

Richtlijn

Hoofd-halstumoren

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor KNO (NVKNO)

IN SAMENWERKING MET

De patiëntenvereniging voor stembandozen (NSvG)

De Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

De Nederlandse Vereniging voor Mond- kaak- en aangezichtschirurgie (NVMKA)

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

De Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP)

De Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

De Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten (Kennisinstituut)

FINANCIERING

De revisie werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN HOOFD-HALSTUMOREN

© 2014

Nederlandse Vereniging voor KNO

Mercatorlaan 1200

3528 BL UTRECHT

030-2823410

kno@kno.nl

www.kno.nl



Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	5
Samenvatting	6
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	23
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling	25
Hoofdstuk 3 Diagnostiek primaire tumor	30
3.1 Beeldvormende diagnostiek mondholte- en orofarynxcarcinoom.....	30
3.2 Beeldvormende diagnostiek hypofarynxcarcinoom	31
3.3 Beeldvormende diagnostiek larynxcarcinoom.....	31
Hoofdstuk 4 Diagnostiek van halskliermetastasen	33
4.1 Beeldvormende techniek stadiëren hals.....	33
Hoofdstuk 5 FDG PET-CT	34
5.1 Indicaties FDG PET-CT-scan	34
Hoofdstuk 6 Diagnostische verslaglegging	50
6.1 Aanvraag verslag beeldvormend onderzoek.....	50
6.2 Aanvraag verslag pathologie-onderzoek.....	54
Hoofdstuk 7 Behandeling mondholtecarcinoom	64
7.1 Behandeling premaligne afwijkingen	64
7.2 Behandeling mondholtecarcinoom.....	64
7.3 Management negatieve hals mondholtecarcinoom stadium 1 of 2	66
7.4 Reconstructieve chirurgie mondholte- of orofarynxcarcinoom.....	79
Hoofdstuk 8 Behandeling orofarynxcarcinoom	80
8.1 Behandeling T1-T2N0-N1 tumoren	80
8.2 Behandeling vergevorderde (T1-2N2-3 en T3-4) orofarynxcarcinomen.....	86
8.3 Reconstructieve chirurgie mondholte- of orofarynxcarcinoom.....	86
Hoofdstuk 9 Behandeling hypofarynxcarcinoom	87
9.1 Behandeling T1-T2N0 hypofarynxcarcinoom	87
9.2 Behandeling T3-T4N0 hypofarynxcarcinoom.....	87
9.3 Behandeling T1-T4N+ hypofarynxcarcinoom	87
Hoofdstuk 10 Behandeling larynxcarcinoom	88
10.1 Behandeling premaligne afwijkingen larynxcarcinoom	88
10.2 Behandeling T1 glottisch larynxcarcinomen	88
10.3 Behandeling na radiotherapeutische / endoscopische behandeling T1 glottisch larynxcarcinoom	89
10.4 Behandeling T1 supraglottisch larynxcarcinomen	89
10.5 Behandeling T2- en kleine T3 larynxcarcinomen	89
10.6 Behandeling T3- en T4 larynxcarcinomen	90
10.7 Behandeling recidief T2-T4 larynxcarcinomen	90
Hoofdstuk 11 Behandeling speekselkliercarcinoom	91
11.1 Management klinisch negatieve hals	91
11.2 Beleid reconstructie nervus facialis.....	102
11.3 Beleid irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren.....	105
11.4 Indicaties postoperatieve radiotherapie speekselkliertumoren.....	119
Hoofdstuk 12 Behandeling carcinoom neus en neusbijholte	136
12.1 Rol endoscopische chirurgie tumoren neus of neusbijholte stadium 3 of 4....	136
Hoofdstuk 13 Radiotherapie	146
13.1 Standaard radiotherapie techniek bestraling hoofd-halstumoren?	146

Hoofdstuk 14 Adjuvante behandeling.....	164
14.1 Indicatie postoperatieve radiotherapie/chemoradiatie plaveiselcelcarcinoom	164
Hoofdstuk 15 Chemoradiatie en bioradiatie	165
15.1 Plaats chemoradiotherapie/bioradiatie vergevorderd plaveiselcelcarcinoom	165
Hoofdstuk 16 Follow-up	178
16.1 Frequentie/lengte follow-up opzettelijke curatieve behandeldeling	178
16.2 Follow-up opzettelijke curatieve behandeldeling	180
16.3 Plaats FDG PET-CT	181
Hoofdstuk 17 Neveneffecten en toxiciteit.....	195
17.1 Behandeling radiatieschade na radiotherapie	195
17.2 Beleid routinematige profylactische PEG-sonde plaatsing hoofd-halstumor..	196
Hoofdstuk 18 Ondersteunende zorg	206
18.1 Gedragsverandering roken en alcohol bereiken	206
18.2 Voorlichting patiënten met kanker hoofd-halsgebied	206
18.3 Revalidatie slik- en stemfunctie	207
18.4 Indicatie fysiotherapie hoofd-halstumor	208
18.5 Behandeling trismus	208
18.8 Psychosociale zorg hoofd-halstumoren	209
Hoofdstuk 19 Transmurale overdracht	210
19.1 Patiënt met vragen of problemen	210
19.2 Terugkoppeling specialist aan de huisarts voor behandeling	211
19.3 Terugkoppeling specialist huisarts na behandeling	212
19.4 Terugkoppeling specialist huisarts einde follow-upperiode	213
Hoofdstuk 20 Implementatieplan en indicatoren	214
Bijlage 1 Belangenverklaringen.....	220
Bijlage 2 Verslag invitational conference	222

Samenstelling van de werkgroep

De volgende personen hebben deelgenomen aan het samenvoegen en reviseren van de oude richtlijnen en het opstellen van de nieuwe richtlijn Hoofd-Halstumoren:

- Prof. dr. C.R. Leemans, kno-arts, VU medisch centrum, Amsterdam, voorzitter
- Prof. dr. L.E. Smeele, kaakchirurg, VU medisch centrum, Amsterdam, vicevoorzitter
- Prof. dr. J.A. Langendijk, radiotherapeut-oncoloog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. J.P. de Boer, Internist-oncoloog, Nederlands Kankerinstituut Amsterdam, Amsterdam
- Prof. dr. C.H.J. Terhaard, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Prof. dr. J.L.N. Roodenburg, kaakchirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Mw. Drs. F.W.J. Klomp MANP, verpleegkundig specialist, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Prof. dr. B.F.A.M. van der Laan, KNO-arts, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr. F.A. Pameijer, radioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Mw. dr. C. van Herpen, Internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen
- A.M. de Bruine, Patiëntenvereniging NSvG, Utrecht
- Mw. P. Verdouw, hoofd infocentrum Patiëntenvereniging NSvG, Utrecht
- Mw. dr. V. Bongers, nucleair geneeskundige, Diaconessenhuis, Utrecht
- Mw. prof. dr. E. Bloemena, Patholoog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Mw. dr. B.M. Verbist, radioloog, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, en Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Prof. dr. P.M.N. Werker, plastisch chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Met ondersteuning van:

- Mw K. Venhorst MSc, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Dr. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Mw. M.S.C. van Heerden, secretaresse NWHHT
- Mw D. van Sleeuwen, huisarts, De Meern
- Mw. dr. G. M. van der Weele, huisarts n.p. en senior-wetenschappelijk medewerker NHG, Utrecht

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn Hoofd-halstumoren. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek primaire tumor

Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij mondholte- en orofarynxcarcinoom te voldoen?

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen voor alle mondholte- en orofarynxcarcinomen. Uitzondering bij mondholtecarcinomen vormen oppervlakkige tumoren, tenzij er twijfel bestaat over diepte-infiltratie

Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding c.q. stadiëring van het mondholte- en orofarynxcarcinoom?

- in het geval van klinisch evidente botinvasie is de gebruikelijke beeldvorming, combinatie van OPG met CT of MRI voldoende;
- indien botinvasie klinisch niet evident maar wel mogelijk is, wordt eerst het gebruikelijke beeldvormend onderzoek verricht. Bij twijfel aan het OPG kunnen speciale tandopnames, zoals opbeet-foto's, aanvullende informatie geven;
- indien het gebruikelijke beeldvormend onderzoek niet conclusief is, kan aanvullend onderzoek nuttig zijn, bijvoorbeeld een skeletscintigram, of MRI als alleen CT is verricht en CT als alleen MRI is verricht.

Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij het hypofarynxcarcinoom te voldoen?

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen bij de diagnostiek en stadiëring van hypofarynx tumoren.

Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stadiëring bij het hypofarynxcarcinoom?

Om kraakbeeninvasie van hypofarynxtumoren vast te stellen hebben CT en MRI als diagnostische modaliteiten de voorkeur.

Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij larynxcarcinoom te voldoen?

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen bij de diagnostiek en stadiëring van larynxcarcinoom.

Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stadiëring van het larynxcarcinoom?

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen bij de diagnostiek en stadiëring van larynxcarcinoom, behoudens het glottische T1a-tumor zonder betrokkenheid van de voorste commissuur.

