, geen leven

Dr. Casper P. Bots, tandarts-epidemioloog, Nederlands Speekselcentrum



Speeksel is onmisbaar bij het handhaven van een optimaal mondmilieu. Een groot aantal componenten in speeksel beschermt de

zachte en harde weefsels in de mond tegen bacteriële infecties, tandbederf en tanderosie.

Het belang van speeksel komt aan het licht wanneer door diverse oorzaken

deze natuurlijke bescherming wegvalt. Dit tekort aan speeksel kan behalve door bestraling in het hoofd-halsgebied ook ontstaan door medicatiegebruik, systemische ziekten of stress. Door een speekseltekort kan een normaal functionerende, gezonde mond binnen zeer korte tijd sterk achteruitgaan.

In de lezing zal worden ingegaan op de achtergronden van speekselsecretie en de diagnostiek. Ook wordt het verschil tussen hyposalivatie (een objectief speekseltekort) en xerostomie (subjectieve beleving van een droge mond) verder uitgewerkt.

Daarnaast wordt een update gegeven van de behandelmogelijkheden bij een droge mond. Hierbij speelt een rol of secretie nog mogelijk is of dat er absoluut geen speeksel meer te stimuleren is. Wanneer stimulatie met een smaak- of kauwprikkel nog mogelijk is, verdient dit altijd de voorkeur. Bij het volledig wegvallen van deze secretie kan door middel van palliatieve mondzorg zoals kunstspeeksel of mondgels de droogteklaacht worden verlicht.

Was het 't waard?

Dr. G.F.E.C. van der Linden van den Heuvel (Chiquit), klinisch psycholoog, UMC Groningen
Drs. G.J. van der Laan (Geert), Tandarts MFP, UMC Groningen



Onderzoek naar de kwaliteit van leven bij patiënten in de hoofd-hals oncologie is gericht op het resultaat van de behandeling en op de last die de behandeling lichamelijk of mentaal heeft gegeven: een behandeling die technisch goed mogelijk is, hoeft bij de betreffende



patiënt immers niet goed uit te pakken. Het lijkt vanzelfsprekend dat hierbij uitsluitend wordt gekeken naar patiënten die in leven zijn. Toch blijft een belangrijke bron van informatie onbenut. De vijf-jaars overleving in de hoofd-hals oncologie ligt nog altijd rond de 50% en daarmee ontbreekt de ervaring van de helft van de patiënten, de 'non-survivors'. Bij het nadenken over de voors en tegens van verschillende behandelopties blijft hun beschouwing in principe achterwege. De omvang en consequenties van deze vertekening kennen we niet. Wij menen dat het goed zou zijn behandelingen niet alleen te evalueren met patiënten en behandelteams, maar ook met nabestaanden

van patiënten. Het is niet gezegd dat 'de stem van de non-survivors' tot koerswijzigingen leidt in behandelstrategie. De huidige koers is echter gebaseerd op informatie die voor de helft ontbreekt. Door het interviewen van nabestaanden kan deze lacune worden gevuld. Een voorbeeld hiervan zal tijdens de presentatie worden getoond aan de hand van een 10 minuten durend videoverslag van een interview met een weduwe van een patiënt die kort na een zeer uitgebreide reconstructief chirurgische ingreep behandeling overleed.

Najaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

**Samenvattingen van de presentaties op het gebied van de hoofd-halsoncologie
Nederlandse Vereniging Mondziekten Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Hoofd-Hals-
gebied, Groenekan, 5 en 6 november 2009**

Gecombineerde EpCAM/Claudin-7 immunoexpressie heeft mogelijk een E-cadherin onafhankelijke invloed op metastasering in OSCC

L.J. Melchers *, J.E. van der Wal **, E. Schuurung **, J.L.N. Roodenburg *
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie*, Afd. Pathologie**, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Doel

Gedereguleerde expressie van verschillende celadhesie moleculen is beschreven als oorzaak van invasieve groei en lymfogene metastasering van het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en orofarynx (OSCC). Het doel van deze studie is de co-expressie van E-cadherin, EpCAM en Claudin-7 in OSCC te onderzoeken als mogelijke markers voor de voorspelling van lymfogene metastasering in OSCC. EpCAM vormt een functioneel celadhesie molecuul met Claudin-7 en kan E-cadherin vervangen, resulterend in zwakkere cel-cel adhesie. Onze hypothese is dat wanneer naast E-cadherin ook EpCAM of Claudin-7 afwezig is, cel-cel adhesie nog verder afneemt, en geassocieerd is met lymfogene metastasering.

Methode

Er is een database opgezet met clinicopathologische en follow-up data van alle primaire OSCCs behandeld in de Werkgroep Hoofd- Halsoncologie van het UMCG in de periode 1997-2008 en waarvan formaline-gefixeerd, paraffine ingebed materiaal aanwezig is (403 tumoren). In deze pilotstudie hebben we 20 pN0 en 20 pN+ tumoren geselecteerd en een tissue microarray (TMA) van het tumor invasief-ront gemaakt. Op deze TMA is immunohistochemie gedaan met antilichamen tegen E-cadherin, EpCAM en Claudin-7.

Resultaten

Voorlopige data tonen dat E-cadherin expressie negatief geassocieerd is met pN status ($p=0.007$). EpCAM/Claudin-7 co-expressie is positief geassocieerd met pN status (X2test for trend $p=0.042$). Er is

geen associatie tussen E-cadherin en EpCAM/Claudin-7 co-expressie.

Conclusie

Verlies van E-cadherin expressie speelt een rol bij metastasering van OSCC. Verminderde co-expressie van EpCAM en Claudin-7 is niet geassocieerd met metastasering. Integendeel, toegenomen EpCAM/Claudin-7 co-expressie bevordert metastasering, onafhankelijk van E-cadherin expressie. Dit suggereert dat niet celadhesie, maar andere functies van EpCAM een rol spelen bij metastasering in OSCC.

Seriële FDG-PET in de follow-up van curatief behandelde plaveiselcelcarcinomen van de mondholte en orofarynx

C.A. Krabbe¹, J. Pruim², P.U. Dijkstra¹, H. Balink³, B.F.A.M van der Laan⁴, J.G.A.M. de Visscher⁵, J.L.N. Roodenburg¹
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie¹, Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming² en KNO⁴, UMC Groningen en Afdeling Nucleaire Geneeskunde³ en Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie⁵, Medisch Centrum Leeuwarden.

Doel

Curatief behandelde patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en orofarynx hebben kans op het ontwikkelen van een recidief en 2e primaire tumoren. Het doel

van dit onderzoek was het bepalen van de waarde en timing van seriële FDG-PET in de detectie van deze recidieven en/of 2e primaire tumoren in het eerste jaar na behandeling.

Methode

In deze prospectieve studie werden 48 opeenvolgende patiënten geïncludeerd na in opzet curatieve behandeling van een plaveiselcelcarcinoom (stadium 3/4) van de mondholte en/

of orofarynx. Follow-up was tweeledig: patiënten ondergingen reguliere follow-up (poliklinische controles) en daarnaast seriële FDG PET scans 3, 6, 9 en 12 maanden na behandeling. Resultaten van de reguliere follow-up en FDG PET scans werden gevalideerd aan de hand van histopathologie of 18 maanden follow-up.

Resultaten

FDG PET presteerde significant beter

($p=0.035$) dan de reguliere follow-up in het diagnosticeren van recidieven en tweede primaire tumoren. Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde van FDG PET waren respectievelijk 100%, 43%, 51% en 100%. Voor de reguliere follow-up waren deze waarden respectievelijk 0%, 60%, 0% en 50%. Diagnostische eigenschappen van FDG PET waren onafhankelijk van timing. FDG PET, 3 en 6 maanden na behandeling detecteerden 16 van de 18 maligniteiten.

Conclusie

FDG PET is een waardevol diagnosticum in de follow-up van patiënten behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom van mondholte en/of orofarynx en detecteert maligniteiten voordat deze tot klinische verdenking leiden tijdens reguliere follow-up. De beste timing voor een routinematige FDG PET is 3 tot 6 maanden na behandeling.

Validatie van een genexpressieprofiel ter voorspelling van lymfogene metastasering van het hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HHPCC)

F.K.J. Leusink¹, P. Roepman⁶, R. Broekhuizen³, W. Braunius², P.J. van Diest³, R. Koole¹, P.J. Slootweg⁵, F.C.P. Holstege⁴, J.A. Kummer³.

