

Selectie tot hoofddoel: een halszaak
klinisch oncologisch onderzoek

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,

Onder hoofd-halskanker worden alle kwaadaardige afwijkingen van het hoofd en de hals, met uitzondering van die uitgaande van de hersenen en de ogen, verstaan. De meeste gaan uit van de slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselwegen, zoals de mond, de keel en het strottenhoofd. Het plaveiselcelcarcinoom is verreweg het meest voorkomende tumortype en ik zal mij in deze rede dan ook tot dit tumortype beperken. Als oorzaken kunnen roken, overmatig alcoholgebruik en erfelijke predispositie genoemd worden, maar ook virussen spelen bij sommige tumoren een rol. Als gevolg van deze etiologische factoren ontwikkelen patiënten soms meerdere primaire tumoren in het hoofd-halsgebied, de longen en de slokdarm. Alhoewel hoofd-halskanker in West-Europa de op vier na meest voorkomende maligniteit is, wordt deze ziekte bij niet meer dan 2.500 mensen in Nederland per jaar gediagnosticeerd. Dit aantal stijgt jaarlijks, vooral doordat vrouwen steeds vaker door deze tumor getroffen worden gezien het feit dat zij de laatste decennia meer zijn gaan roken. Ongeveer 1/3 van de patiënten meldt zich in een vroeg stadium van de ziekte, wanneer de tumor nog relatief klein is en niet is uitgezaaid naar de halsklieren, terwijl bij 2/3 van de patiënten sprake is van een grote tumor en/of uitzaaiingen naar de hals.

Door deze relatieve zeldzaamheid, alsmede de grote verscheidenheid aan tumoren in dit gebied dient vanuit het oogpunt van kwaliteit deze zorg plaats te vinden in centra, waarin de behandelaars voldoende kennis en ervaring hebben en deel uitmaken van een breed multidisciplinair team. In tegenstelling tot andere Europese landen, bestaat dit inzicht in Nederland reeds lang. Begin jaren 80 werd de Nederlandse Werkgroep Hoofdhals tumoren (NWHHT) opgericht als samenwerkingsverband tussen de academische ziekenhuizen en de categorale kankercentra. Er zijn thans 8 NWHHT-centra. Enkele van deze centra zijn inmiddels een samenwerkingsverband aangegaan met een perifeer

werkend satellietcentrum. Deze uitstekende organisatie dient als voorbeeld voor de hoofd-halsoncologie in de rest van Europa en voor sommige andere tumoren in Nederland. Goede organisatie maakt immers hoogwaardige zorgverlening en onderzoek mogelijk en mede hierdoor speelt ons land bij de nieuwe ontwikkelingen van deze zorg een relatief grote rol. In deze rede zal ik u een aantal ontwikkelingen schetsen.

Recente ontwikkelingen

Positronemissietomografie

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

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

De laatste jaren hebben we in het VUmc onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van FDG-PET om patiënten voor bepaalde invasieve diagnostiek en behandelingen te selecteren. Ik wil u daar graag wat meer over vertellen en begin daarvoor met het schetsen van de klinische problemen.

afstandsmetastasen

De detectie van afstandsmetastasen (metastasen buiten het hoofd-halsgebied) bij de initiële stadiering beïnvloedt de keuze van behandeling. Wanneer afstandsmetastasen aanwezig zijn, is doorgaans geen genezing meer mogelijk. Er zal dan gekozen worden