De keuze tussen CT of MRI wordt voornamelijk bepaald door de voorkeur en ervaring van de onderzoeker en de beschikbaarheid. CT lijkt in ieder geval aanbevolen bij patiënten met een onrustige ademhaling of indien er een contra-indicatie voor MRI bestaat. MRI lijkt in ieder geval geïndiceerd indien kraakbeeninvasie met zekerheid uitgesloten dient te worden, bijvoorbeeld indien een partiële laryngectomie wordt overwogen.

Hoofdstuk 4 Diagnostiek van halskliermetastasen

Welke beeldvormende techniek dient gebruikt te worden voor het stadiëren van de hals?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 5 FDG PET-CT

Wat zijn de indicaties voor een FDG PET-CT-scan voor het detecteren van (afstands-)metastasen en tweede primaire tumoren ten tijde van de initiële diagnostiek van patiënten met een hoofd-halscarcinoom?

Verricht bij patiënten met een hoog risico op afstandsmetastasen (zoals patiënten met laag jugulaire of bilaterale halskliermetastasen of N3 klieren) een FDG PET-CT scan.

Er is geen plaats voor het routinematig verrichten van een FDG PET-CT scan om tweede primaire tumoren op te sporen.

Hoofdstuk 6 Diagnostische verslaglegging

Wat moet er minimaal in de aanvraag voor en in het verslag van beeldvormend onderzoek staan?

Aanvraagformulier voor beeldvormend onderzoek

De clinicus vermeldt **altijd** de volgende gegevens:

- indicatie voor het onderzoek;
- relevante (oncologische) voorgeschiedenis;
- behandelingsvoorgeschiedenis (zoals recente operaties, puncties, radiotherapie, chemotherapie);
- bevindingen bij klinisch onderzoek / scopie (zo mogelijk klinisch TN-stadium);
- voor het onderzoek relevante resultaten van eerder beeldvormend onderzoek;
- allergie voor contrastmiddelen;
- nierfunctie (GFR).

De clinicus vermeldt **aanvullend** de volgende gegevens voor PET:

- lengte en gewicht;
- recent verrichtte puncties en/of histologische bipten;
- diabetes mellitus en medicatiegebruik voor diabetes;
- co-morbiditeit, zoals inflammatoire ziekten;
- corticosteroïd gebruik.

Verslag beeldvormend onderzoek

De verslaggever vermeldt minimaal de volgende **algemene** gegevens:

- naam aanvrager;
- datum;
- patiënt identificatiegegevens;
- (soort) onderzoek;
- klinische informatie/ vraagstelling;
- behandelingsvoorgeschiedenis (onder andere recente operaties, puncties, radiotherapie, chemotherapie.);
- beschrijving onderzoek (uitvoering, bevindingen);
- conclusie (zo nodig een differentiaaldiagnose, beantwoording vraagstelling);
- aanbeveling (zo nodig);
- naam verslaggever.

Het radiologie verslag (CT/MR) bevat daarnaast minimaal de volgende **specifieke** gegevens:

- kwaliteit en beoordeelbaarheid van het onderzoek, waaronder bewegingsartefacten;
 - primaire tumor:
 - afmetingen in drie dimensies (cm);
 - weke delen uitbreiding in relatie met de omringende anatomie:
 - craniocaudaal;
 - links-rechts;
 - voor-achterwaarts:
- met (afhankelijk van de lokalisatie) speciale aandacht voor de relatie tot kritische omliggende structuren, zoals extrinsieke tongspieren bij

mondholtecarcinomen, kraakbeen (larynx) of bot (onder andere mandibula, maxilla, schedelbasis), zenuwen en grote vaten.

- aan- of afwezigheid van (tekenen van) een tweede primaire hoofd-halstumor.
- lymfeklieren:
 - retrofaryngeale loge: aan- of afwezigheid van klieren met korte as diameter (mm);
 - hals links: aan- of afwezigheid van kliervergroting met vermelding Level I t/m VI, korte as diameter (mm), bij metastatische klieren maximale diameter en morfologische maligne kenmerken; m.n. extracapsulaire groei en centrale necrose;
 - hals rechts: aan- of afwezigheid van kliervergroting met vermelding Level I t/m VI, korte as diameter, bij metastatische klieren maximale diameter en morfologische maligne kenmerken; m.n. extracapsulaire groei en centrale necrose.
- conclusie: (zo mogelijk) voorstel radiologische TN-stagering (gebaseerd op UICC TNM Classification of Malignant Tumours, seventh edition).

Het nucleair verslag (PET) bevat daarnaast minimaal de volgende **specifieke** gegevens:

Voorbereidingen:

- nuchter tenminste zes uur voorafgaand aan het onderzoek: ja/nee;
- geen parenterale en intraveneuze vloeistoffen die glucose bevatten tenminste vier uur voorafgaand aan het onderzoek: ja/nee;
- nuchtere plasma glucose spiegel (<7 mmol/l): ja/nee;
- prehydratie (geen glucose bevattende infusie vloeistoffen): ja/nee;
- diabetes mellitus en daarvoor gebruikte medicatie;
- glucocorticosteroid gebruik.

Onderzoekstechniek:

- radiofarmacon en geïnjecteerde dosis;
- injectieplaats;
- tijd tussen toedienen van radiofarmacon gevolgd door rusten in prikkelarme omgeving en start scan;
- scan traject;
- CT-protocol (low-dose of diagnostisch, al dan niet met contrast toediening).

Resultaten:

- kwaliteit van het PET/CT onderzoek (bewegingsartefacten, FDG opname in spieren of bruin vet);
- mate van pathologische FDG opname in relatie tot het normale weefsel;
- de PET/CT bevindingen dienen in de context van de klinische vraagstelling te worden gerapporteerd en zo mogelijk worden geïnterpreteerd binnen de context van ander beeldvormend onderzoek en eerder verrichtte PET/CT scans;
- de afwijkingen op de PET/CT scan dienen in de conclusie te worden geïnterpreteerd;
- differentiaal diagnose passend bij de afwijkingen.

Aanbevelingen voor follow-up onderzoek

Wat moet er minimaal in de aanvraag voor en in het verslag van pathologie-onderzoek staan?

Aanvraagformulier voor algemeen pathologie onderzoek

De clinicus vermeldt **altijd** de volgende gegevens:

- ingreep;
- tumorlokalisatie;
- klinische TN classificatie;
- relevante voorgeschiedenis (eerdere behandeling, relevante comorbiditeit).

De clinicus vermeldt bij halskliedissectie **aanvullend** de volgende gegevens:

- type halskliedissectie;
- levels van het halskliedissectiepreparaat;
- markering van levels op preparaat of bijgevoegde tekening.

De clinicus vermeldt bij een schildwachtklierprocedure **aanvullend** de volgende gegevens:

Welke klier(en) volgens de schildwachtklierprocedure bewerkt moeten worden

Algemene gegevens verslag pathologie onderzoek

De patholoog vermeldt minimaal de volgende algemene gegevens:

- naam aanvrager;
- datum;
- data patiënt;
- klinische gegevens (letterlijk overgenomen van het aanvraagformulier);
- naam patholoog;
- macroscopie;
- microscopie;
- conclusie.

Specifieke gegevens verslag mucosaal plaveiselcelcarcinoom

Het verslag van een *biopsie* bevat minimaal de volgende gegevens:

- histologisch type;
- differentiatiegraad optioneel;
- bij oropharynxbiopsie: HPV bepaling.

Het verslag van een *resectiepreparaat* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat, zijdigheid;
- plaats tumor;
- histologisch type en differentiatiegraad tumor;
- groeipatroon;
- maximale diameter;
- invasiediepte;
- Kleinste afstand carcinoom tot het resectievlak in mm, zowel het mucosale- als het weke delen resectievlak;
- aan- of afwezigheid (lymf)vaat-ingroei;
- aan- of afwezigheid perineurale groei ter plaatse van het invasieve front;

- aan- of afwezigheid (ernstige) dysplasie in de mucosale resectievlakken;
- indien van toepassing:
 - aan- of afwezigheid kraakbeen- of botinvasie;
 - aan- of afwezigheid doorgroei in de schildklier.
- aan- of afwezigheid humaan papillomavirus (HPV) bij plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx.

Specifieke gegevens verslag *speekselklier*carcinomen

Het verslag van een *resectiepreparaat* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat, zijdigheid;
- histologisch tumortype en indien relevant (bijvoorbeeld mucoepidermoïd carcinoom) gradering;
- maximale diameter;
- ingroei in omgevende structuren;
- perineurale groei plus of min in named nerves;
- Kleinste afstand carcinoom tot het resectievlak in mm, zowel het mucosale- als het weke delen resectievlak.

Specifieke gegevens verslag *neus- en neusbijholtetumoren*

Het verslag van een *resectiepreparaat* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat, zijdigheid;
- histologisch tumortype en indien relevant (bijvoorbeeld esthesioneuroblastoom) gradering;
- maximale diameter;
- ingroei in omgevende structuren (bot);
- perineurale groei plus of min in named nerves
- Kleinste afstand carcinoom tot het resectievlak in mm, zowel het mucosale- als het weke delen resectievlak.