Afdeling ¹Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie ²KNO, ³Pathologie en ⁴Fysische Chemie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁵Pathologie, St Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, ⁶Agendia B.V. Amsterdam

Inleiding

HHPCC's zijn in staat te metastaseren naar de lymfklieren van de hals, hetgeen stadiëren en zonodig verwijderen van deze lymfklieren noodzakelijk maakt. Huidig klinisch onderzoek is vooralsnog niet betrouwbaar in het aantonen van deze metastasen. Daarom passen veel klinieken de supra-omohyoidale halsklierverwijdering (SOHND) toe bij patiënten zonder klinisch aantoonbare metastasen. De SOHND leidt echter tot overbehandeling van patiënten zonder lymfkliermetastasen. In een vorige studie werd een genexpressie profiel ontwikkeld dat metastaserende van niet- metastaserende HHPCC's betrouwbaar kon onderscheiden met een 100% voorspellende nauwkeurigheid voor de N0-status¹. Het doel van de huidige

studie was dit profiel op een groter cohort en m.b.v. een verschillend, commercieel, microarray platform te valideren.

Methode

Het reeds geïdentificeerde (HHPCC) genexpressieprofiel¹ werd gevalideerd m.b.v. een Agilent microarray platform in een groep van 94 primaire HHPCC's (39 N0, 55 N+). De resultaten werden vergeleken met de huidige klinische diagnose.

Resultaten

Het genexpressie profiel bleek opnieuw sterk geassocieerd met lymfkliermetastasering ($p=1.58 \times 10^{-5}$). De Odds Ratio (OR) van het genexpressie profiel was 11.0 t.o.v. 14.7 voor het klinisch onderzoek. Echter integreren van het genexpressie profiel met het klinische onderzoek resul-

teerde in een OR van 34.8 met een voorspellende nauwkeurigheid van 85% voor de N0-status t.o.v. slechts 67% voor het klinische onderzoek.

Conclusie

Integreren van het genexpressie profiel met het huidige klinisch onderzoek resulteert in een betere diagnose van de lymfklierstatus van HHPCC-patiënten. Dit biedt mogelijkheden voor het meer op maat behandelen van de hals van patiënten met een HHPCC.

Literatuur

Roepman P et al., Nat Genet. 2005 Feb; 37(2):182-6

Geeft de onderarmslap beter resultaat dan primaire sluiting of thiersch-plastiek bij tong- of mondbodem reconstructie?

B. Muller, R. Koole, E.M. van Cann
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, UMC Utrecht.

Inleiding

De behandeling van eerste keuze van een tong- of mondbodemcarcinoom is lokale resectie met in de meeste gevallen een halsklierdissectie. Vooral grotere defecten kunnen leiden tot aanzienlijke verslechtering van orale functies en kwaliteit van leven. Verondersteld wordt dat reconstructie met een onderarmslap leidt tot betere kwaliteit van leven dan primaire sluiting of een thiersch-plastiek.

Vraagstelling

Geeft voor de reconstructie van de tong en mondbodem een onderarm-slap betere kwaliteit van leven dan

primaire sluiting of een thiersch-plastiek? Hypothese: een onderarmslap geeft nauwelijks betere kwaliteit van leven dan primaire sluiting of een thiersch-plastiek.

Methode

Patiënten werden geïncludeerd die tussen 1998 en 2008 waren geopereerd voor een unilateraal gelegen eerste primaire tong- of mondbodem carcinoom en sindsdien geen secundair event hadden ontwikkeld. Kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EORTC vragenlijsten QLQ-C30 v3.0 en H&N35. Correlaties werden onderzocht om de relatie te bepalen tussen methode van reconstructie en kwaliteit van leven.

Resultaten

Een onderarmslap geeft niet zondermeer betere kwaliteit van leven dan primaire sluiting of thiersch-plastiek.

Conclusie

Bij de keuze van methode van reconstructie spelen meerdere factoren een rol.

Literatuur

Aaronson NK, et al. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85: 365-376

Behandelresultaten van de n0-hals bij primair parotis carcinoom: een systematische review

M.H. Valstar*, M.W.M. van den Brekel+, L.E. Smeele+ *Vakgroep Mondziekten en Kaakchirurgie, AMC, Amsterdam +Vakgroep Hoofd-Hals Oncologie en Chirurgie, NKI-AVL, Amsterdam

Achtergrond

Kritische evaluatie van behandelresultaten van primair parotiscarcinoom wordt beperkt door pathologische diversiteit en lage incidentie. Wetenschappelijk bewijs voor de optimale behandeling van de N0-hals is beperkt.

Doel

Bepalen van de regionale recidiefkans van de N0-hals bij primair parotiscarcinoom.

Vraagstelling

Kan uit de beschikbare recente literatuur een optimale behandeling worden geëxtraheerd van de N0-hals bij patiënten met primair parotiscarcinoom?

Methoden

Er werd een systematische review uitgevoerd. Gezocht werd naar Engels-

talige publicaties over primair parotiscarcinoom uit de periode 1997-2007 in de Pubmed en Embase databestanden.

Van een patiëntenpopulatie dienden definitieve pathologie, stadiëring en behandeling te worden beschreven. Uit 1104 publicaties werden 19 retrospectieve onderzoeken geselecteerd met in totaal 2703 patiënten. Prospectieve onderzoeken die electieve behandeling met radiotherapie, chirurgie en expectatief beleid vergeleken, werden niet gevonden.

Resultaten

Van de geschikte populaties was 83% klinisch N0. Rapportage betreffende electieve halsklierdissecties kende beperkingen, maar toonde occulte metastasen in 23% van de onderzochte patiënten. Regionale recidieven traden op in 5% van de gevallen.

Conclusie

De discrepantie tussen het relatief hoge percentage van occulte metastasen en het gerapporteerde lage aantal regionale recidieven is mogelijk een aanwijzing voor effectieve behandeling met radiotherapie, dan wel electieve halsklier dissectie. Een prospectief onderzoek is om praktische redenen niet haalbaar. Om meer inzicht te verkrijgen in de optimale behandeling is daarom het bundelen van informatie na gestandaardiseerde verzameling essentieel om de optimale behandeling te kunnen vaststellen. Hierbij dienen te worden vermeld: klinische en radiologische bevindingen, TNM-classificatie, histologie, behandeling van de primaire tumor en de hals, follow-up en uitkomsten (recidieven en ziekte-vrije overleving).

Ondervoeding en kwaliteit van leven van patiënten behandeld voor een mondholte- of orofarynxcarcinoom

H. Jager-Wittenaar¹, P.U. Dijkstra¹, A. Vissink¹, R.P. van Oort¹, B.F.A.M. van der Laan², J.L.N. Roodenburg¹

¹Mondziekten, Kaak- Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

²Keel-, Neus-, en Oorheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Doel

Bepalen van de relatie tussen ondervoeding en kwaliteit van leven (QoL) van patiënten die zijn behandeld voor een mondholte- of orofarynxcarcinoom.

Methode

In dit cross-sectionele onderzoek is bij 115 patiënten de aanwezigheid van ondervoeding (gewichtsverlies $\geq 10\%$ in 6 maanden of $\geq 5\%$ in 1 maand) bepaald. Inclusiecriteria waren: leeftijd ≥ 18 jaar, behandeld voor een mondholte- of orofarynxcarcinoom, behandeling max. 3 jaar geleden afgerond. De QoL is bepaald met behulp van EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-H&N35. Een scoreverschil van ≥ 10 punten werd beschouwd als klinisch relevant. Met behulp van de

Mann-Whitney toets zijn verschillen in QoL tussen ondervoede en niet-ondervoede patiënten getoetst.

Resultaten

16% van de patiënten (18/115) was ondervoed. Patiënten behandeld met (primaire of postoperatieve) radiotherapie of chemoradiatie waren significant vaker ondervoed (24%) dan patiënten behandeld met alleen chirurgie (8%) ($p=0.039$). De algehele QoL van ondervoede patiënten was klinisch relevant slechter dan die van niet-ondervoede patiënten (gem. verschil -10.4, $p=0.061$). Ondervoede patiënten scoorden significant en klinisch relevant slechter op fysiek functioneren (gem. verschil -16.4, $p=0.007$), vermoeidheid (gem. verschil 11.8, $p=0.034$), slikklachten (gem. verschil 18.3, $p=0.005$), taai spreeksel (gem. verschil 25.4, $p=0.011$), droge

mond (gem. verschil 19.9, $p=0.032$), spreken (gem. verschil 16.9, $p=0.004$), eten in bijzijn van anderen (gem. verschil 11.2, $p=0.004$), sociaal contact (gem. verschil 10.5, $p=0.021$) en gebruik van sondevoeding (gem. verschil 19.1, $p=0.002$).

Conclusie

Ondervoede patiënten ervaren een slechtere algehele QoL dan niet-ondervoede patiënten. Ondervoeding lijkt een negatief effect op fysiek functioneren en vermoeidheid te hebben. Daarnaast ervaren ondervoede patiënten meer orale klachten, welke waarschijnlijk gerelateerd zijn aan radiotherapie.