voor een palliatieve behandeling, waarbij afgezien wordt van een uitgebreide chirurgische of radiotherapeutische behandeling met ongunstige invloed op de kwaliteit van leven zonder verlenging hiervan. Om behandelingen te voorkomen die achteraf onnodig (en onzinnig) blijken te zijn, is het van belang patiënten met een hoofd-halscarcinoom te screenen op de aanwezigheid van afstandsmetastasen. Enige jaren geleden hebben we gekeken wat het screenen vóór de behandeling opgeleverd had: een CT-scan van de thorax (borstholte) was het belangrijkste diagnostisch onderzoek. Bijna alle patiënten met pre-operatief aangetoonde afstandsmetastasen hadden een metastase in de thorax, met name de longen. Bovendien werden risicofactoren voor het optreden van afstandsmetastasen vastgesteld. Het is namelijk niet zinvol om bij patiënten met een verwaarloosbaar risico op afstandsmetastasen uitgebreid screenend onderzoek te doen. In sommige door anderen gerapporteerde studies was het rendement van screening te laag doordat alle patiënten met hoofd-halskanker geïnccludeerd werden. In ons ziekenhuis werden na dit onderzoek patiënten met één of meer risicofactoren gescreend op afstandsmetastasen met alleen een CT-scan van de thorax. In een retrospectieve studie bleek dat bij deze screening in ongeveer 20% van deze patiënten afstandsmetastasen gevonden werden. Follow-up van minimaal 12 maanden toonde echter dat bij nog eens 20% van de patiënten na een negatieve screening toch nog afstandsmetastasen, zowel binnen als buiten de thorax, manifest werden. Het moge duidelijk zijn dat er voor de detectie van afstandsmetastasen behoefte was aan een betere diagnostische techniek die bij voorkeur het gehele lichaam kan screenen. Een pilot-studie toonde dat FDG-PET hier geschikt voor zou kunnen zijn. In een door het ZonMw gesubsidieerd multi-center doelmatigheidsonderzoek in het VUmc, UMCG en UMCN hebben we aangetoond dat de combinatie van CT-thorax en FDG-PET de meeste afstandsmetastasen detecteert, waardoor de meeste onnodige uitgebreide behandelingen worden voorkomen. FDG-PET is een duur onderzoek maar bespaart de kosten van een uitgebreide behandeling. Door deze besparing helpt FDG-PET bij het selecteren van patiënten die een uitgebreide behandeling dienen te ondergaan zonder dat hiermee extra kosten gepaard gaan. Dit is een uniek onderzoek geweest aangezien er vreemd genoeg geen andere studies zijn die bij een substantiële

hoeveelheid patiënten FDG-PET vergelijken met het beste conventionele onderzoek, een CT-scan van de thorax.

evaluatie na radiotherapie met of zonder chemotherapie

Zowel de hoofd-halstumor als de behandeling met chirurgie of radiotherapie kunnen de normale anatomie veranderen, waardoor met klinisch onderzoek, CT en MRI moeilijk onderscheid gemaakt kan worden tussen residu of recidief tumor en veranderingen die door de behandeling geïnduceerd zijn als ontsteking, verlittekening, oedeem en necrose.

Bij de minste verdenking op het bestaan van een lokaal residu of recidief wordt daarom tot op heden overgegaan tot 'invasief' onderzoek: onderzoek onder narcose met het nemen van bipten. In bestraald weefsel kan dit laatste leiden tot infectie en necrose met alle nadelige gevolgen van dien. Dit is met name nadelig voor patiënten die uiteindelijk geen tumor residu of recidief blijken te hebben.

Bij een restmassa in de hals na radiotherapie met of zonder chemotherapie wordt doorgaans een cytologische punctie verricht. Helaas betekent een negatieve cytologische punctie niet dat er helemaal geen vitale tumorcellen in deze restmassa aanwezig zijn. Bij klinische verdenking wordt daarom toch een halsklierdissectie verricht. In ongeveer 60% van de gevallen toont het histopathologisch onderzoek echter geen vitaal tumorweefsel. Een dergelijke onnodige halsklierdissectie in reeds bestraald gebied heeft bovendien naast de morbiditeit behorende bij de ingreep (o.a. schouderklachten) een verhoogd risico op postoperatieve complicaties.

Er is dus behoefte aan een diagnostische techniek die beter onderscheid kan maken tussen residu tumor en bestralingseffecten teneinde onnodige halsklierdissecties te voorkomen. FDG-PET kan onderscheid maken tussen vitaal tumorweefsel en veranderingen als gevolg van een niet-chirurgische behandeling. Afhankelijk van het interval tussen de radiotherapie en de PET-scan worden wisselende resultaten voor de detectie van residu tumor gerapporteerd. Voor een eventuele vervolgbehandeling is het belangrijk om zo vroeg mogelijk na de behandeling te weten of er nog residu tumor weefsel aanwezig is. Helaas blijkt te gelden: hoe korter na de radiotherapie, hoe minder betrouwbaar FDG-PET is. De beste timing van dit onderzoek is nog niet duidelijk.