Specifieke gegevens verslag *lymfeklierresectie*

Het verslag van een *lymfeklierresectiepreparaat* van de hals bij een primair hoofd-hals carcinoom of bij een metastase van onbekende primaire tumor bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat (type halsklierdissectie met vermelding levels);
- per level:
 - aantal lymfklieren;
 - aantal lymfklieren met metastasen;
 - diameter van de grootste metastase;
 - aan- of afwezigheid van extranodale groei.

Specifieke gegevens verslag *schildwacht*klierprocedure

Het verslag van een *schildwacht*klierprocedure bevat minimaal de volgende gegevens:

- aantal lymfklieren;
- aan- of afwezigheid van een metastase;
- diameter van de metastase (Isolated Tumor Cells/micro-/macrometastasen);

aan- of afwezigheid van extranodale groei.

Hoofdstuk 7 Behandeling mondholtecarcinoom

Op welke wijze dienen premaligne afwijkingen behandeld te worden?

Bij erythroplakie en klinisch 'onrustige leukoplakie' dient een biopsie te worden genomen. Voor de behandeling van leukoplakie met hoge risicofactoren (matige of ernstige dysplasie) en erythroplakie wordt chirurgie of CO₂-laser evaporisatie aanbevolen. Strikte follow-up is noodzakelijk.

Op welke wijze dient een carcinoom van de mondholte behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Wat is de behandeling van voorkeur van carcinomen gefixeerd aan de mandibula?

Bij de behandeling van mondholtecarcinomen die zijn gelegen tegen of groeien in de mandibula geldt het volgende:

- om resectiemarges te bepalen, dient de uitgebreidheid van botaantasting te worden gebaseerd op zowel conventionele röntgenopnames als op een aanvullende CT en/of MRI (zie hoofdstuk Beeldvormende diagnostiek van de primaire tumor : het stroomdiagram);
- indien röntgenologisch geen aanwijzingen bestaan voor botaantasting, lijkt het bij een tumor die klinisch is gefixeerd aan de mandibula, aangewezen de aangrenzende cortex door middel van een marginale resectie mee te nemen. De vrije botmarge kan gelijk zijn aan die van de weke delen;
- bij erosieve botdefecten lijkt het aangewezen een 1 cm vrije marge aan te houden. Bij voldoende bothoogte van de resterende mandibula kan een marginale mandibularesectie geschieden;
- indien sprake is van diffuse botaantasting lijkt het aangewezen een vrije voor-achterwaartse marge van minimaal 1,5 cm aan te houden;
- indien de canalis mandibularis door het voor tumorinvasie verdachte gebied loopt lijkt het aangewezen een voor-achterwaartse marge van minimaal 2 cm aan te houden.

Wat is het management van de negatieve hals bij patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2 (schildwachtlierprocedure of selectieve halsklierdissectie)?

Indien er een indicatie is voor een chirurgische stadiëring van de hals bij patiënten met cT1-2N0 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte:

- verricht indien mogelijk een schildwachtlierprocedure. Bij patiënten met een positieve schildwachtlier zal in principe in een tweede operatie alsnog een halsklierdissectie worden uitgevoerd;
- een electieve halsklierdissectie is een goed alternatief voor bovenstaande.

Op welke wijze dient reconstructieve chirurgie plaats te vinden bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom?

De werkgroep is van mening dat aan het opstellen van het behandelplan voor de patiënt met een mondholtecarcinoom een reconstructief chirurg. Overleg over de eventuele dentale revalidatie met de implantoloog en de prothetist.

Hoofdstuk 8 Behandeling orofarynxcarcinoom

Op welke wijze dienen T1-T2N0-N1 orofarynxcarcinomen behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Wat is de rol van minimaal invasieve chirurgie bij patiënten met een orofarynxcarcinoom stadium 1 en 2?

Overweeg minimaal invasieve chirurgie (TORS of laser) bij carcinoom van de tonsil of tongbasis stadium I of II bij patiënten, die middels proefendoscopie geschikt zijn bevonden.

Informatievoorziening patiënten:

Informeer patiënt over de mogelijkheden van minimaal invasieve chirurgie en radiotherapie.

Verwijs patiënt, zo nodig, naar een centrum waar minimaal invasieve behandeling beschikbaar is.

Op welke wijze dienen vergevorderde (T1-2N2-3 en T3-4) orofarynxcarcinomen behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Op welke wijze dient reconstructieve chirurgie plaats te vinden bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 9 Behandeling hypofarynxcarcinoom

Op welke wijze dient een T1-T2N0 hypofarynxcarcinoom behandeld te worden?

Behandeling van T1N0 en T2N0 hypofarynxcarcinomen bestaat uit primaire radiotherapie van de primaire tumor en electieve radiotherapie van de hals beiderzijds (level II t/m IV; level VI en retrofaryngeale klieren op indicatie). Dosis voor electieve bestraling van de lymfklierlevels is 46 Gy in fracties van 2 Gy of een equivalent daarvan. Bij T1-tumoren wordt radiotherapie conventioneel gefractioneerd. Vanaf T2 wordt gekozen voor een geaccelereerd of gehyperfractioneerd fractioneringsschema.

Op welke wijze dient een T3-T4N0 hypofarynxcarcinoom behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Op welke wijze dient een T1-T4N+ hypofarynxcarcinoom behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 10 Behandeling larynxcarcinoom

Op welke wijze dienen premaligne afwijkingen voor larynxcarcinoom behandeld te worden?

Het is aannemelijk dat onbehandelde ernstige dysplasie/carcinoma in situ uitgaande van de ware stemplooien bij ongeveer de helft van de patiënten zal leiden tot een conversie naar invasief carcinoom. Er bestaat derhalve een indicatie voor behandeling.

Op welke wijze dienen T1 glottisch larynxcarcinomen behandeld te worden?

In de literatuur worden verschillende behandelingsopties voor het T1 glottisch larynxcarcinoom besproken als geaccepteerde behandeling: radiotherapie, endoscopische behandeling (meestal met CO₂ laser) en uitwendige partiële chirurgie. In de literatuur geven de verschillende modaliteiten ongeveer dezelfde (ultieme) genezingskansen, zodat de functionele uitkomst, met name de stemkwaliteit, een belangrijk eindpunt is.

Welke behandeling verdient de voorkeur gelet op de stemkwaliteit als uitkomstmaat na radiotherapie en/of endoscopische laserbehandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom?

Gezien de vergelijkbare lokale controle na radiotherapie en endoscopische CO₂-laserchirurgie, is de werkgroep van mening dat bij oppervlakkige T1a laesies de behandeling met de laser de voorkeur verdient omwille van:

- vermindering van morbiditeit en behandelingsduur voor de patiënt;
- geringere kosten;
- mogelijkheid van opnieuw endoscopische behandeling bij recidief;
- het achter de hand hebben van radiotherapie voor recidief/conversie naar infiltratief carcinoom, dan wel voor een tweede primaire tumor.

Op welke wijze dienen T1 supraglottisch larynxcarcinomen behandeld te worden?

Drie verschillende behandelingsopties voor het T1 supraglottisch larynxcarcinoom worden in de literatuur als geaccepteerde behandeling besproken: radiotherapie, endoscopische behandeling (meestal met CO₂-laser) en horizontale supraglottische laryngectomie (HSL). In het merendeel van de studies zijn de series begrijpelijkerwijs klein.

Op welke wijze dienen T2- en kleine T3 larynxcarcinomen behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Op welke wijze dienen T3- en T4 larynxcarcinomen behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Op welke wijze dienen recidief T2-T4 larynxcarcinomen behandeld te worden?

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 11 Behandeling speekselkliercarcinoom

Wat is het management van de klinisch negatieve hals tijdens de resectie van een carcinoom van de parotis of de glandula submandibularis?

Carcinoom van de glandula parotis

Verricht bij een cN0 hals bij voorkeur een selectieve electieve halsklierdissectie (Level II en III) tijdens de chirurgische resectie van glandula parotis tumoren.

Carcinoom van de glandula submandibularis

Verricht bij een cN0 hals bij voorkeur een selectieve electieve halsklierdissectie (Level Ib, II en III) tijdens de chirurgische resectie van glandula submandibularis tumoren.

Wat is het beleid ten aanzien van de reconstructie van de nervus facialis bij patiënten met een parotiscarcinoom?

Algemeen

Voer primaire reconstructie van de zenuw uit bij zenuwbeschadiging na parotischirurgie.

Voorkom uitdroging van het oog; denk hierbij aan druppels, horlogeglasverband en zalf. Bij onvoldoende resultaat kan gedacht worden aan bovenooglidverzwaring en onderooglid inkorting.

Zenuwreconstructie

Overbrug een zenuwdefect met een zenuwtransplantaat dat met microchirurgische technieken ingehecht wordt.

Statische correctie

Gebruik statische correcties zo nodig in aanvulling op reïnnerverende ingrepen.

Dynamische correctie

Gebruik locale, regionale of vrije spierlappen als reïnnerverende ingrepen niet mogelijk zijn.