**1000
HELDEN
GEZOCHT**

**SUPER
SPOED!**

**In onze strijd tegen
kanker zoeken wij met
snelheid 1000 helden.**

**Ben jij onze nieuwe held? Sms dan 'held'
naar 3388* of ga naar www.fightcancer.nl
en meld je aan als donateur.**

Love life. Fight[®] cancer.

Empowered by KWF Kankerbestrijding

* je wordt teruggebeld

Najaarsvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen

Samenvattingen van de presentaties op het gebied van de hoofd-halsoncologie
Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Hoofd-Hals-gebied,
Nieuwegein, 19 en 20 november 2009

Nieuwe kandidaat eiwit-biomarkers voor detectie van premaligne velden in de mondholte: naar vroeg-diagnose van mondholte-kanker

T.B.M. Schaij-Visser, A.P. Graveland, B.J.M. Braakhuis, C.R. Leemans, M. Slijper, R.H. Brakenhoff (Amsterdam – VUmc en Biomolecular Mass Spectrometry and Proteomics Group, Netherlands Proteomics Center, Bijvoet Center for Biomolecular Research and Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit van Utrecht and het Netherlands Proteomics Centre)

Doel

Plaveiselcelcarcinoom van de mondholte (PCCMH) ontstaat in een premaligne voorloperveld van genetisch veranderde cellen. Met behulp van een proteomics benadering beoogden we een aantal nieuwe eiwit-biomarkers te identificeren die voorlopervelden kunnen detecteren en het risico op progressie naar kanker kunnen vaststellen.

Materiaal en methoden

De eiwit-profielen van genetisch gekarakteriseerd normaal, voorloper- en

tumorweefsel van acht patiënten werden geanalyseerd met 2D-DIGE (2-dimensionaal difference-in gel electrophoresis) en significant verschillende eiwitten werden geïdentificeerd met massa-spectrometrie (LC-FT-ICR-MS/MS).

Resultaten: In totaal identificeerden we in 45 eiwit spots een significant verschil in expressie niveau, met de meest uitgesproken verschillen tussen tumor en normaal weefsel. Voorbeelden van eiwitten met een lagere expressie in tumor dan in normaal weefsel zijn keratine 4, keratine 13, cornulin en SPRR3, allemaal eiwitten betrokken bij cel-differentiatie. Veran-

deringen in expressie niveau werden bevestigd met immuunhistochemie. In een retrospectieve case-control benadering konden we de waarde van een aantal markers bevestigen om lokaal een nieuwe tumor te voorspellen.

Conclusie

We hebben de eiwitprofielen vergeleken van genetisch gekarakteriseerd tumor- (PCCMH), voorloper- en normaal weefsel en eiwit-biomarkers geïdentificeerd die kunnen verspreiden welk voorloperweefsel het meeste risico op progressie naar kanker vertoont.

Genetische classificatie van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (HHPCC) identificeert subgroepen met een verschillende prognose

S.J. Smeets, R.H. Brakenhoff, B. Ylstra, C.R. Leemans, B.J.M. Braakhuis (Amsterdam – VUmc)

Doel:

Humane papilloma virus (HPV)-positieve en -negatieve HHPCC kunnen onderscheiden worden op grond van hun genetisch profiel. Doel van dit onderzoek was patronen van chromosomale veranderingen te analyseren in een groep HHPCC die geen HPV bevatten om andere groepen te onderscheiden met betrekking tot etiologische en klinische parameters.

Materiaal en methoden:

Negenendertig HHPCC werden geclassificeerd op basis van het genetisch

patroon dat werd bepaald met micro-array CGH (comparative genomic hybridization). De aldus gevonden subgroepen werden onderling vergeleken qua patiënten- en tumorkarakteristieken (Fisher's exact test) en overleving (Kaplan-Meier en log-rank).

Resultaten:

Het classificatie algoritme onderscheidde drie groepen, één subgroep (N=8) met nauwelijks chromosomale veranderingen, een andere (N=26) met een relatief groot en een derde (N=5) met een zeer groot aantal chromosomale veranderingen. Deze indeling was significant

($p=0.003$) geassocieerd met overleving, met de beste overleving in de genetisch 'stille' subgroep en de slechtste overleving in de meest afwijkende subgroep. Het stille profiel was significant geassocieerd met wild-type p53, het vrouwelijk geslacht en een zeer beperkte alcoholconsumptie.

Conclusie:

De ontdekking van deze nieuwe subgroepen van HHPCC met unieke genetische en klinische kenmerken heeft belangrijke consequenties voor toekomstig basaal en klinisch onderzoek.

Expressie van oestrogeen receptoren in de humane larynx

J.W. Brunings, J.J.B.F.G. Schepens, F. Bot, C.J. Peutz-Kootstra, B. Kremer (Maastricht)

Doel

De kwaliteit van de vrouwelijke stem verandert onder invloed van de menstruele cyclus en hormonale verschillende situaties zoals zwangerschap en menopauze. De onderliggende pathofysiologie is onbekend. Het doel van dit onderzoek is de aanwezigheid van oestrogeen receptoren (ER) en progesteron receptoren (PR) in de humane stemplooi te bewijzen.

Materiaal en methode

34 biopten van goedaardige stemplooi afwijkingen bij vrouwen, ver-

kregen tijdens operaties in 2006, zijn immunohistochemisch onderzocht voor ER en PR expressie door twee onafhankelijke pathologen. In een tweede studie werden 25 stemplooi bipten van larynxoedeem en laryngoceles, verkregen tijdens operaties uit 2003-2006, onderzocht.

Resultaten

Specifieke immunohistochemische aankleuring voor ER en PR werden gezien in larynxoedeem en laryngoceles. Niet-specifieke aankleuringen werden gevonden in biopten met reactieve veranderingen

zoals cysten, noduli en poliepen.

Conclusie

Deze studie toont de aanwezigheid van oestrogeen en progesteron receptoren aan in larynxoedeem van de vrouwelijke stemplooi en laryngoceles. De aanwezigheid van receptoren in laryngoceles is te verklaren door de aanwezigheid van secernerende klieren waarin deze expressie altijd positief is. Verder onderzoek naar de functie van ER en PR in larynxoedeem wordt aanbevolen.

Complicaties na totale larynxextirpatie en totale larynxextirpatie met farynxextirpatie

L.C.Draaijer, H.A.M Marres, F.J.A van den Hoogen, R.P.Takes (Nijmegen)

Doel

Vaststellen hoe vaak complicaties en problemen in de wondgenezing voorkomen bij patiënten die een totale larynxextirpatie (TLE) dan wel totale larynxextirpatie met farynxextirpatie (TLPE) ondergaan en of de kansen op het ontstaan hiervan kunnen worden voorspeld of ingeschat aan de hand van pre- en postoperatieve factoren zoals radiotherapie en type operatie.

Materiaal en methode

Retrospectief onderzoek waarbij van 122 patiënten die over de periode 01-01-2000

tot en met 31-12-2004 een TLP/TLPE ondergingen gegevens werden verzameld over complicaties zoals fistels, wondgenezingsstoornissen en stenose met slik- en spraakproblemen. Alle complicaties zijn afgezet onder meer tegen pre- en postoperatieve radiotherapie en het type operatie. Tevens is de overleving bepaald.

Resultaten

De meeste complicaties na een TLE/TLPE ontstaan in geval van eerdere radiotherapie. Postoperatieve radiotherapie lijkt geassocieerd met een lagere kans op fistelvorming. TLPE kent meer postoperatieve complicaties dan

TLE. De 5-jaars overleving na TLE en TLPE is nagenoeg gelijk.

Conclusie

Eerdere radiotherapie voorafgaand aan een TLE/TLPE is predisponerend voor de ontwikkeling van postoperatieve complicaties, zoals fistelvorming en wonddefecten. De kans op fistelvorming en wonddefecten na een TLPE komt significant meer voor dan na een TLE. De overleving na een TLE of een TLPE is nagenoeg gelijk.

Management of laryngeal mucosal premalignant lesions: clinical practice in the Netherlands and review of the literature

A.J.H.M. Fleskens, J.A.W.M. van der Laak, P.J. Slootweg, R.P. Takes (Nijmegen)

Objective

To investigate the current clinical management of laryngeal mucosal premalignant lesions (LMPLs) among otorhinolaryngologists and head

and neck surgeons in the Netherlands. Furthermore we compared the investigated practice in the Netherlands with the results published in the literature.

Material and Method

A questionnaire to assess the management of LMPLs was used. It consists of a systematic series of figures representing the initial presentation

of a patient with a leukoplakic lesion at 12 different anatomical locations. The group consisted of head and neck surgeons of all tertiary referral hospitals in the Netherlands (n=22) and a random selection of otorhinolaryngologists (n=25) from secondary referral hospitals throughout the Netherlands.