Een pilot-studie in het VUmc toonde dat voor het detecteren van residu van de primaire tumor de accuraatheid van FDG-PET 3-4 maanden na de laatste radiotherapie verbetering behoeft. Ook bleek dat de betrouwbaarheid van een MRI beter was als deze werd vergeleken met een MRI voor behandeling en een bepaald scoringssysteem werd gebruikt. Mogelijk dat het vergelijken tussen een FDG-PET voor en na behandeling, bepaalde scoringssystemen en een geïntegreerde combinatie van PET en CT voor een betrouwbaardere beoordeling kunnen zorgen. Momenteel loopt er een prospectief onderzoek waarbij FDG-PET, conventionele MRI en diffusie MRI (een veelbelovende nieuwe techniek) met elkaar worden vergeleken.

Een pilot-studie in het VUmc toonde dat voor de detectie van residu lymfekliermetastasen de accuraatheid van FDG-PET wel hoog is. De gevonden hoge sensitiviteit en hoge negatieve voorspellende waarde zouden ervoor kunnen zorgen dat minder onnodige halsklierdissecties verricht behoeven te worden en toch nauwelijks residu lymfekliermetastasen gemist worden. Deze bevindingen dienen wel eerst in vervolgstudies te worden bevestigd.

Recent zijn we een prospectieve studie gestart waarbij hoofd-halskankerpatiënten met uitgebreide lymfekliermetastasen vóór en op enkele tijdstippen na primaire radiotherapie een FDG-PET en een diffusie MRI ondergaan. In deze studie proberen we de waarde van deze technieken voor de detectie van residu lymfekliermetastasen én de beste timing van deze onderzoeken te bepalen.

recidief larynxcarcinoom na radiotherapie

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

voor de patiënt belastende en soms nadelige onderzoeken en ingrepen te voorkomen, bestaat bij dit klinische probleem dan ook een duidelijke behoefte aan adequate selectiemiddel.

Zoals al gemeld kan FDG-PET een recidief hoofd-halscarcinoom na niet-chirurgische behandeling vroegtijdig opsporen. Een door ons verrichte systematische review (een analyse van gepubliceerde studies die aan bepaalde kwaliteitseisen voldoen) toonde een hoge sensitiviteit en een hoge negatief voorspellende waarde. Gebaseerd op deze bevindingen zou FDG-PET patiënten met een verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie betrouwbaar kunnen selecteren om een laryngoscopie onder narcose te ondergaan. Dit moet dan gebeuren zonder te veel recidieven te missen en te veel onnodige laryngoscopen onder narcose te verrichten. Zo kunnen dan onnodige ziekenhuisopnames, kijkoperaties onder narcose en weefselschade door het nemen van biopten worden voorkomen

Een pilot-studie in ons ziekenhuis bevestigde de waarde van FDG-PET bij de detectie van een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie. Een kosteneffectiviteitanalyse toonde dat met het dure FDG-PET onderzoek kosten bespaard kunnen worden als bij een negatieve uitslag geen laryngoscopie onder narcose wordt verricht. Om de waarde van FDG-PET in de klinische praktijk te onderzoeken is recent de multicenter gerandomiseerde RELAPS-studie gestart, waarbij patiënten met een verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie loten voor de conventionele diagnostiek, waarbij altijd een directe laryngoscopie onder narcose wordt verricht, of een op FDG-PET gebaseerde diagnostiek, waarbij alleen patiënten met een positieve of onzekere FDG-PET een directe laryngoscopie onder narcose krijgen. In dit door het ZonMw gesubsidieerd doelmatigheidsonderzoek wordt gekeken naar het aantal onnodige laryngoscopieën, gemiste recidieven en het resultaat van de behandeling hiervan, belasting voor de patiënt en kosten van de verschillende diagnostische strategieën. Aan deze studie doen alle centra van de NWHTT en Medisch Centrum Leeuwarden (met het Radiotherapeutisch Centrum Leeuwarden) en het Universitair Ziekenhuis Antwerpen mee. Volgend jaar hopen we het benodigde aantal patiënten geïncludeerd te hebben.