Wat is het beleid ten aanzien van irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren? (alle speekselklier tumoren en lokalisaties)

De standaard behandeling van patiënten met een irresectabele speekselkliertumor is radiotherapie door middel van fotonen, waarbij een minimale dosis van 66 tot 70 Gy dient te worden toegediend met behulp van geavanceerde bestralingstechnieken (tenminste IMRT of Tomotherapie).

Overweeg protonentherapie of bestraling met koolstof ionen indien de gewenste dosis niet kan worden gegeven zonder de gebruikelijke drempeldoses in de kritieke structuren te overschrijden.

Wat zijn indicaties voor postoperatieve radiotherapie voor patiënten met speekselkliertumoren?

Postoperatieve radiotherapie is geïndiceerd bij:

- krappe of irradicale resectie;
- T3, T4 tumoren;
- perineurale tumorgroei langs grote zenuwen (zenuwen met een naam);
- hooggradige tumoren;
- extranodale groei.

Overweeg postoperatieve radiotherapie bij:

- twee of meer positieve klieren zonder kapseldoorbraak.

Hoofdstuk 12 Behandeling carcinoom neus en neusbijholte

Wat is de rol van endoscopische chirurgie bij patiënten met tumoren van neus of neusbijholte stadium 3 of 4?

Algemeen

Verricht, indien technisch mogelijk, een endoscopische resectie bij T3-4 tumoren in de neusbijholte.

Informatievoorziening patiënten

Verwijs de patiënt zo nodig naar een centrum waar endoscopische behandeling beschikbaar is.

Hoofdstuk 13 Radiotherapie

Welke radiotherapie techniek moet als standaard worden beschouwd bij bestraling van hoofd-halstumoren?

Behandel tumoren in het hoofd-halsgebied met een indicatie voor (chemo)radiotherapie bij voorkeur met IMRT.

Hoofdstuk 14 Adjuvante behandeling

Bij welke patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied is postoperatieve radiotherapie dan wel postoperatieve chemoradiatie geïndiceerd?

In geval van positieve of krappe sneevlakken, multipale lymfkliermetastasen en lymfkliermetastase(n) met kapseldoorbraak, T3-T4-tumoren, perineurale groei is een adjuvante behandeling na chirurgie geïndiceerd.

Het interval tussen chirurgie en radiotherapie of chemoradiatie is bij voorkeur maximaal zes weken.

Hoofdstuk 15 Chemoradiatie en bioradiatie

Wat is de plaats van chemoradiotherapie of bioradiatie met een vergevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied?

Voor patiënten tot en met 70 jaar met een locoregionaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (Stadium III-IV):

- concomitante chemotherapie met cisplatin (100 mg/m^2 dag 1,22 en 43) in combinatie met conventioneel gefractioneerde radiotherapie (voorbeeld 70 Gy in zeven weken) is de standaard;
- geaccelereerde radiotherapie (voorbeeld 70 Gy in zes weken) in combinatie met cetuximab (400 mg/m^2 gevolgd door 250 mg/m^2 per week) is een alternatief indien concomitante chemoradiatie gecontra-indiceerd is;

Voor patiënten ouder dan 70 jaar of patiënten bij wie zowel chemoradiatie als bioradiatie niet mogelijk is:

- conventionele radiotherapie alleen is de standaard behandeling (zie Module Radiotherapie alleen).

Hoofdstuk 16 Follow-up

Hoe frequent en hoe lang dient de follow-up te zijn bij patiënten die in opzet curatief zijn behandeld?

Individualiseer de follow-up. Daarbij kan onderstaand controleschema voor plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-hals gebied worden aangehouden:

	Eerste jaar	Tweede jaar	Derde jaar	Vierde jaar	Vijfde jaar
Interval controles (mnd)	2-3	3	4-6	6	6

Volg patiënten met verhoogde risico's op tumorgroei en/of late morbiditeit, zoals bepaalde typen speekselkliertumoren, langer dan vijf jaar.

Hoe dient de follow-up te zijn bij patiënten die in opzet curatief zijn behandeld?

Voer in het kader van follow-up de volgende onderzoeken uit gericht op klachten passend bij recidief, morbiditeit en tweede primaire tumor:

Altijd: anamnese, lichamelijk onderzoek

Bij verdachte symptomen dient gericht onderzoek plaats te vinden.

Zorg voor duidelijke afspraken over wie verantwoordelijk is voor welke delen van de follow-up.

Wat is de plaats van een PET-CT voor respons evaluatie en voor het detecteren van een recidief bij patiënten met een resectabel plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, die behandeld zijn met chemoradiatie of bioradiatie

Evalueer de respons niet eerder dan drie maanden na de laatste bestraling wanneer er gekozen wordt voor een FDG PET-CT scan.

Verricht een FDG PET-CT-scan bij verdenking op een lokaal recidief hoofd-hals carcinoom en overweeg invasieve diagnostiek achterwege te laten wanneer de FDG PET-CT scan geen lokaal recidief opspoot .

Hoofdstuk 17 Neveneffecten en toxiciteit

Op welke wijze kan radiatieschade na radiotherapie behandeld te worden?

Radiatieschade en vooral late schade moet zorgvuldig en zo compleet mogelijk worden gegradeerd en geregistreerd.

Ter preventie van late radiatieschade is het bij toepassen van geaccelereerde bestraling essentieel dat het interfraction-interval lang genoeg is: tenminste zes uur en bij voorkeur acht uur.

Ter preventie van osteoradionecrose dienen tandheelkundige ingrepen voor aanvang van radiotherapie te zijn uitgevoerd.

Hyperbare zuurstof therapie kan overwogen worden bij de behandeling van ernstige laryngeale chondronecrose en osteoradionecrose van de mandibula.

Wat is het beleid ten aanzien van routinematige profylactische PEG-sonde plaatsing bij patiënten met een hoofd-halstumor die chemoradiatie ondergaan?

Bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom met een indicatie voor chemoradiatie:

Plaats niet routinematig een PEG sonde, maar alleen op indicatie.

Hoofdstuk 18 Ondersteunende zorg

Hoe kan een gedragsverandering wat betreft roken en alcohol worden bereikt?

Het is van belang een actief anti-rookbeleid en alcoholontwenningsbeleid te voeren.

Elke patiënt met een hoofd-halscarcinoom die rookt, dient adviezen te krijgen om te stoppen met roken. Hulp bij stoppen kan worden gegeven door gesprekken, nicotinesubstitutie, medicamenteuze ondersteuning en folders.

Om te voorkomen dat patiënten ontweningsverschijnselen krijgen door alcoholonthouding, is het aan te bevelen om een protocol te hanteren, waarin interventies beschreven worden, zoals het geven van medicatie, folders en verwijzingen naar de huisarts en hulpverleningsinstanties.

Hoe kan een gedragsverandering wat betreft roken en alcohol worden bereikt? Aan welke eisen moet de voorlichting aan patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied voldoen?

Aan de patiënt met kanker in het hoofd-halsgebied en aan diens naasten moet structureel gestandaardiseerde voorlichting worden aangeboden.

De voorlichting aan patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied moet niet alleen betrekking hebben op medisch biologische aspecten van diagnose en behandeling, maar ook op de gang van zaken rond de behandeling, de prognose en vooruitzichten en de te verwachten gevolgen voor het dagelijkse leven op kortere en langere termijn.

Aanbevolen wordt om de verpleegkundige een belangrijke rol te laten spelen in de voorlichting over de behandeling en over het omgaan met de beperkingen als gevolg van ziekte en behandeling. Daarnaast is ook een rol weggelegd voor andere professionals met wie de patiënt te maken krijgt.

Naast mondelinge informatie moet ook schriftelijke informatie gegeven worden. Het gebruik van moderne ict-technologie kan bijdragen aan verbetering van de informatievoorziening. Deze vormen van aanvullende informatie dienen te worden gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.

De voorlichting is het meest effectief wanneer deze aansluit bij de behoeften van de patiënt. Het gebruik van een gestandaardiseerde kwaliteit van leven lijst voor de screening van aanwezige (somatische en psychosociale) problematiek is behulpzaam voor het opsporen van problemen en wordt aanbevolen.

Op welke wijze dient revalidatie van de slik- en stemfunctie plaats te vinden?

De werkgroep is van mening dat:

- de logopedist deel dient uit te maken van het begeleidings- of revalidatieteam van patiënten met een hoofd-halscarcinoom;
- de logopedist voorafgaand aan de behandeling reeds ingeschakeld kan worden bij te verwachten ernstige slikproblemen en/of stemproblemen ten gevolge van (chemo)radiatie om de patiënt voor te lichten en te adviseren;
- er in de follow-up goede signaleringsmomenten ingebouwd dienen te worden met aandacht voor slik- en stemproblematiek;
- de stem- en slikrevalidatie na oncologische behandeling wordt gestart vanuit een op dit gebied deskundige logopedische setting bij voorkeur verbonden aan het centrum waar de primaire behandeling heeft plaatsgevonden.

Bij welke patiënten met een hoofd-halstumor is fysiotherapie geïndiceerd?