Results

The initial management (surgical

excision versus biopsy) of head and neck surgeons in comparison with otorhinolaryngologists showed significant differences in 7 locations ($p<0.001$, $p<0.01$ and $p<0.05$). In addition, notable differences were observed concerning the treatment of glottic lesions and in case of mild/moderate dysplasia after biopsy. Also among head and neck surgeons no uniform management was noticed.

Conclusion

Discussion and development of guidelines concerning the management of LMPLs could be useful.

Pathologische kenmerken en prognostische factoren van geresecteerd plaveiselcelcarcinoom van de trachea

J. Honings, H.A. Gaissert, R. Ruangchira-Urai, D.J. Mathisen, E.J. Mark (Nijmegen, Boston – VS)

Doel

Terwijl plaveiselcelcarcinoom (PCC) de meest voorkomende maligniteit in de trachea is, beschrijven slechts enkele studies de pathologische kenmerken die intra-operatieve beslissingen en prognose mogelijk zouden beïnvloeden.

Materiaal en methode

Negenenvijftig gevallen van tracheaal PCC behandeld tussen 1985 en 2008 met segmentale trachearesectie werden geanalyseerd, waarbij in 24% de carina en in 14% het inferieure deel van de

larynx deel van de resectie waren. De tumoren werden geclassificeerd door het graderen van histologische differentiatie en andere bekende microscopische kenmerken van PCC.

Resultaten

Van de 59 tumoren was 24% (14/59) goed gedifferentieerd, 49% (29/59) matig gedifferentieerd en 27% (16/59) slecht gedifferentieerd. Ongunstige prognostische factoren waren ingroei in de schildklier (alle vijf patiënten met deze eigenschap overleden door tumor-groei binnen 3 jaar) en invasie van lymfevaten (gemiddelde overleving 4,6 versus 7,6 jaar).

Keratinisering, dyskeratose, acantholyse, necrose en dikte van tumor beïnvloedden de overleving niet.

Conclusie

Aangezien chirurgische resectie de enige curatieve behandelingsmogelijkheid is, zou de chirurg tumorvrije resectieranden moeten nastreven, eventueel met gebruikmaking van intra-operatieve vriescoupes. De patholoog kan belangrijke aanvullende informatie verschaffen, met name de tumor differentiatie, invasie van lymfevaten, resectieranden en ingroei in de schildklier.

Tien jaar ervaring met fotodynamische therapie voor mondholte- en orofarynxcarcinoom: een retrospectieve analyse van 170 patiënten

B. Karakullukcu, K. van Oudenaarde, M.P. Copper, M. Wildeman, W.M.C. Klop, I.B. Tan (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel

Retrospectieve evaluatie van patiënten die met fotodynamische therapie (PDT) werden behandeld voor primair dan wel recidief mondholte- en/of orofarynxcarcinoom.

Patiënten en methode

Vanuit de PDT database werden 170 patiënten geselecteerd die behandeld zijn vanwege een carcinoma in situ,

een primair (T1-2N0) of beperkt recidief mondholte-/ orofarynxcarcinoom, of in verband met multiple primaire tumoren. Uitkomst parameters waren loco-regionale controle, ziektespecifieke en algehele overleving. Binnen de studiepoppulatie werden 226 tumoren behandeld met PDT. Het betrof in 95 gevallen een primaire, en in 131 gevallen een niet-primaire tumor. De niet-primaire groep was onderverdeeld in recidieven (n=95), multi-pele tumoren

(n=58) en resttumoren (n=8).

Resultaten

De overall respons (OR) van de studie populatie is 90.7% met een complete respons van (CR) 70.8%. De respons van primaire tumoren was respectievelijk 96,8% (OR) en 77.9% (CR); voor de niet-primaire tumoren was dit respectievelijk 86,2% en 65.6%. De gemiddelde duur van de loco-

regionale controle voor de patiënten-groep met een CR is 102.0 maanden.

Conclusie

PDT heeft een klinische respons vergelijkbaar met conventionele me-

thoden. Naast een succesvolle behandelingsmodaliteit voor primaire tumoren van mondholte en orofarynx, is PDT ook een aantrekkelijke behandeloptie voor patiënten met recidieven of multiple tumoren in deze regio.

Preoperatieve beeldvorming en radicaliteit bij maxillectomie patiënten

A. Kreeft, L.E. Smeele, C.R.N. Rasch, Ch.R. Leemans, D.H.F. Rietveld, A.J.M. Balm (Amsterdam NKI-AVL/AMC, VUmc)

Doel

Evaluatie van maxillectomie patiënten; correlatie van preoperatieve beeldvorming, radicaliteit, overleving en lokale controle. Patiënten en methode: Retrospectief statusonderzoek van 87 patiënten die een maxillectomie hebben ondergaan als primaire behandeling van een plaveiselcelcarcinoom.

Resultaten

Een derde (33%) van alle verrichte

resecties is irradicaal, met in 2/3 van alle irradicale resecties aan de dorsale of dorsocraniale zijde positieve resectie randen. Significante factoren voor irradicaliteit zijn oorsprong in de sinus maxillaris in plaats van de mondholte ($p=0.001$), radiologische invasie in een aangrenzende neusbijholte, de pterygoïdruimte, schedelbasis, fossa infratemporalis of nasofarynx ($p=0.004$), en in de orbita bodem of lamina cribrosa ($p=0.024$). Irradicaliteit is gerelateerd aan een tweemaal verhoogd risico op zowel overlijden in het algemeen, als door de ziekte (respectievelijk hazard ratio (HR) = 2.7,

95% Confidence Interval (CI) 1.3-5.5 en HR=2.0, 95% CI 0.8-5.0, aangepast voor T-stadium, tumor oorsprong en adjuvante radiotherapie). De relatie tussen irradicaliteit en lokaal recidief lijkt te bestaan, echter niet statistisch significant, (HR= 1.8, 95% CI 0.7-4.6).

Conclusie

Patiënten met op de preoperatieve beeldvorming craniale of dorsale tumoruitbreiding hebben een hoger risico op irradicale maxillectomie met negatieve gevolgen voor overlevingskans.

Een eenmalige operatieve reconstructie van een huiddefect in de uitwendige gehoorgang door middel van een postauriculaire, inferior gesteelde huidlap bij patiënten met langdurige klachten van osteoradionecrose

R.M. Metselaar, A.G. Dumans, M.P.C. van der Huls, W. Sterk, L. Feenstra (Rotterdam)

Doel

Het evalueren van de resultaten van een eenmalige operatieve reconstructie van een huiddefect in de uitwendige gehoorgang door middel van een postauriculaire, inferior gesteelde huidlap bij patiënten met langdurige klachten van osteoradionecrose. Alle patiënten werden pre- en postoperatief behandeld met hyperbare zuurstof.

Patiënten en methode

Het betreft een prospectieve studie naar de resultaten van een eenmalige ingreep waarbij bij vijf patiënten met

klachten van osteoradionecrose van de uitwendige gehoorgang het avitale bot uit de gehoorgang werd verwijderd en het huiddefect werd gereconstrueerd. Alle patiënten werden pre- en postoperatief behandeld met hyperbare zuurstof.

Resultaten

Bij vier van de vijf patiënten werd een intacte gehoorgangshuid gezien na de operatieve reconstructie in combinatie met hyperbare zuurstoftherapie. Bij één patiënt was een aanvullende ingreep nodig om een klein rest-defect van huid te bedekken. De wondgenezing bij een andere patiënt verliep onbevredigend,

waarbij een deel van de benige gehoorgang onbedekt bleef.

Conclusie

Bij osteoradionecrose van de uitwendige gehoorgang kan na verwijderen van het avitale bot het huiddefect worden gereconstrueerd met een inferior gesteelde huidlap. Hoewel niet wetenschappelijk bewezen, heeft pre- en postoperatieve behandeling met hyperbare zuurstof mogelijk toegevoegde waarde ter verbetering van de wondgenezing in bestraald gebied.

Kwaliteit van halsklierdissecties in het LUMC.

E. Poelman, A.P.M. Langeveld, L-A van der Velden J.C. Jansen (Leiden)

Doel

Het evalueren van de chirurgische kwaliteit van in het Leids Universitair Medisch Centrum uitgevoerde halsklierdissecties.

Materiaal en methode

In de periode van januari 1998 tot januari 2008 werden in een retrospectieve studie 408 patiënten geïnccludeerd, die 491 halsklierdissecties hadden ondergaan. Optreden van een regionaal recidief in het geopereerde gebied, werd beschouwd als

primaire eindpunt. Hieruit werd de failure rate bepaald. Door middel van een cox-proportional hazards analyse werden risicofactoren voor falen geïdentificeerd.