Schildwachtklieprocedure

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

Plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied metastaseren allereerst naar de lymfeklieren in de hals. De status van de lymfeklieren in de hals is de belangrijkste prognostische factor en is daarom essentieel voor het maken van de beste keuze van behandeling. Lichamelijk onderzoek met palpatie is onbetrouwbaar voor de detectie van lymfekliemetastasen. Diagnostische technieken als CT, MRI, FDG-PET en echografie zijn betrouwbaarder gebleken, maar de accuraatheid van deze technieken is nog onvoldoende. Echogeleide cytologische puncties zijn het meest betrouwbaar gebleken voor het opsporen van occulte (nog niet gedetecteerde) lymfekliemetastasen. De resultaten ervan zijn echter sterk afhankelijk van de ervaring van radioloog en cytoloog, zodat deze techniek niet universeel toegepast wordt. Wanneer de hals niet geopend hoeft te worden voor de chirurgische verwijdering van de primaire tumor of reconstructie van het defect en er geen lymfekliemetastasen aangetoond zijn, ontstaat een dilemma: electieve behandeling van de hals (uit voorzorg) of zorgvuldige observatie

en behandeling wanneer lymfekliermetastasen manifest worden. Vanwege de beperkte betrouwbaarheid van de beoordeling van de lymfeklieren in de hals wordt, wanneer het risico van occulte (niet-detecteerbare) halskliermetastasen hoger dan 20% wordt geschat, de hals in vele centra electief (uit voorzorg) behandeld door middel van een halsklierdissectie of radiotherapie. Dit betekent echter voor de meeste patiënten overbehandeling die gepaard gaat met morbiditeit, zoals schouderklachten, sensibiliteitsstoornissen en cosmetische bezwaren. Omgekeerd, wanneer geen electieve behandeling wordt verricht, bestaat het risico van onderbehandeling. Daarom is met name bij kleine mondholtecarcinomen, die door de mondopening verwijderd kunnen worden, behoefte om occulte lymfekliermetastasen in de palpatoir negatieve hals betrouwbaar te kunnen detecteren.

De zojuist beschreven schildwachtklierprocedure biedt potentiële mogelijkheden om patiënten betrouwbaar te selecteren voor het ondergaan van een halsklierdissectie, waardoor over- en onderbehandeling geminimaliseerd wordt. De eerste studies bij patiënten met een klein mondholtecarcinoom tonen dat de schildwachtklierprocedure ongeveer 95% van de verborgen lymfekliermetastasen kan detecteren. Deze hoge verwachtingen dienen nog wel in uitgebreidere studies bevestigd te worden. Momenteel participeert het VUmc in een Europese studie en worden voorbereidingen voor een landelijke studie getroffen.

Lymfoscintigrafie zoals bij de schildwachtklierprocedure gebeurt kan mogelijk ook gebruikt worden als voorbereiding op een superselectieve halsklierdissectie. Bij een dergelijke superselectieve halsklierdissectie worden dan alleen de schildwachtklier en de omliggende lymfeklieren verwijderd. Bij patiënten zonder aangetoonde lymfekliermetastasen zou dit dan een vervolg zijn op de ontwikkeling van een gemodificeerd radicale halsklierdissectie, waarbij alle lymfeklieren aan één zijde van de hals verwijderd worden, naar een selectieve halsklierdissectie, waarbij alleen de regio's in de hals die risico op lymfekliermetastasen hebben, verwijderd worden. Bij de selectieve halsklierdissectie worden lymfeklierregio's verwijderd op basis van pathologische studies bij grote groepen patiënten die op ongeveer dezelfde plaats als de desbetreffende patiënt een tumor hadden. Bij een superselectieve halsklierdissectie zou dan op basis van lymfoscintigrafie bij de individuele patiënt bepaald kunnen worden

in welke regio lymfeklieren verwijderd moeten worden. Voordat deze ontwikkeling zich door kan zetten is eerst meer kennis van de schildwachtklierprocedure bij hoofd-halskanker noodzakelijk.