Het verdient aanbeveling om bij patiënten die een halsklierdissectie hebben ondergaan de functie van de m. trapezius descendens te evalueren. Bij uitval van de m. trapezius descendens wordt fysiotherapie geadviseerd.

Op welke wijze dient een trismus behandeld te worden bij patiënten met een hoofd-halstumor?

De werkgroep is van mening dat het regelmatig meten van de mondopening (interincisale afstand) bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom zinvol is.

Het verdient aanbeveling patiënten, bij wie de mondopening afneemt tijdens de behandeling, te oefenen.

Welke mondzorg is vereist voor patiënten met hoofd-halstumoren?

Patiënten met een hoofd-halscarcinoom dienen voorafgaande aan de oncologische behandeling, voor focusonderzoek en behandeling van foci, te worden gezien door een tandheekkundig team.

Dentale patiënten, die in het hoofd-halsgebied worden bestraald, dienen ter preventie van bestralingscariës, naast het zorgen voor een goede mondhygiëne, om de dag 1% neutrale NaF-gel op het gebit aan te brengen, bijvoorbeeld met fluoridekappen.

Wat is de voedingsbehoefte van patiënten met een hoofd-halstumor die behandeld worden met (chemo)radiotherapie?

Tijdens radiotherapie en chemoradiatie dient 130% tot 150% van het basaalmetabolisme aan energie en 1,0 - 1,5 gram eiwit per kg lichaamsgewicht per dag te worden toegediend (BMI 18,5 - 27).

Screening op ondervoeding is verplicht.

Welke psychosociale zorg is vereist voor patiënten met hoofd-halstumoren?

De patiënt met een hoofd-halscarcinoom wordt, naast de medisch specialist, bij voorkeur gezien door een oncologieverpleegkundige of een maatschappelijk werker, welke gespecialiseerd zijn ten aanzien van psychosociale oncologische problematiek bij de patiënt met tumoren in het hoofd-halsgebied.

Bij psychosociale problematiek dient er een verwijzing plaats te vinden naar een psycholoog, psychiatrisch verpleegkundige of psychiater.

Hoofdstuk 19 Transmurale overdracht

Bij wie kan de patiënt terecht met vragen of problemen waarbij het in eerste instantie niet duidelijk is wie de patiënt kan helpen?

Geef de patiënt de contactgegevens van zijn of haar aanspreekpunt in het ziekenhuis.

Wat koppelt de specialist minimaal terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener voorafgaand aan de behandeling?

Koppel voorafgaand aan de behandeling minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener:

- de diagnose, overwegingen en het behandelplan;
- leefstijladviezen

Wat koppelt de specialist minimaal aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener terug na de behandelfase?

Koppel na de behandelfase minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener:

- welke (para)medische specialismen betrokken zijn bij de patiënt;
- contactgegevens van het aanspreekpunt van de patiënt binnen het ziekenhuis;
- belangrijke gespreksonderwerpen, zoals leefstijladviezen;
- actuele problematiek;
- aanpassingen van medicatie voor comorbiditeit, zoals COPD of diabetes;
- medicatie, toedieningswijze en eventuele afbouwschema's;
- te verwachten verloop van meest frequente bijwerkingen en advies daarbij;
- alert zijn op aanwezigheid van de volgende klachten of symptomen die langer dan drie weken bestaan:
 - zweren in de mond;
 - slikklachten;
 - heesheid;
 - zwellingen in de hals;
 - eenzijdige oorpijn;
 - eenzijdige bloedige afscheiding uit de neus;
 - veranderingen in klachtenpatroon.

Wat koppelt de specialist minimaal aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener terug aan het einde van de follow-up periode?

Koppel aan het einde van de follow-up periode minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener:

- alert zijn op aanwezigheid van de volgende klachten of symptomen die langer dan drie weken bestaan:
 - zweren in de mond;
 - slikklachten;
 - heesheid;
 - zwellingen in de hals;
 - eenzijdige oorpijn;
 - eenzijdige bloedige afscheiding uit de neus;
 - veranderingen in klachtenpatroon.
- alert zijn op late gevolgen van de behandeling, zoals verdenking op osteoradionecrose;
- alert zijn op het risico op osteoradionecrose bij tandheelkundige ingrepen. In overleg met de radiotherapeut kan hiervoor een risicoschatting worden gemaakt afhankelijk van de lokaal gegeven dosis. Het gebruik van antibiotica profylaxe bij bloedige tandheelkundige ingrepen kan zijn aangewezen;
- alert zijn op verhoogd risico op schildklierdysfunctie (vooral hypothyreoïdie) en eventueel behandeling instellen;
- alert zijn op symptomen die duiden op een mogelijke secundaire tumor.

Hoofdstuk 20 Implementatieplan en indicatoren

Indien er een indicatie is voor een chirurgische stadiëring van de hals bij patiënten met cT1-2N0 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte:

- verricht indien mogelijk een schildwachtklierprocedure. Bij patiënten met een positieve schildwachtklier zal in principe in een tweede operatie alsnog een halsklierdissectie worden uitgevoerd;

Bij een primaire reconstructie van de zenuw bij zenuwbeschadiging na parotischirurgie:

- gebruik statische correcties zo nodig in aanvulling op reïnnerverende ingrepen;
- gebruik locale, regionale of vrije spierlappen (dynamische correcties) als reïnnerverende ingrepen niet mogelijk zijn.

Verricht, indien technisch mogelijk, een endoscopische resectie bij T3-4 tumoren in de neusbijholte.

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Op het gebied van hoofd-halstumoren zijn in het verleden een drietal evidence-based richtlijnen gepubliceerd die qua methodologie, mate van bewijsvoering en actualiteit sterk varieerden. Dit betroffen de richtlijn mondholt- en orofarynxcarcinoom (2004), de herziene richtlijn larynxcarcinoom (2007) en de richtlijn hypofarynxcarcinoom (2010). Met name tussen de richtlijn hypofarynxcarcinoom en de richtlijn larynxcarcinoom zat veel overlap in een aantal aanbevelingen, die eigenlijk ook gelden voor andere hoofd-halstumoren. Verder waren er in 2012 voor een aantal tumorsoorten binnen de hoofd-halsoncologie (bijvoorbeeld speekselkliertumoren en neus-neusbijholtetumoren) nog geen richtlijnen beschikbaar, maar wel dringend gewenst.

Dit heeft er toe geleid dat er behoefte is aan de ontwikkeling van een modulaire richtlijn voor hoofd-halstumoren in het algemeen, waarbij er zowel tumor specifieke onderwerpen alsook onderwerpen beschreven worden die voor alle hoofd-halstumoren gelden. Dit maakt de richtlijn beter beheersbaar en revisie op onderdelen mogelijk, zonder dat een veel kostbaarder en tijdsintensiever revisietraject gestart hoeft te worden dan wanneer voor meerdere tumor specifieke richtlijnen gekozen zal worden.

Daarnaast was de aanleiding voor de ontwikkeling van deze richtlijn hoofd-halstumoren dat zich in de afgelopen jaren een aantal belangrijke ontwikkelingen hebben plaatsgevonden, namelijk:

- 1 ontwikkeling van minimaal invasieve chirurgie voor kleine stadia tumoren door endoscopische chirurgie en robotchirurgie;
- 2 behandeling van gevorderde stadia met combinatie chemo-radiotherapie;
- 3 toegenomen diagnostische mogelijkheden door schildwachtprocedure en PET scan;
- 4 beschikbaar komen van targeted therapy.

1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn

Het doel is een modulair opgebouwde richtlijn hoofd-halstumoren die multidisciplinair is ontwikkeld. De richtlijn moet praktische handvatten bieden voor de zorg voor patiënten met een hoofd-halstumor in gespecialiseerde centra die door de NWHHT als zodanig erkend zijn.

1.3 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn richt zich op diagnostiek, behandeling, ondersteunende zorg, follow-up en zorg voor patiënten met een hoofd-halstumor. Daarbij heeft de werkgroep zich beperkt tot de tumoren waarvoor reeds een richtlijn bestond, aangevuld met speekselkliercarcinoom, neuscarcinoom en neusbijholtetecarcinoom. De insteek van de richtlijn is multidisciplinair en gericht op de derde lijn. De werkgroep heeft zich bij het herzien van de richtlijn beperkt tot de knelpunten in de huidige praktijk. Hierdoor zijn veel van de modules uit de oude richtlijnen komen te vervallen. Aanvankelijk werd gedacht dat sommige modules van de bestaande richtlijnen nog actueel waren. Echter,

uit de commentaarfase bleek dat dit niet het geval was. Daarom dienen deze richtlijnen in een volgende fase alsnog te worden gereviseerd.

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

De primaire doelgroep van deze richtlijn zijn KNO-artsen/hoofd-halschirurgen, radiotherapeuten, oncologen, pathologen, radiologen, MKA-/hoofd-halschirurgen, nucleair geneeskundigen, plastisch chirurgen en oncologie-verpleegkundigen en/of verpleegkundig specialisten.

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0' van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad WOK. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

2.2 Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2012 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hoofd-halstumoren te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

2.3 Belangenverklaring

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan vindt in bijlage 1.