Resultaten

De failure rate was 7,8% is vergelijkbaar met de in andere studies gerapporteerde resultaten. Bij cN0 patiënten was de failure rate echter 17,2% en bij patiënten uit deze groep met occulte metastasen (cN0 – pN+) was het risico op recidief significant verhoogd (hazard ratio 4,3).

Het is mogelijk dat deze patiënten onvoldoende radicaal werden geopereerd of onvoldoende werden nabehandeld.

Conclusie

Ondanks dat de resultaten van halsklierdissectie in het LUMC niet ongunstig afsteken tegen resultaten die door anderen zijn gepubliceerd, verdient het relatief hoge recidiefpercentage bij de geopereerde N0 hals, nadere aandacht.

De voorspellende waarde van het HPV en het Chung gen-expressie profiel bij tumoren in het hoofd-halsgebied, behandeld met chemoradiatie, onafhankelijk van klinische factoren

J. Pramana, M.C.de Jong, M.W.M. van den Brekel, A.J.M. Balm, A.C. Begg, C.R.N. Rasch (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel

Zowel klinische factoren als gen-expressie profielen kunnen lokale controle na chemoradiatie voorspellen bij hoofd-halstumoren. Het doel van deze studie is om klinische factoren en gen-expressie profielen te combineren in een model om lokale controle te voorspellen.

Patiënten en methode:

We hebben gen-expressie data van 92 patiënten met hoofd-halstumoren, behandeld met chemoradiatie, geana-

lyseerd. Het Chung hoog risico en Slebos HPV expressie profiel werden getoetst in een model samen met klinische factoren waaronder leeftijd, geslacht, tumor locatie, tumor volume, T- en N stadium, en HPV status.

Resultaten

Van de 92 patiënten voldeden er 75 aan de inclusiecriteria voor deze studie. In een multivariate analyse, waren tumor locatie (mondholte vs. farynx, hazard ratio 4.2 [95% CI 1.4-12.5]), het Chung hoog risico profiel (high vs. low risk profile, hazard

ratio 4.4 [95% CI 1.5-13.3]) en HPV profiel (negative vs. positive profile, hazard ratio 6.2 [95% CI 1.7-22.5]) voorspellend voor lokale controle.

Conclusie

Het Chung hoog risico profiel, en HPV expressie profiel zijn voorspellend voor lokale controle na chemoradiatie in hoofd-halstumoren, onafhankelijk van klinische factoren.

Endoscopische laserchirurgie versus radiotherapie bij vroeg stadium larynxcarcinomen

A.J. Remmelts, F.J.P. Hoebers, A.J.M. Balm, M. Hin, M.W.M. van den Brekel (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel

Evaluatie van stemkwaliteit en resultaten van laserchirurgie en radiotherapie als behandelingsopties voor T1-2 larynxcarcinomen.

Patiënten en methode

In een retrospectieve studie werden de resultaten van laserchirurgie (n=96) vergeleken met die van radiotherapie (n=218) bij patiënten met een T1-2 glottisch en supraglottisch larynxcar-

cinoom. Stemkwaliteit werd geanalyseerd door middel van het "physical" onderdeel van de voice handicap index (VHI) en de VU-vragenlijst.

Resultaten

Lokaal recidief in percentages voor respectievelijk laser en radiotherapie: Cis: 26%(6/23) en 0%(0/4); T1 supraglottisch: 0%(0/3) en (10%)1/10; T1a: 14%(7/50) en 7%(4/55); T1b: 20%(3/15) en 15%(4/27); T2: 20%(1/5) en 11%(14/122). Laryngectomie werd verricht bij 2/96(2%) in de lasergroep en 10%(21/218) in de radiotherapie groep.

Uiteindelijk overleden 24 patiënten aan hun ziekte waarvan 2 in de lasergroep. Subjectieve stemkwaliteitsvermindering bij patiënten met een glottisch carcinoom was frequenter in de lasergroep: 37%(22/59) versus 22%(19/83) en de gemiddelde score voor "physical" onderdeel van VHI, was respectievelijk 12,4 en 8,3.

Conclusie

De stemkwaliteit bij de lasergroep was minder

dan bij de radiotherapie groep, ook voor T1a tumoren. Uiteindelijke oncologische uitkomsten en larynxpreservatie zijn echter vergelijkbaar, zeker in de T1 groep. De keuze van behandeling zal bij iedere patiënt individueel gemaakt moeten worden waarbij deze aspecten moeten worden meegenomen.

Temperatuur en luchtvochtigheid op subglottisch niveau bij patiënten met een tracheotomie bij neus, mond en tracheotomie ademhaling

R.J. Scheenstra, S.H. Muller, A. Vincent, M.W.M. van den Brekel, F.J.M. Hilgers (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel

Bepaling van temperatuur en luchtvochtigheid op subglottisch niveau, die als streefwaarden kunnen dienen bij de verdere ontwikkeling van warmte- en luchtbevochtigers voor gelaryngectomeerde en tracheotomie patiënten.

Patiënten en methode

De subglottische temperatuur en luchtvochtigheid werd bij 10 patiënten met een hoofd-halscarcinoom, bij wie een tijdelijke, post-operatieve tracheotomie noodzakelijk was, geanalyseerd. Meting van temperatuur en luchtvochtigheid tijdens neus, mond

en tracheotomie ademhaling gedurende 10 minuten in gerandomiseerde volgorde. Statistische analyse gebeurde met behulp van een "mixed effect model".

Resultaten

De eind-inspiratoire temperatuur en luchtvochtigheid tijdens neus, mond en tracheotomie ademhaling waren 31.2, 31.3 en 28.3 ° C, en 29.3, 28.6 en 21.1 mg H₂O/L, respectievelijk. Hoewel statistisch niet significant, was er een trend dat de eind-inspiratoire luchtvochtigheid lager was bij patiënten na radiotherapie of met een groot postoperatief orofarynxdefect, zonder evidente verschillen in de temperatuur.

Conclusie

Deze op subglottisch niveau gemeten temperatuur en luchtvochtigheid in patiënten met tijdelijke tracheotomie kunnen worden gebruikt als streefwaarden voor verdere ontwikkeling van warmte- en luchtbevochtigers. Aangezien gecompromitteerde mucosa (na radiotherapie of als gevolg van de operatieve ingreep) de effectiviteit van de bevochtiging meer lijkt te reduceren dan die van de temperatuuruitwisseling, zullen waarschijnlijk iets hogere eind-inspiratoire vochtwaarden nagestreefd dienen te worden.

Conditionele, relatieve overleving in hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen; permanent, overmatig mortaliteitsrisico voor langdurige overlevers

M.P. van der Schroeff, S.A.M. van de Schans, J.F. Piccirillo, R.J. Baatenburg de Jong, M.L.G. Janssen-Heijnen (Rotterdam, IKZ Eindhoven, St. Louis, USA)

Doel

Dynamische voorspellingen met betrekking tot overleving van hoofd-halskanker kunnen naast verbeterde patiëntenvoorlichting ook inzichten geven in langetermijn effecten van tumor en patiëntgebonden karakteristieken op de overleving. In theorie kan er een bepaalde tijdsperiode

bestaan waarna de patiënt terugkeert naar een populatierisico op overleving.

Patiënten en Methode

7255 patiënten, leeftijd tussen de 25-90 jaar, met een primaire plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, gediagnosticeerd tussen januari 1980 and januari 2004, zijn geïnccludeerd.

We hebben conditionele vijf-jaars relatieve overleving voor elk additioneel jaar dat de patiënt overleefde berekend.

Resultaten

De conditionele relatieve prognose bereikte een plateau na vier jaar. Er resteert een permanent 20-25% permanent, over-

matig mortaliteitsrisico voor langdurige overlevers.

Conclusie:

Conditionele vijf-jaars relatieve overleving

voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied blijft ook 15 jaar na diagnose slechter in vergelijking met gematchde personen in de algemene populatie. We veronderstellen dat dit te maken heeft met

overmatige comorbiditeit, voornamelijk als gevolg van tabak en alcoholmisbruik.

Afbeelding van kritische tumor targets: de introductie van immunohistochemie *in vivo*

G.A.M.S. van Dongen, B.M. Tijink, D.A. Heuveling, P.K.E. Börjesson, R. de Bree, C.R. Leemans (Amsterdam – VUmc)

Doel

De ontdekking van nieuwe moleculaire targets op tumor cellen, bijv moleculen die cruciaal zijn bij celdeling, apoptose, angiogenese, invasie, en metastasering, heeft een enorme impuls gegeven aan de moleculaire diagnostiek en het ontwikkelen van slimme medicijnen. Hier presenteren we nieuwe technologie om de expressie van deze kritische targets *in vivo* te kunnen vaststellen.