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

Monoclonale antilichamen

De toepassing van monoclonale antilichamen is op onze afdeling een lange onderzoekslijn die onder leiding staat van professor Guus van Dongen.

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

Selectie van geschikte antilichamen voor klinische toepassingen bij hoofd-halskankerpatiënten was het hoofddoel van mijn promotie-onderzoek. Deze selectie vond plaats met behulp van gegevens over radioimmunosintigrafie en biodistributie van

het antilichaam. Het principe van radioimmunodiagnostiek is het volgende. Een antigeen op de buitenkant van een tumorcel wordt herkend door een in de bloedbaan geïnjecteerd antilichaam. Dit antilichaam bindt aan het antigeen en kan zichtbaar gemaakt worden door een hieraan gekoppeld radioactief stofje met een gammacamera. Wanneer dit antilichaam gekoppeld wordt aan een therapeutisch radioactieve of chemotherapeutisch stof kan gericht behandeld worden. Sommige antilichamen zijn zelf therapeutisch actief.

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

We selecteerden het antilichaam U36 om verdere klinische studies mee te doen. Met dit antilichaam gekoppeld aan het radionuclide technetium-99m kon de primaire tumor met een gammacamera gevisualiseerd worden. De diagnostische waarde van radioimmunoscintigrafie voor de detectie van lymfekliermetastasen was in onze studie vergelijkbaar met die van conventionele beeldvormende technieken als CT en MRI. Radioimmunoscintigrafie is echter duurder en bewerkelijker en mist anatomische informatie, waardoor er geen klinische toepassing was. Door de beperkte resolutie van de gammacamera konden de kleinere uitzaaiingen niet worden gevisualiseerd. Wanneer gebruik gemaakt werd van een PET-camera (met een hogere resolutie) en aan het antilichaam zirconium-89 (een positron emitter) gekoppeld werd, konden lymfekliermetastasen beter worden gedetecteerd. Of met deze techniek ook occulte (verborgen) metastasen gedetecteerd kunnen worden moet nog gezien worden. Met het antilichaam BIWA, dat erg lijkt op U36, hebben we ook klinische therapeutische studies gedaan. Wanneer dit antilichaam gekoppeld wordt aan de therapeutisch radioactieve stof rhenium-186 kan als het ware een zeer lokale bestraling gegeven worden. De eerste resultaten bij uitbehandelde patiënten waren veelbelovend. In veel gevallen kon de groei van de tumor tot staan gebracht worden en zelfs kon de tumor soms tijdelijk kleiner worden. Omdat het antilichaam niet volledig specifiek voor

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

De gedachte dat antilichamen gebruikt kunnen worden om heel doelgericht tumoren te behandelen is gebleven. Vele nieuwe antilichamen zijn ontwikkeld. Sommige antilichamen kunnen ook zelf, wanneer ze niet gekoppeld zijn aan een therapeutische stof, actief zijn door interactie met bepaalde signaalmechanismen van de tumorcel. Tot nu toe is één antilichaam geregistreerd voor de behandeling van hoofd-halskanker: cetuximab. Aangetoond is dat een combinatie van radiotherapie en toediening van dit antilichaam effectiever is dan radiotherapie alleen. Of toevoeging van dit antilichaam aan de radiotherapie ook effectiever is dan een combinatiebehandeling van chemotherapie en radiotherapie is nog niet duidelijk. Wel lijkt het bijwerkingen profiel gunstiger te zijn, met name voor oudere patiënten en patiënten met ernstige bijkomende ziekten. Echter ook bij dit antilichaam kunnen heftige huidreacties optreden door gebrek aan selectiviteit. Patiënten die een heftige huidreactie krijgen lijken een beter tumorrespons te hebben. Of hierop geselecteerd kan worden is nog niet duidelijk.