2.4 Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er tijdens een invitational conference knelpunten aangedragen door de volgende partijen: Patiëntenvereniging voor stembandozen (NSvG), Stichting Klankbord, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Nefarma, College voor zorgverzekeringen, Verenso, Paramedische Werkgroep Hoofd-Halstumoren, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheeskunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, Coöperatie VGZ, Achmea, Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Nederlands Huisartsen Genootschap en Vereniging van Nederlandse Fabrikanten van Kinder- en Dieetvoedingsmiddelen. Een verslag hiervan kunt u vinden als bijlage 2.

2.5 Patiëntenparticipatie

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van de Patiëntenvereniging voor stembandozen (NSvG) in de werkgroep en een search naar patiëntenperspectief. De conceptringrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenvereniging voor stembandozen (NSvG).

2.6 Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als cruciaal, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep, voor zover mogelijk, wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

2.7 Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategieën en methodieken voor het beoordelen van de literatuur die gebruikt zijn bij het opstellen van de richtlijnteksten afkomstig uit de oude richtlijnen 'Hypofarynxcarcinoom' (2010), 'Larynxcarcinoom' (2007) en 'Mondholte- en Orofarynxcarcinoom' (2004), zijn te vinden in bijlage 3.

2.8 Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen schatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de kolom 'Beoordeling kwaliteit studie' van een evidencetabel.

2.9 Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

2.10 Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A Voor interventievragen:

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>) (Atkins et al, 2004).

- B Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
Bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (van Everdingen et al, 2004).

2.11 Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meerdere conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

2.12 Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

2.13 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen.

2.14 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Tevens zijn bij alle zoekvragen waar relevant de kosten meegenomen als belangrijke uitkomstmaat.

2.15 Indicatorontwikkeling

Er zijn interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut.

2.16 Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat indien van toepassing onder aan de module aangegeven.

2.17 Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan alle wetenschappelijke verenigingen die vertegenwoordigd waren in de richtlijnwerkgroep voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

2.18 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen [en ziekenhuizen]. Daarnaast is/wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de NVKNO en via de website van de Kwaliteitskoepel: www.kwaliteitskoepel.nl.

2.19 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

2.20 Herziening

Het bestuur van de NVKNO zal op regelmatige basis bepalen of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn modulair te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De NVKNO is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.21 Literatuur

Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* Jun 2004;328(7454):1490.

van Everdingen JJE., Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek primaire tumor

Uitgangsvragen

- 3.1 Beeldvormende diagnostiek mondholte- en orofarynxcarcinoom
- 3.2 Beeldvormende diagnostiek hypofarynxcarcinoom
- 3.3 Beeldvormende diagnostiek larynxcarcinoom

Subvragen

- 3.1.1 Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij mondholte- en orofarynxcarcinoom te voldoen?
- 3.1.2 Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding c.q. stadiëring van het mondholte- en orofarynxcarcinoom?
- 3.2.1 Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij het hypofarynxcarcinoom te voldoen?
- 3.2.2 Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stadiëring bij het hypofarynxcarcinoom?
- 3.3.1 Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij larynxcarcinoom te voldoen?
- 3.3.2 Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stadiëring van het larynxcarcinoom?

3.1 Beeldvormende diagnostiek mondholte- en orofarynxcarcinoom

3.1.1 Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij mondholte- en orofarynxcarcinoom te voldoen?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen voor alle mondholte- en orofarynxcarcinomen. Uitzondering bij mondholtecarcinomen vormen oppervlakkige tumoren, tenzij er twijfel bestaat over diepte-infiltratie

3.1.2 Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding c.q. stadiëring van het mondholte- en orofarynxcarcinoom?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

- in het geval van klinisch evidente botinvasie is de gebruikelijke beeldvorming, combinatie van OPG met CT of MRI voldoende;
- indien botinvasie klinisch niet evident maar wel mogelijk is, wordt eerst het gebruikelijke beeldvormend onderzoek verricht. Bij twijfel aan het OPG kunnen speciale tandopnames, zoals opbeet-foto's, aanvullende informatie geven;
- indien het gebruikelijke beeldvormend onderzoek niet conclusief is, kan aanvullend onderzoek nuttig zijn, bijvoorbeeld een skeletscintigram, of MRI als alleen CT is verricht en CT als alleen MRI is verricht.

3.2 Beeldvormende diagnostiek hypofarynxcarcinoom

3.2.1 Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij het hypofarynxcarcinoom te voldoen?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen bij de diagnostiek en stadiëring van hypofarynx tumoren.

3.2.2 Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stadiëring bij het hypofarynxcarcinoom?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Om kraakbeeninvasie van hypofarynxtumoren vast te stellen hebben CT en MRI als diagnostische modaliteiten de voorkeur.

3.3 Beeldvormende diagnostiek larynxcarcinoom

3.3.1 Aan welke eisen dienen beeldvormende techniek en beoordeling van het radiologisch onderzoek bij larynxcarcinoom te voldoen?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen bij de diagnostiek en stadiëring van

3.3.2 Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stadiëring van het larynxcarcinoom?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Beeldvorming met MRI en/of CT wordt aanbevolen bij de diagnostiek en stadiëring van larynxcarcinoom, behoudens het glottische T1a-tumor zonder betrokkenheid van de voorste commissuur.

De keuze tussen CT of MRI wordt voornamelijk bepaald door de voorkeur en ervaring van de onderzoeker en de beschikbaarheid. CT lijkt in ieder geval aanbevolen bij patiënten met een onrustige ademhaling of indien er een contra-indicatie voor MRI bestaat. MRI lijkt in ieder geval geïndiceerd indien kraakbeeninvasie met zekerheid uitgesloten dient te worden, bijvoorbeeld indien een partiële laryngectomie wordt overwogen.

Hoofdstuk 4 Diagnostiek van halskliermetastasen

Uitgangsvraag

4.1 Welke beeldvormende techniek dient gebruikt te worden voor het stadiëren van de hals?

4.1 Beeldvormende techniek stadiëren hals

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 5 FDG PET-CT

Uitgangsvragen

5.1 Wat zijn de indicaties voor een FDG PET-CT-scan voor het detecteren van (afstands-)metastasen en tweede primaire tumoren ten tijde van de initiële diagnostiek van patiënten met een hoofd-halscarcinoom?

5.1 Indicaties FDG PET-CT-scan

Inleiding

Bij patiënten met een gevorderd stadium primair hoofd-halscarcinoom met halsklier metastasen laag jugulaire of bilateraal is verder onderzoek naar de aanwezigheid van metastasen op afstand geïndiceerd. Daarnaast hebben patiënten met alle stadia hoofd-hals carcinoom een verhoogd risico op het ontstaan van tweede primaire tumoren (6-16%). Tot voor kort was het gebruikelijk om voor het diagnosticeren van afstandsmetastasen een echo lever, X-thorax en een skeletscintigram te verrichten. Voor het diagnosticeren van tweede primaire tumoren is het gebruikelijk om endoscopisch onderzoek te verrichten. Het afgelopen decennium heeft de FDG PET-CT scan zijn opmars gemaakt in de oncologische diagnostiek. Voor de primaire diagnostiek van het hoofd-hals carcinoom wordt de FDG PET-CT scan niet routinematig ingezet. Daarom worden in dit hoofdstuk de indicaties onderzocht voor het inzetten van een FDG PET-CT scan ten tijde van de initiële diagnostiek bij het primaire plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstellingen:

1. Wat is de betrouwbaarheid van een FDG PET-CT scan vergeleken met de conventionele work-up (X-thorax, echo-lever en een skeletscintigram) voor het diagnosticeren van afstandsmetastasen bij patiënten met een primair hoofd-hals carcinoom?
2. Wat is de betrouwbaarheid van een FDG PET-CT scan vergeleken met endoscopisch onderzoek voor het diagnosticeren van een tweede primaire tumor in de bovenste lucht- en voedselweg bij patiënten met een primair hoofd-halscarcinoom?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren van literatuur

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is zowel voor vraagstelling 1 als voor vraagstelling 2 breed gezocht naar systematische reviews over FDG PET-CT in de diagnostiek bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom. Originele kosten-effectiviteitsstudies werden ook meegenomen. Dit leverde 192 treffers op. Op basis van titel en abstract werden 33 artikelen geselecteerd, waarvan uiteindelijk één systematische review geschikt bleek voor de beantwoording van vraagstelling 1 en géén artikel geschikt bleek voor de beantwoording van vraagstelling 2.

Aanvullend op de geïnccludeerde systematische review werd er voor vraagstelling 1 gezocht naar origineel onderzoek van recentere data (vanaf april 2012). Dit leverde 230 treffers op. Op basis van titel en abstract werden vijf artikelen geselecteerd, waar, na het lezen van de volledige teksten geen artikelen van overbleven.

Studies voor vraagstelling 1 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel vergelijkend onderzoek;
- patiënten met een primaire maligniteit in het hoofd-halsgebied;
- vergelijking van FDG PET-CT met conventionele work-up;
- de studie heeft als uitkomst de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en/of negatief voorspellende waarde voor het diagnosticeren van afstandsmetastasen gerapporteerd.