Materiaal en methoden

Monoclonale antilichamen werden gelabeld met: (1) de positron emit-

ters zirconium-89 en jodium-124 voor het afbeelden en kwantificeren van moleculaire targets met behulp Positron Emissie Tomografie (immuno-PET), (2) de fluorescente stof IRDye800 voor "real time" afbeelding van targets in the mucosa met behulp van fotoimmunodetectie (FID). Immuno-PET en FID studies werden uitgevoerd in tumor-dragende muizen en kankerpatiënten.

Resultaten

Immuno-PET bleek in staat tot hoge resolutie afbeelding en kwantificatie van kritische hoofd-halskanker targets, waaronder targets die betrokken zijn

bij celdeling (epidermale groeifactor receptor: EGFR), angiogenese (vasculaire endotheliale groeifactor: VEGF), metastasering (cMET) en tumorstamcellen (CD44v6). FID bleek in staat tot hoge resolutie afbeelding van EGFR expressie in oppervlakkig gelegen tumoren.

Conclusie

Immuno-PET en FID zijn veelbelovende technieken voor het niet-invasief bepalen van target expressie *in vivo*, hetgeen van belang kan zijn voor diagnose, prognose en de selectie van patiënten voor (targeted) therapie.

Lymfedrainagepatronen van cutane melanomen in het hoofd-hals gebied

H.J. Veenstra, W.M.C. Klop, L. Vermeeren, O.E. Nieweg, P.J.F.M. Lohuis, A.J.M. Balm (Amsterdam NKI-AVL/AMC)

Doel

Evaluatie van lymfedrainagepatronen van cutane melanomen in de hoofd-hals regio met behulp van de sentinel node procedure.

Patiënten en methode

In een prospectieve setting werden de klinische, radiologische, per-operatieve en histologische gegevens van 65 hoofd-hals melanoom patiënten (Breslow $\geq$ 1mm of Clark level $\geq$ IV) geanalyseerd. Met behulp van conventionele lymfoscintigrammen en SPECT/CT werd het lymfedrainage patroon bestudeerd. De uiteindelijke sentinel node biopsieën werden verricht met behulp van scintigrammen en gammaprobe.

Resultaten

Bij alle patiënten werden één of meer sentinel nodes gevisualiseerd. Het mediane aantal geëxcideerde sentinel nodes was 2. Bij elf (17%) patiënten werden tumorpositieve sentinel nodes gedetecteerd.

Twee patiënten (3%) ontwikkelden een recidief in de hals (vals-negatieve ratio: 12,0%) Hoewel de lymfedrainagepatronen in het algemeen overeenkomen met de door Pathak et al.¹ gepubliceerde lymfedrainagekaart, bleek dat in 48% van onze patiënten één of meer van de sentinel nodes gedetecteerd werd in een niet voorspelde locatie (onder andere retro-auriculair, mastoïdaal, infra-occipitaal en laag in de hals).

Conclusie

Bij een aanzienlijk aantal hoofd-hals melanoom patiënten worden sentinel nodes gevonden op niet direct verwachte locaties in de hals; dit kan belangrijke implicaties hebben voor de uitgebreidheid van therapeutische halsklierdissecties. **Financiële steun.** Geen **Belangenconflict.** Geen

Literatuur

¹ Pathak I; O'Brien CJ; Petersen-Schaeffer K; McNeil EB; McMahon J; Quinn MJ; Thompson JF; McCarthy WH. Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern? Head & Neck 2001;23(9):785-90.

De ontwikkeling van een evidence-based kennis- en beslissingsondersteunend systeem voor de nazorg voor patiënten met kanker

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

Doel

De richtlijnen "Herstel na kanker" en "Detecteren behoefte psychosociale zorg" reflecteren de wetenschappelijke en sociale steun voor een geïntegreerde benadering van nazorg. Echter, zorgverleners hebben vaak onvoldoende operationele middelen om nazorg op een gestructureerde manier te verlenen. Ook is er weinig wetenschappelijk bewijs over de kosteneffectiviteit van nazorg. Anders ingerichte zorg zoals stepped care kan nazorg efficiënter maken. Het doel van dit project is om een evidence-based kennis en beslissingsondersteunend systeem te ontwikkelen voor de

nazorg voor kankerpatiënten.

Methode

Een computersysteem (OncoQuest) voor het monitoren van kwaliteit van leven werd geïmplementeerd in de klinische praktijk en een prospectieve studie werd uitgevoerd. Een cross-sectionele studie naar de behoefte aan nazorg werd uitgevoerd.

Resultaten

Kwaliteit van leven van hoofd-halskankerpatiënten is vaak verslechterd. Verwijzing naar nazorg is redelijk. De behoefte aan traditionele nazorg bij patiënten is beperkt; het merendeel maakt gebruik

van Internet. Stepped care strategieën met e-health als onderdeel werden ontwikkeld gericht op angst en depressie en spraak- en slikproblematiek.

Conclusie

Gestructureerd monitoren van kwaliteit van leven is toepasbaar en maakt getrapte zorg mogelijk. Verdere ontwikkeling van een web-based kennis- en beslissingsondersteunend systeem (OncoKompas) is gaande. Gerandomiseerde trials zijn gestart om de kosteneffectiviteit van "stepped care" vast te stellen.



Help ook

giro 300

www.hartstichting.nl

Nederlandse  Hartstichting



Pontus K.E. Börjesson

Vrije Universiteit Amsterdam

15 februari 2010

Promotores: prof. dr. G.A.M.S. van

Dongen, prof. dr. C.R. Leemans

Copromotor: prof. dr. R. de Bree

ISBN: 978-90-9025026-7

Ondanks verbeteringen in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC) komt in de gevorderde stadia de ziekte niet zelden terug in de vorm van locoregionale recidieven of metastasen op afstand. Een effectieve systemische therapie, als aanvulling op chirurgie en radiotherapie, is noodzakelijk om de behandelingsresultaten te verbeteren. Het laatste decennium is het klinisch gebruik van monoklonale antilichamen (MAbs) voor de verbetering van diagnostiek en behandeling van tumoren sterk toegenomen. Wanneer tumor-specifieke MAbs intraveneus aan de patiënt toegediend worden, binden deze zich selectief aan tumorcellen en als er aan deze MAbs een therapeutisch radionuclide (bijv. beta-emitter) gekoppeld wordt, heeft dit een tumordodend effect. Deze techniek wordt radioimmunotherapie (RIT) genoemd. Daarnaast bestaat ook radioimmunoscintigrafie (RIS), waarbij tumorcellen in beeld worden gebracht door het MAb te koppelen aan een diagnostisch radionuclide (bijv. positron-emitter). De binding van het MAb aan de tumor wordt daarbij met een gammacamera of een positron emissie tomografie (PET) camera afgebeeld; de laatste wordt ook wel immuno-PET genoemd.

Radioimmunodetectie en radioimmunotherapie van hoofd-halskanker

In het proefschrift worden de mogelijkheden van RIS en RIT beschreven in studies bij patiënten met een HHPCC. In alle studies werd gebruik gemaakt van MAbs gericht tegen CD44v6, een target antigeen met hoge selectieve expressie in HHPCC. Het betrof hier het chimere MAb (cMAb) U36 en het gehumaniseerde MAb (hMAb) BIWA4.

De eerste studie was een fase I stralingsdosis-escalatie RIT studie bij 20 incurabele HHPCC patiënten met hMAb BIWA 4 waaraan het therapeutische radionuclide rhenium-186 gekoppeld was (^{186}Re -hMAb BIWA 4, bivatuzumab). De maximaal tolerabele dosis (MTD) werd vastgesteld op $1,85 \text{ GBq/m}^2$, op welk niveau dosislimerende beenmergtoxiciteit optrad bij 1 van de 6 patiënten. Alle toedieningen werden goed verdragen en tumor-targeting was in alle gevallen uitstekend. Behoudens de beenmergtoxiciteit, werd ook een lichte vorm van orale mucositis gezien bij een klein gedeelte van de patiënten vooral in de hogere dosisgroepen. Bij 3 van de 6 patiënten die op MTD niveau waren behandeld, werd stabiele ziekte waargenomen met een duur van 6 tot 21 weken. Drie patiënten met stabiele ziekte ontvingen 3 maanden na de eerste toediening een tweede toediening van $1,85 \text{ GBq/m}^2$ bivatuzumab, zonder dat daarbij complicaties optraden. Bij slechts 10% van de patiënten werden humane anti-bivatuzumab antilichamen in het bloed waargenomen, hetgeen aangeeft dat de immunogeniciteit van het MAb gering is. Dosimetrie toonde aan dat deze vorm van therapie ook veilig is voor wat betreft de stralingsbelasting van normale organen.