Vrije gevasculariseerde lappen

De laatste decennia zijn de mogelijkheden om defecten die ontstaan zijn na uitgebreide chirurgische resecties te reconstrueren sterk uitgebreid. Met het gebruik van vrije gevasculariseerde lappen, waarbij geschikt weefsel van elders in het lichaam naar het chirurgische defect in het hoofd-halsgebied gebracht wordt, kan geselecteerd weefsel vanuit het gehele lichaam gebruikt worden om een zo goed mogelijke wondgenezing en

optimale functies (met name eten en spreken) te bewerkstelligen. Hierbij hoeft geen rekening gehouden te worden met de afstand van het weefsel tot het te reconstrueren gebied. Met de beschikbare technieken is het niet mogelijk om het verwijderde weefsel te vervangen door weefsel dat dezelfde complexe bewegingen en veranderingen van vorm kan uitvoeren. Daarom moet getracht worden de patient de meest optimale mogelijkheden voor het gebruik van compensatoire mechanismen te geven, bijvoorbeeld door de resttong niet in bewegingen te beperken. Deze reconstructies maken ook ruimere resecties mogelijk, doordat de grootte van het defect nog maar zelden een beperking is voor reconstructie.

Niet-chirurgische behandeling

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

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

Overleving

Ondanks de zojuist genoemde ontwikkelingen is in de laatste decennia de overleving van hoofd-halskankerpatiënten helaas niet substantieel verbeterd. Hoe is dat nou toch mogelijk? Er zijn vele oorzaken gesuggereerd. In mijn ogen speelt een betere selectie van behandelingen voor de individuele patient een essentiële rol.

Beperkende factoren

Het is goed te realiseren dat hoofd-halskanker eigenlijk een diverse groep tumoren omvat: diverse lokalisaties en mogelijk ook verschillende etiologie. Tijdens het voorbereiden van de landelijke richtlijnen voor het hypofarynxcarcinoom en later de revisie van de richtlijn voor het larynxcarcinoom viel op dat er weinig literatuur voorhanden is die specifiek over de behandeling van één lokalisatie gaat. Veelal worden meerdere lokalisaties in het hoofd-halsgebied als één groep geanalyseerd. Gezien de relatieve zeldzaamheid van kanker op de verschillende lokalisaties in het hoofd-halsgebied is dat begrijpelijk. Het gevaar bestaat echter dat zo verschillen in behandelingsresultaat van de verschillende lokalisaties niet aan het licht komen. Hoewel roken en drinken de belangrijkste etiologische factoren zijn, is de laatste jaren duidelijk geworden dat ook het humaan papilloma virus een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van kanker in het hoofd-halsgebied. Hoofd-halscarcinomen die bij niet-rokers en niet-drinkers ontstaan zijn mogelijk een aparte entiteit. Het analyseren van homogeneren groepen lijkt dan ook vereist om uiteindelijk meer op maat te kunnen behandelen. Gezien de relatieve zeldzaamheid van kanker op de verschillende plaatsen in het hoofd-halsgebied zal verder onderzoek met homogeneren groepen in multicenter verband dienen plaats te vinden.

In de loop der jaren zijn er steeds meer behandelingsmogelijkheden bij gekomen. Het kan moeilijk zijn om een goede keuze te maken voor de individuele patient aangezien alleen gemiddelde resultaten bekend zijn van een grote groep patiënten die ongeveer hetzelfde hebben en ongeveer hetzelfde zijn als de betreffende patiënt. Naast overleving spelen de verwachte kwaliteit van leven en de mogelijke behandelingen van een recidief of tweede primaire tumor een rol bij het maken van de keuze van

behandeling. Het selecteren van de juiste behandeling voor de individuele patient is zodoende een kunst op zich geworden.

Voorspellers

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

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

Kwaliteit van leven

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

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

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

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

Naast dit wetenschappelijk onderzoek kunnen deze vragenlijsten ook voor individuele patiënten tijdens de follow-up gebruikt worden. Van belang is de eerder genoemde klachten (vroegtijdig) te signaleren, deels omdat ze informatie verlenen over het beloop