Voor vraagstelling 2 werd gezocht naar origineel onderzoek waarin FDG PET-CT vergeleken wordt met endoscopisch onderzoek. Dit leverde 92 treffers op. Op basis van titel en abstract werden 30 artikelen geselecteerd, waar, na het lezen van de volledige teksten, 1 artikel van overbleef.

Studies voor vraagstelling 2 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel onderzoek;
- patiënten met een primaire maligniteit in het hoofd-halsgebied;
- vergelijking van FDG PET-CT met endoscopisch onderzoek;
- de studie heeft als uitkomst de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en/of negatief voorspellende waarde voor het diagnosticeren van secundaire primaire tumoren in de bovenste lucht- en voedselweg gerapporteerd.

De zoekverantwoordingen, tabellen met redenen voor exclusie en de evidencetabellen van de geselecteerde studies zijn te vinden in de bijlagen van dit hoofdstuk. Alleen de data die relevant zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn in de evidence tabellen opgenomen.

Samenvatting literatuur

Ad 1) FDG PET-CT versus X-thorax, echo-lever en skeletscintigram voor het detecteren van afstandsmetastasen bij patiënten met een primair plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

Beschrijving studies

Er werd één systematische review geïnccludeerd (Xu et al., 2012), waarin onder andere studies werden geïnccludeerd die een antwoord geven op vraagstelling 1 (Ng et al., 2008; Chua et al., 2008). Bij nadere bestudering bleken beide studies echter alleen patiënten met nasopharynxcarcinoom te includeren. Het nasopharynxcarcinoom wordt in deze richtlijn achterwege gelaten, vanwege het afwijkend beloop en gedrag van dit type tumor ten opzichte van andere hoofd-halscarcinomen. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat er geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar is waarin FDG PET-CT wordt vergeleken met de conventionele work-up voor het detecteren van afstandsmetastasen bij patiënten met een primair hoofd-halscarcinoom.

Ad 2) FDG PET-CT versus endoscopisch onderzoek voor het diagnosticeren van tweede primaire tumoren in de bovenste lucht- en voedselweg

Beschrijving studies

Er werd één relevante studie gevonden voor deze zoekvraag (Haerle, 2009). Dit betreft een retrospectieve studie bij 311 patiënten die zowel een endoscopisch onderzoek als een FDG PET-CT scan ondergingen bij de initiële diagnostiek voor een hoofd-halscarcinoom. De populatie betrof grotendeels patiënten met vergevorderde tumoren (T3/4 en/of N2/3), omdat de FDG PET-CT scan voornamelijk werd ingezet voor de diagnostiek van afstandsmetastasen. Voor beide modaliteiten werden de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor het diagnosticeren van tweede primaire tumoren in het bovenste deel van de lucht- en voedselweg onderzocht.

Resultaten

De FDG PET-CT scan heeft een hogere sensitiviteit (100% vs. 70.6%) en een lagere positief voorspellende waarde (58.1% vs. 92.3%) vergeleken met een endoscopisch onderzoek voor het diagnosticeren van tweede primaire tumoren. De specificiteit (95.6% vs. 99.7%) en de negatief voorspellende waarde (100% vs. 98.3%) is vergelijkbaar voor de genoemde onderzoeksmodaliteiten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de diagnostische uitkomstmaten is met twee niveaus verlaagd omdat het een retrospectieve studie betreft (beperkingen in onderzoekopzet) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag	De FDG PET-CT scan heeft vergeleken met endoscopisch onderzoek een hogere sensitiviteit en een lagere positief voorspellende waarde voor het diagnosticeren van tweede primaire tumoren in de bovenste lucht- en voedselweg. <i>Bronnen (Haerle et al., 2009)</i>
-------------	--

Overwegingen

Diagnostiek van afstandsmetastasen

Met het systematische literatuuronderzoek werd geen systematisch onderzoek gevonden waarin de FDG PET-CT scan wordt vergeleken met de klassieke modaliteiten (te weten X-thorax, echo-lever en skeletscintigram) voor het diagnosticeren van afstandsmetastasen bij patiënten met een primair hoofd-halscarcinoom. Op basis van klinische ervaring en op basis van niet vergelijkend onderzoek kan volgens de werkgroep worden gesteld dat de diagnostische opbrengst van een FDG PET-CT scan voor het diagnosticeren van afstandsmetastasen bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom hoger is dan die van de conventionele work-up. FDG PET heeft ook een bewezen hogere sensitiviteit en negatief voorspellende waarde dan CT (Branstetter et al). De huidige

geïntegreerde FDG PET-CT scanners hebben als voordeel dat zij tegelijkertijd voorzien in functionele en anatomische informatie van de anatomisch complexe hoofd-halsregio.

Een bijkomend voordeel van het uitvoeren van één onderzoek, in dit geval een FDG PET-CT scan, in plaats van de combinatie van conventionele onderzoeken, is, dat het door patiënten als minder belastend zal worden ervaren. Bovendien heeft een FDG PET-CT scan additionele waarde voor het opsporen van comorbiditeit, die niet direct betrekking heeft op het hoofd-halscarcinoom, maar wel van invloed is op het behandelingsplan (Haerle et al., 2009, Goerres et al 2003).

Diagnostiek van tweede primaire tumoren

Een FDG PET-CT scan is een niet invasief onderzoek en is daarom minder belastend dan een invasieve scoping onder narcose. Uit het literatuuronderzoek blijkt dat de sensitiviteit van een FDG PET-CT scan voor het diagnosticeren van tweede primaire tumoren hoger is dan de sensitiviteit van endoscopisch onderzoek. Er worden echter meer vals positieve bevindingen gedaan. De negatief voorspellende waarde en de specificiteit zijn vergelijkbaar. De geschatte kosten voor een FDG PET-CT scan zijn lager dan de kosten voor een scoping onder narcose. Bovendien zal de FDG PET-CT scan veelal al verricht worden voor de detectie van afstandsmetastasen en betreft het dan geen extra onderzoek meer. De beperkte opbrengst van vroeg detectie van tweede primaire tumoren (prevalentie ca. 3% ten tijde van de initiële diagnostiek voor het primaire hoofd-halscarcinoom) is echter te beperkt om een FDG PET-CT scan standaard uit te voeren voor de diagnostiek van tweede primaire tumoren.

Aanbevelingen

Verricht bij patiënten met een hoog risico op afstandsmetastasen (zoals patiënten met laag jugulaire of bilaterale halskliermetastasen of N3 klieren) een FDG PET-CT scan.

Er is geen plaats voor het routinematig verrichten van een FDG PET-CT scan om tweede primaire tumoren op te sporen.

Literatuur

- Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, et al. Head and neck malignancy: Is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology* 2005;235:580-586.
- Chua MLK, Ong SC, Seng Wee JT, Ng DCE, Gao F, Tan TWK, Fong KW, Chua ET, Khoo JBK, Low JSH. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head and Neck* 2009;31: 346–354.
- Goerres GW, Schmid DT, Grätz KW, et al. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral oncol* 2003;39:547-551.
- Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. 18F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 2009;32: 319–325.
- Ng S, Chan S, Yen T, Tung-Chieh Chang J, Liao C, Ko S, Liu S, Chin S, Fan K, Hsu C. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:12–22

Bijlage 1 hoofdstuk 5

Brede search PET-scan:

Zoektermen met als onderwerp [Naam hoofdstuk]		Totaal
Medline (OVID)	1 exp "Head and Neck Neoplasms"/ (239938) 2 exp OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS/ (70877) 3 ((head adj7 cancer*) or (neck adj7 cancer*) or (oropharyn* adj7 cancer*) or (hypopharyn* adj7 cancer*) or (nasopharyn* adj7 cancer*) or (pharyn* adj7 cancer*) or (laryn* adj7 cancer*) or (throat adj7 cancer*) or (neck adj7 dissect*)),ti,ab. (39016) 4 (hnscc or (head adj7 carcinoma*) or (neck adj7 carcinoma*) or (oropharyn* adj7 carcinoma*) or (hypopharyn* adj7 carcinoma*) or (nasopharyn* adj7 carcinoma*) or (pharyn* adj7 carcinoma*) or (laryn* adj7 carcinoma*) or (throat adj7 carcinoma*)),ti,ab. (34582) 5 ((head adj7 tumor*) or (head adj7 tumour*) or (neck adj7 tumor*) or (neck adj7 tumour*) or (oropharyn* adj7 tumor*) or (oropharyn* adj7 tumour*) or (pharyn* adj7 tumor*) or (pharyn* adj7 tumour*) or (hypopharyn* adj7 tumor*) or (hypopharyn* adj7 tumour*) or (nasopharyn* adj7 tumor*) or (nasopharyn* adj7 tumour*) or (pharyn* adj7 tumor*) or (pharyn* adj7 tumour*) or (laryn* adj7 tumor*) or (laryn* adj7 tumour*) or (throat adj7 tumor*) or (throat adj7 tumour*)),ti,ab. (20492) 6 (hnscc or scchn).ti,ab. (5477) 7 (head adj7 (neck adj7 surg*)),ti,ab. (7015) 8 or/1-7 (267407) 9 limit 8 to (yr="1999 -Current" and (dutch or english or german)) (115615) 13 exp Tomography, Emission-Computed/ (78122) 14 ((FDG adj2 PET) or (PET adj2 CT)),ti,ab. (18925) 15 "positron emission tomography".ti,ab. (35184) 16 PET.ti,ab. (54905) 17 9 and 16 (2709) 18 13 or 14 or 15 or 16 (102488) 19 9 and 18 (4072) 20 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinahl).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (214622) 21 19 and 20 (134) – (SR) – 113 uniek Kostenfilter 22 exp "costs and cost analysis"/ (182544) 23 economics/ (27116) 24 exp economics, hospital/ (19403)	192