De tweede studie betrof een "first-in-human" fase I studie waarbij de diagnostische, kwantificatie en dosimetrische mogelijkheden van immuno-PET met ^{89}Zr -gelabeld cMAb U36 werden geëvalueerd in 20 HHPCC patiënten met

primaire tumor en veelal lymfekliermetastasen. In deze studie werd aangetoond dat immuno-PET met ^{89}Zr -cMAb U36, veilig is, een lage immunogeniciteit heeft (10%), en op zijn minst even goed is als CT/MRI voor het detecteren van HHPCC lymfekliermetastasen. Dosimetrie toonde geen abnormaal hoge stralingsbelasting voor organen. Kwantificering van 'blood-pool' activiteit in het hart op basis van de PET, toonde een goede overeenkomst met de activiteit gemeten in afgenomen bloedmonsters. Kwantificering van MAb opname in tumoren toonde een goede overeenkomst tussen biopgegevens en PET-data.

Uit de beschreven studies kan worden geconcludeerd dat RIT met bivatuzumab veilig is en dat bovendien klinische responsen werden waargenomen. Zowel bivatuzumab als cMAb U36 hebben een lage immunogeniciteit. ^{89}Zr -immuno-PET detecteert de primaire tumor en lymfekliermetastasen net zo goed als CT en MRI. Daarnaast is het een veelbelovende, niet-invasieve kwantitatieve diagnostische modaliteit, die toegepast kan worden in MAb-onderzoek, bijvoorbeeld voor het selecteren van nieuwe veelbelovende therapeutische MAbs en voor het selecteren van patiënten die de grootste kans hebben op baat van een specifieke MAb behandeling.

Op basis van de bemoedigende bevindingen met immuno-PET zoals beschreven in dit proefschrift, zijn recent meerdere klinische studies (o.a. met HHPCC patiënten) met ^{89}Zr -gelabelde MAbs gestart.

Bernard M. Tjink

Vrije Universiteit Amsterdam

19 februari 2010

Promotores:

Prof.dr. G.A.M.S. van Dongen,

Prof.dr. C.R. Leemans,

Copromotor: prof.dr. R. de Bree

ISBN: 978-90-533-5245-8

De laatste decennia is er een duidelijk vooruitgang geboekt bij de lokale en regionale behandeling van hoofd-halskanker, maar de overlevingsduur na het ontstaan van de ziekte is nauwelijks verlengd. Patiënten met hoofd-halskanker ontwikkelen regelmatig recidieven, afstandsmetastasen en tweede primaire tumoren. Behandeling na eerdere uitgebreide behandeling in het hoofd-halsgebied is niet altijd mogelijk, daarom moeten meer specifieke 'gerichte' therapieën ('targeted therapies') worden ontwikkeld voor de locoregionale behandeling van tumoren, met als doel maligne weefsel selectief te vernietigen en gelijktijdig gezond weefsel te sparen. Daarnaast moeten adjuvante systemische strategieën worden ontwikkeld om occulte afstandsmetastasen en kleine achtergebleven tumorresten te vernietigen. Deze 'targeted therapies' kunnen ingezet worden als monotherapie of als combinatietherapie samen met radiotherapie en/of chemotherapie. Idealiter hebben deze therapieën een synergistisch effect. Het gebruik van 'multi-targeting strategieën' (een tumor aanvallen op meerdere aangrijpingspunten) in plaats van 'mono-targeting strategieën' zou een positief effect moeten geven op de effectiviteit van behandelingen van tumoren en op het voorkomen van therapieresistentie.

Dit proefschrift beschrijft een aantal preklinische en klinische studies waarin innovatieve 'targeted therapies' ontwikkeld en getest worden. De hierin beschreven strategieën moeten uiteindelijk leiden tot een

'Targeted therapies' bij de behandeling van hoofd-halskanker

betere locoregionale tumorcontrole met minder recidieven en afstandsmetastasen, resulterend in een langere overlevingsduur. Patiënten met hoofd-halskanker, die niet langer behandeld konden worden met een operatie of radiotherapie, werden behandeld met bleomycine elektroporatietherapie. Het cytostaticum bleomycine wordt hierbij rechtstreeks in de tumor geïnjecteerd, waarna met naaldelektrodes elektrische pulsen worden toegediend aan de tumor waardoor het bleomycine de tumorcellen kan binnen treden. Dit leidt tot een selectieve vernietiging van kankercellen, waarbij omliggend weefsel gespaard blijft en zo cosmetische en functionele problemen beperkt blijven. Bleomycine elektroporatietherapie bleek in onze studie een waardevolle aanvulling te zijn op de standaardbehandelingen en is potentieel effectief bij geselecteerde groepen van patiënten.

Een dosis-escalatiestudie werd uitgevoerd met bivatuzumab mertansine. Het monoklonale antilichaam (mAb) bivatuzumab is gericht tegen het CD44v6-antigeen, en kan selectief het potente cytostaticum mertansine afleveren aan plaveiselcarcinomen. Huidtoxiciteit werd echter als belangrijkste bijwerking gezien, waarschijnlijk ten gevolge van CD44v6-expressie in dit orgaan (kruisreactiviteit), waarbij één fatale bijwerking optrad. Omdat de veiligheid niet gegarandeerd kon worden, werd de verdere klinische ontwikkeling gestaakt. Een strikte tumor-selectieve expressie van het specifieke target-antigeen blijkt vereist, wanneer supertoxische antilichaamconjugaten gebruikt worden voor therapie. Bloedvatvorming (angiogenese) is een voorwaarde voor tumorprogressie en metastasering. Het mAb-fragment L19-SIP is gericht tegen het extra-domein B (ED-B) van fibronectine, dat voorkomt op nieuwgevormde bloedvaten. Bij biodistributie en radioimmunotherapie (RIT) studies met L19-SIP bij muizen die een humane hoofd-hals tumorlijn droegen, werd een hoge en selectieve tumoropname gezien. RIT met 131I-L19-SIP leidde tot een significante

groei vertraging en een verbeterde overleving. De effectiviteit werd verder verbeterd door 131I-L19-SIP RIT te combineren met het anti-EGFR mAb cetuximab, zonder dat er sprake was van een toename in toxiciteit, resulterend in een aantal complete responses.

Hierop volgend werd een pre-therapie 'scouting' procedure ontwikkeld waarbij de biodistributie van L19-SIP met een PET-camera vastgesteld kan worden om patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor RIT, en therapie-effectiviteit te kunnen monitoren. Hiertoe werden infrastructuur en procedures ontwikkeld voor een efficiënte productie van de positron emitter 124I. Immuno-PET met 124I-L19-SIP bleek geschikt voor gevoelige beeldvorming van nieuwe tumorbloedvatjes, zelfs wanneer het zeer kleine tumoren betrof.

Nanobodies gericht tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR) werden getest voor de remming van signaal-transductie routes die aanzetten tot tumorgroei en overleving. Nanobodies zijn antilichaamfragmenten afkomstig van lama's, en kunnen eenvoudig als bouwstenen gecombineerd worden tot een kralensnoerachtig molecuul. Hierbij kunnen meerdere kritische tumortargets simultaan geblokkeerd worden. Het geteste nanobody werd gecombineerd met een anti-albumine gedeelte, waardoor de bloedklaring aanzienlijk vertraagd werd. Het bi-specifieke construct liet een snelle, hoge en selectieve tumorophoping zien, die vergelijkbaar was met die van het anti-EGFR referentie-mAb cetuximab, met een vergelijkbare verblijftijd in het bloed en in de tumor, een homogene verdeling binnen de tumor en ogenschijnlijke verzadiging van EGFR wanneer het toegediend werd in een relatief hoge dosering. Deze waarnemingen openen de weg naar het gebruik van nanobodies voor 'multi-targeting strategieën'.

De resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift bemoedigen een verdere ontwikkeling van targeted therapies voor de locoregionale en systemische behandeling van hoofd-halskanker.



Dear colleague,

This year Maastricht will host the Annual Meeting of the Dutch Co-operative Head and Neck Group (N.W.H.H.T.) on **October 14 and 15, 2010** in the beautiful Castle Vaeshartelt.

On Thursday **October 14th** the program will include presentations on ongoing research projects as well as on new project proposals, carried out by members of the N.W.H.H.T. Study Group. The congress diner will take place in the intimate atmosphere of the Castle's restaurant. In the castle there is also the possibility to spend the night.

On Friday October 15 a symposium will be held on the theme: Oropharyngeal carcinoma and Human Papillomavirus. On behalf of the Head and Neck Co-operative Group of the Maastricht University Medical Center/Maastricht Clinic, I cordially invite you to this special meeting. We look forward to meeting you in Maastricht.