en de prognose van de ziekte, deels omdat de kwaliteit van leven van de patiënt hierdoor in belangrijke mate beïnvloed wordt. Alleen wanneer deze klachten gesignaleerd worden kan getracht worden deze te behandelen. Ervaring leert dat de anamnese vaak beperkt is en dat patiënten niet alle klachten spontaan melden bij een bezoek op de polikliniek. Met het gebruik van gestructureerde vragenlijsten is dit mogelijk op te lossen. Zoals gezegd zijn diverse vragenlijsten ontwikkeld en gevalideerd. Hoewel deze vragenlijsten ontworpen zijn voor zowel klinisch als wetenschappelijk gebruik, worden ze zelden gebruikt in de patiëntenzorg. Dit komt voornamelijk door de arbeidsintensieve verwerking van de gegevens. Recent is daarom op onze afdeling een programma geschreven waarbij de patiënt middels een *touch screen* computer de vragenlijsten zelf kan invullen en de resultaten hiervan automatisch naar een databestand worden weggeschreven. De patiënt kan deze vragenlijsten rustig in een kamer met privacy invullen. De behandelend arts kan de resultaten op het beeldscherm in zijn spreekkamer zien en door een grafische weergave vergelijken met eerdere metingen. Hiermee hopen we uiteindelijk te bereiken dat beter op de klachten van de patiënt kan worden geanticipeerd en uiteindelijk een meer individueel bepaalde begeleiding en behandeling van de patiënt plaats kan vinden. De benodigde extra zorg kan zodoende worden geselecteerd. Naar de meerwaarde van deze *touch screen* vragenlijsten in de klinische praktijk wordt momenteel onderzoek gedaan.

Conclusie

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

Kortom, een hoofddoel van het huidig klinisch oncologisch onderzoek is de juiste diagnostiek en behandeling voor de individuele hoofd-halskankerpatiënt te selecteren. Er is nog veel werk te doen.

Dankwoord

Aan het eind gekomen van mijn rede wil ik graag enkelen bij naam bedanken. Aangezien de zorg voor hoofd-halskanker bij uitstek multidisciplinair is en het eigen onderzoek dat ik u geschetst heb het werk van velen is, is het niet doenlijk allen bij naam te noemen. Ik zal dan ook zeker niet volledig zijn. Of u moet nog een uurtje de tijd hebben.

Allereerst dank ik het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum voor het in mij gestelde vertrouwen en de benoeming tot hoogleraar.

Deze loopbaan heb ik te danken aan velen. Allereerst natuurlijk mijn ouders die het mij mogelijk maakten te gaan studeren en mij daar ook altijd bij gesteund hebben. Het moet niet gemakkelijk geweest zijn om tegelijk drie kinderen te laten studeren. Ik ben blij dat jullie er op deze dag bij zijn. Prof. dr. S.K. Wadman, beste 'oom' Sieb, door u ben ik dan uiteindelijk geneeskunde gaan doen. Helaas kunt u er vandaag vanwege uw gezondheid niet bij zijn. Prof. dr. G.J. Hordijk, beste Gerrit Jan, mede door jouw colleges wist ik al vroeg dat ik verder in de keel- neus- en oorheeskunde wilde. Bovendien heb ik bij jou mijn eerste klinisch wetenschappelijk onderzoek gedaan. Prof. dr. G.B. Snow, beste Gordon, je hebt me de kans geboden om een klinisch oncologisch promotieonderzoek en opleidingen in de keel-, neus en oorheeskunde en hoofd-halsoncologie te doen. Daarbij heb je me kritischer leren denken. Prof. dr. G.A.M.S. van Dongen, beste Guus, je was voor mij de ideale co-promotor. Jouw begeleiding van mij als promovendus is nu mijn voorbeeld bij het begeleiden van onderzoekers. Het is fijn dat we in de jaren vrienden geworden zijn. Prof. dr. C.R. Leemans, beste René, je hebt me de kans geboden om mij wetenschappelijk verder te ontplooien. Ik hoop dat we de komende jaren samen het klinisch oncologisch onderzoek op onze afdeling verder

ontwikkelen. Onze onderlinge verdeling van taken geeft mij de ruimte om dit onderzoek te doen.