**Kenneth W. Kross, Otolaryngologist/
Head and Neck Surgeon**



Program

Thursday October 14th

09.00-09.30 uur	Reception
09.30-12.00 uur	Progress in ongoing studies
12.00-13.00 uur	Lunch
13.00-15.00 uur	New study proposals
15.00-16.30 uur	General Assembly
16.30-17.30 uur	Drinks
19.30 uur	Diner

Friday October 15th

Symposium:

Oropharyngeal carcinoma and Human Papillomavirus

Morning: Plenary lectures

Afternoon: Oral and poster presentations

Practical information

Congress location
Kasteel Vaeshartelt
Weert 9, 6222 PG Maastricht
Tel: 043-3690200
www.vaeshartelt.nl

Hotel suggestion

Reservations have been made for a certain number of rooms at the Castle. Reservations can be made at the **congress** location. Price: €97,00 including breakfast. Other hotels: tourist service Maastricht. www.vvv-maastricht.eu

Poster and oral presentations 15th october

Deadline for submitting an abstract is Saturday July 31 th . Send the abstract by e-mail to ingrid.hogenboom@mumc.nl

The abstract should contain a maximum of 200 words. It should be structured in Objectives, Materials/Methods, Results and Conclusions.

Please state if one would like to give an oral or poster presentation or if you would like to use other audiovisual systems then a PowerPoint presentation.

Costs

Registration for October 14th:	50,00 Euro
Diner:	60,00 Euro
Registration for October 15th:	75,00 Euro

Residents can have a discount of 33% if a letter from the head of the department is provided.

Registration

Registration before September 14th by sending an e-mail to the congress secretary: ingrid.hogenboom@mumc.nl and payment to bank account:

45.37.51.94.6 IBAN: NL79ABNA

Accreditation submitted to:

Dutch Society for Otolaryngology/Head and Neck Surgery

N.V.V.P

N.V.K.A

N.V.P.C

N.V.R.O

Information

For more information please contact the Congress Secretary:

Mrs. I. Hogenboom

Secretary Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery,
P.O. Box 5800, 6202 AZ Maastricht, Netherlands

Email: ingrid.hogenboom@mumc.nl

Website: www.nwhht.nl



Workshop-/Congres aankondigingen

2010

28 april - 2 mei

AHNS 2010 Annual Meeting
Bally's Las Vegas

27 - 29 mei

4th International Conference on Sentinel
Node Biopsy and Radioguided Head &
Neck Surgery , Kopenhagen
sachmann@rh.dk

15-19 juni

IFHNOS 4th World Congress
Seoul, Korea
[info: www.ifhnos2010.org](http://www.ifhnos2010.org)

5-7 oktober

Third European Head and Neck Course.
Birmingham.
[Info: www.eurohnc.com](http://www.eurohnc.com)

22 september

1e NWHHT jonge onderzoekersdag
VU medisch centrum, Amsterdam
zaal De Waver
[info: Paula Kraak-Elswijk, kno@vumc.nl](mailto:kno@vumc.nl)

1-5 november

The 51st ASTRO Annual Meeting
McCormick Place West
Chicago

10 december

Symposium:
'Kwaliteit van Leven bij Hoofd-Hals Kanker
Patiënten Erasmus Universiteit – Forum Zaal
– Rotterdam Dit symposium valt samen
met het afscheid van Dr. Maarten F.
de Boer, KNO-arts Erasmus MC

14-15 oktober

NWHHT wetenschappelijke
vergadering 'HPV bij
orofarynxcarcinoom'
Maastricht



2011

14 - 15 april

The 10th International Netherlands
Cancer Institute
Head and Neck Symposium
Diagnosis and treatment of head
and neck cancer
Skin cancer of the head and neck
Amsterdam
[info: www.hoofdhalskanker.info/skinsymposium/start.html](http://www.hoofdhalskanker.info/skinsymposium/start.html)

2012

25 en 25 mei 2012

5th International symposium on sentinel
node biopsy in head and neck cancer.
Trippenhuis Amsterdam.
[Info www.fifthSNB.com](http://www.fifthSNB.com)



Atos Medical BV presenteert: Provox® XtraHME™

In 1995 introduceerden wij de eerste Provox HME cassettes. De Provox HME heeft de standaard gezet en is de meest uitgebreid klinisch geteste HME voor gelaryngectomeerden wereldwijd. Met trots introduceren wij de nieuwe generatie HME cassettes; de Provox XtraHME. Nu met nog betere humidificatie waar vele patiënten die ademen door een tracheostoma van zullen profiteren.

Verbeterde eigenschappen

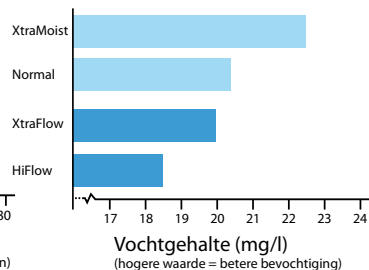
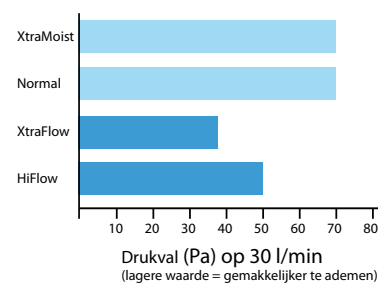
De Provox XtraHME is verkrijgbaar in twee versies:

XtraMoist HME heeft capaciteiten die dicht bij de normale neusfuncties liggen. Met verbeterde humidificatie eigenschappen behoudt XtraMoist wel een optimale luchtstroom zodat patiënten gemakkelijk kunnen ademen. XtraMoist wordt aanbevolen voor patiënten die recent een totale laryngectomie hebben ondergaan en patiënten die gewend zijn aan het gebruik van een HME.

XtraFlow HME focust op superieure luchtstroom eigenschappen. XtraFlow is ideaal om te gebruiken tijdens actieve bezigheden en wanneer patiënten moeten wennen aan de ademweerstand nadat zij lange tijd geen HME hebben gebruikt.

Veel gebruikers ervaren de volgende voordelen bij het gebruiken van een HME:

- Minder slijmproductie
- Minder hoesten
- Verbeterde longfunctie
- Verbeterde spraak
- Hygiënische stoma afsluiting



Atos Medical B.V. • Postbus 574 • 2700 AN Zoetermeer • 079 593 5000 • Fax: 079 593 5009 • www.atosmedical.com • info.nl@atosmedical.com

De producten en de 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 pulmonaire revalidatie. We blijven aanzienlijk investeren in de 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



*Wilt u deelnemen aan het seminar
"de gelaryngectomeerde patiënt in uw
polikliniek" op 21 mei a.s.?
(vul voor meer informatie de coupon in)*



Atos Medical BV presenteert: Provox® Vega™ met SmartInserter™

Sinds de lancering van de eerste Provox stemprothese heeft Atos Medical patiënten over de hele wereld geholpen hun stem terug te krijgen. Wij zijn een leidende ster in de ontwikkeling van innovatieve producten die u als patiënt dagelijks gebruikt en staan voor u klaar met adviezen als u die nodig hebt.



Nu presenteert Atos Medical met trots de derde generatie Provox stemprothese – Provox Vega* met SmartInserter.

Luchtstroom

De ontwikkeling van de derde generatie Provox stemprothese besteedt aandacht aan de optimalisatie van luchtstroom, eenvoudiger onderhoud en verlengde levensduur van de prothese. De luchtstroom eigenschappen maken het spreken met Provox Vega nog gemakkelijker. Onderhoud om een goede stemkwaliteit te behouden is verbeterd door kleine aanpassingen in de constructie, zoals de gekantelde klep.

Inbrengen gemakkelijker gemaakt

De Provox Vega stemprothese wordt voorgeladen in de SmartInserter, een systeem dat zorgt voor snellere, correcte en gecontroleerde plaatsingen. Voorbereidingen als sterilisatie of het in elkaar zetten van afzonderlijke instrumenten zijn niet meer nodig, plaatsingen kunnen direct gedaan worden na het openen van de verpakking.

De Provox erfenis

Provox stemprotheses staan bekend om hun duurzaamheid, lage luchtstroom weerstand en robuuste constructie. Zij zijn het resultaat van een lang en voortdurend proces van zorgvuldig onderzoek, testen en documenteren van data. Dit is het geheim achter de leidende positie die de Provox producten genieten.

De derde generatie staat klaar om de wereld te veroveren.



*De Provox Vega stemprothese is vernoemd naar de helderste ster in het sterrenbeeld Lyra.

Vul onderstaande coupon in en stuur deze op naar: Atos Medical BV, Antwoordnummer 10248, 2700 VB ZOETERMEER

- ☐ Meer informatie over de Provox Vega stemprothese
- ☐ Meer informatie over de Provox XtraHME's

- ☐ Een uitnodiging voor het seminar van 21 mei a.s.
"de gelaryngectomeerde patiënt in uw polikliniek"

Naam: _____ M / V

Adres: _____

PC / woonplaats: _____

Telefoon / e-mail: _____

ATOS
MEDICAL
Leading the way in ENT