De klinische stafleden van de afdeling, in het bijzonder de hoofd-halschirurgen prof.dr. René Leemans, dr. Jasper Quak, dr. Simone Eerenstein, drs. Lot Zuur en diegene die voor kortere of langere tijd aan onze afdeling verbonden waren. Het blijft teamwerk en doordat jullie meer klinische taken voor jullie rekening nemen kan ik meer wetenschappelijk onderzoek doen. De stafleden van ons eigen tumorbiologie laboratorium, prof. dr. Guus van Dongen, prof. dr. Ruud Brakenhoff en dr. Boudewijn Braakhuis. Ik hoop dat onze uitstekende samenwerking in de toekomst nog meer klinisch oncologisch onderzoek zal initiëren. Dr. I. Verdonck-de Leeuw, beste Irma, als logopediste, linguïste en psychologe is jouw inbreng bij het klinisch onderzoek steeds belangrijker geworden. Ik hoop dat we onze samenwerking met een goede kwaliteit van leven kunnen voortzetten.

Prof. dr. I. van der Waal, beste Isaïc, met jou mocht ik al als artsonderzoeker samenwerken. Je hebt me sindsdien altijd enthousiast gevolgd en gesteund. Toen we vorig jaar samen op congres waren kon ik me weer de jonge onderzoeker voelen.

Prof. dr. J.A. Castelijns, beste Jonas, ook met jou mocht ik als artsonderzoeker al samenwerken en is de samenwerking alleen maar uitgebreid.

Prof. dr. O.S. Hoekstra, beste Otto, het is bijzonder om met jou enthousiast van gedachte te wisselen over nieuwe klinisch oncologische onderzoeken. Soms gaat het iets te snel. Ik hoop dat er in de toekomst nog veel onderzoek uit onze samenwerking komt. Prof. dr. E.F.I. Comans, beste Emile, je hulp hierbij blijft zeker nodig.

Prof. dr. J.A. Langendijk, beste Hans, als we elkaar spreken ontstaan er altijd weer nieuwe onderzoeksideeën. Helaas zijn ze iets moeilijker uit te werken nu je verhuisd bent. Drs. Derek Rietveld en drs. Patricia Doornaert, het is een vertrouwd gevoel dat jullie de radiotherapeutische zijde van ons onderzoek ondersteunen.

Dr. Jan Buter, je inzet als internist-oncoloog bij ons gezamenlijk klinisch oncologisch onderzoek is al erg waardevol gebleken.

Al dit onderzoek kan niet zonder een statisticus. Joop Kuik bedankt voor de lessen en alle analyses. Helaas horen power-analyses er ook bij.

Natuurlijk ben ik ook dank verschuldigd aan alle arts-onderzoekers die actief betrokken zijn geweest bij het bovengenoemde onderzoek: David Colnot, Pepijn Borggreven, Jolijn Brouwer, Pontus Börjesson, Asaf Senft, Bernard Tijink, Lisa van der Putten en Géke Flach.

Ik heb me tot nu toe vooral beperkt tot de personen die direct bij het klinisch oncologisch onderzoek betrokken zijn. Klinisch onderzoek is natuurlijk niet mogelijk zonder de steun van een goede polikliniek, verpleegafdeling, operatiekamers en andere afdelingen waarmee samengewerkt wordt. Graag wil ik dan ook alle medewerkers van deze afdelingen bedanken.

Het Zorgonderzoek Nederland – Medische Wetenschappen (ZonMw), Vereniging van Academische Ziekenhuizen (VAZ; nu Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) genoemd) en het Koningin Wilhelmina Fonds / De Nederlandse Kankerbestrijding wil ik bedanken voor de substantiële financiële steun.

Al dit werk is natuurlijk niet mogelijk zonder een goedwerkend secretariaat. Vanessa, Gerrie en Paula, hoewel ik soms een zetje nodig heb, is het ongelooflijk fijn dat jullie zoveel zaken regelen en mijn agenda beheren. Fred Snel en Hanneke Tielens, bedankt voor alle ondersteuning.

Lieve Gaynel, je hebt het voor mij mogelijk gemaakt om tijd te hebben voor al dit leuke onderzoek. Jij zorgde voor de basisvoorwaarden. Lieve Daniël, Christa en Max, misschien was het allemaal niet om aan te horen, maar ik hoop dat jullie nu enigszins begrijpen waar ik nu toch steeds mee bezig was: van je werk je hobby maken.

Ik heb gezegd.