	25 exp economics, medical/ (13509) 26 exp economics, nursing/ (3879) 27 exp economics, pharmaceutical/ (2605) 28 exp "fees and charges"/ (27045) 29 exp budgets/ (12000) 30 ec.fs. (335977) 31 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (509681) 32 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1348) 33 (expenditure not energy).ti,ab. (10451) 34 or/22-33 (777638) 35 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4781) 36 34 not 35 (772857) 37 19 and 36 (124) – kostenperspectief 38 21 not 37 (129) SR – geen kosten 39 40 37 and 21 (5) – SR - kostenperspectief 52 limit 37 to yr="2007 -Current" (75), 62 uniek	
Cochrane Library (Wiley)	#1 (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumor* or tumour* or malignanc*):ti,ab #2 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees #3 oropharyn* or pharyn* or laryn* or throat #4 #2 or #3 #5 #1 and #2 #6 hnscc or scchn #7 #5 or #6 #8 #7 from 1999 to 2013 #9 PET or "positron emission tomography" #10 #8 and #9 R, 6 HTA en 7 EE – uniek: 6 SR, 6 HTA/EE	

Update van systematische review Xu (2012)

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp "Head and Neck Neoplasms"/ (233994)	230
	2 exp OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS/ (69855)	
2012-heden	3 ((head adj7 cancer*) or (neck adj7 cancer*) or (oropharynx* adj7 cancer*) or (hypopharynx* adj7 cancer*) or (nasopharynx* adj7 cancer*) or (pharynx* adj7 cancer*) or (larynx* adj7 cancer*) or (throat adj7 cancer*) or (neck adj7 dissect*)).ti,ab. (37359)	
Engels,	4 (hnscc or (head adj7 carcinoma*) or (neck adj7 carcinoma*) or (oropharynx* adj7 carcinoma*) or (hypopharynx* adj7 carcinoma*) or (nasopharynx* adj7 carcinoma*) or (pharynx* adj7 carcinoma*) or (larynx* adj7 carcinoma*) or (throat adj7 carcinoma*)).ti,ab. (32963)	
Nederlands	5 ((head adj7 tumor*) or (head adj7 tumour*) or (neck adj7 tumor*) or (neck adj7 tumour*) or (oropharynx* adj7 tumor*) or (oropharynx* adj7 tumour*) or (pharynx* adj7 tumor*) or (pharynx* adj7 tumour*) or (hypopharynx* adj7 tumor*) or (hypopharynx* adj7 tumour*) or (nasopharynx* adj7 tumor*) or (nasopharynx* adj7 tumour*) or (pharynx* adj7 tumor*) or (pharynx* adj7 tumour*) or (larynx* adj7 tumor*) or (larynx* adj7 tumour*) or (throat adj7 tumor*) or (throat adj7 tumour*)).ti,ab. (19907)	
	6 (hnscc or scchn).ti,ab. (4716)	
	7 (head adj7 (neck adj7 surg*)).ti,ab. (6910)	
	8 or/1-7 (260901)	
	9 limit 8 to (yr="1999 -Current" and (dutch or english or german)) (109642)	
	13 exp Tomography, Emission-Computed/ (74812)	
	14 ((FDG adj2 PET) or (PET adj2 CT)).ti,ab. (18296)	
	15 "positron emission tomography".ti,ab. (33320)	
	16 PET.ti,ab. (52593)	
	18 13 or 14 or 15 or 16 (98418)	
	19 9 and 18 (3898)	
	58 limit 19 to yr="2012 -Current" (859) –	
	<i>Aansluitend op systematische review:</i> <i>"Performance of Whole-Body PET/CT for the Detection of Distant Malignancies in Various Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis" – G. Xu.</i> <i>PMID: 23073605</i>	
	59 Neoplasm Staging/ (117314)	
	60 (distant adj3 (malignanc* or metastas?s)).ti,ab. (22426)	
	61 staging.ti,ab. (50060)	
	62 59 or 60 or 61 (161615)	
	64 58 and 62 (289)	
	65 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (195902)	

	66 64 and 65 (18) 67 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1313186) 68 65 and 67 (65706) 69 64 and 67 (20) 70 exp epidemiological study/ (1578802) 71 64 and 70 (114) 72 66 or 69 or 71 (142) 73 69 or 72 (142)- 139 uniek 74 73 not 69 (122)	
Embase (Elsevier)	'head and neck tumor'/exp/mj OR (head NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (throat NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 dissect*):ab,ti OR (head NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (neck NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (throat NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumour*):ab,ti OR hnscc:ab,ti OR scchn:ab,ti AND ('computer assisted emission tomography'/exp/mj OR (fdg NEAR/2 pet):ab,ti OR (pet NEAR/2 ct):ab,ti OR 'positron emission tomography':ab,ti OR pet:ab,ti) AND ('cancer staging'/exp OR 'distant metastasis'/exp OR (distant NEAR/3 (malignanc* OR metastas?s)):ab,ti OR staging.ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2014]/py AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)),131 OR ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it OR 'clinical study'/exp NOT 'conference abstract':it) 135 referenties – 91 uniek	

Originele studies zoekvraag 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp "Head and Neck Neoplasms"/ (233994)	92
	2 exp OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS/ (69855)	
1999-feb 2014	3 ((head adj7 cancer*) or (neck adj7 cancer*) or (oropharyn* adj7 cancer*) or (hypopharyn* adj7 cancer*) or (nasopharyn* adj7 cancer*) or (pharyn* adj7 cancer*) or (laryn* adj7 cancer*) or (throat adj7 cancer*) or (neck adj7 dissect*)).ti,ab. (37400)	
Engels,	4 (hnscc or (head adj7 carcinoma*) or (neck adj7 carcinoma*) or (oropharyn* adj7 carcinoma*) or (hypopharyn* adj7 carcinoma*) or (nasopharyn* adj7 carcinoma*) or (pharyn* adj7 carcinoma*) or (laryn* adj7 carcinoma*) or (throat adj7 carcinoma*)).ti,ab. (32980)	
Nederlands, Duits	5 ((head adj7 tumor*) or (head adj7 tumour*) or (neck adj7 tumor*) or (neck adj7 tumour*) or (oropharyn* adj7 tumor*) or (oropharyn* adj7 tumour*) or (pharyn* adj7 tumor*) or (hypopharyn* adj7 tumor*) or (hypopharyn* adj7 tumour*) or (nasopharyn* adj7 tumor*) or (nasopharyn* adj7 tumour*) or (pharyn* adj7 tumour*) or (laryn* adj7 tumor*) or (laryn* adj7 tumour*) or (throat adj7 tumor*) or (throat adj7 tumour*)).ti,ab. (19917)	
	6 (hnscc or scchn).ti,ab. (4722)	
	7 (head adj7 (neck adj7 surg*)).ti,ab. (6916)	
	8 or/1-7 (260957)	
	9 limit 8 to (yr="1999 -Current" and (dutch or english or german)) (109696)	
	10 exp Tomography, Emission-Computed/ (74812)	
	11 ((FDG adj2 PET) or (PET adj2 CT)).ti,ab. (18309)	
	12 "positron emission tomography".ti,ab. (33358)	
	13 PET.ti,ab. (52629)	
	14 9 and 13 (2569)	
	15 10 or 11 or 12 or 13 (98471)	
	16 9 and 15 (3899)	
	17 Endoscopy/ (39835)	
	18 panendoscop*.ti,ab. (513)	
	19 ((pan or pan-) adj9 endoscop*).ti,ab. (45)	
	20 17 or 18 or 19 (40266)	
	21 16 and 20 (66)	

Embase (Elsevier)	'head and neck tumor'/exp/mj OR (head NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (throat NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 dissect*):ab,ti OR (head NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (neck NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (throat NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (oropharyn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumour*):ab,ti OR hnscc:ab,ti OR scchn:ab,ti AND ('computer assisted emission tomography'/exp/mj OR (fdg NEAR/2 pet):ab,ti OR (pet NEAR/2 ct):ab,ti OR 'positron emission tomography':ab,ti OR pet:ab,ti) AND ('endoscopy'/exp/mj OR panendoscop*:ab,ti OR (pan:ab,ti OR pan-:ab,ti AND adj9:ab,ti AND endoscop*:ab,ti)) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [1999-2014]/py, - 57 referenties, 26 uniek	
-------------------	---	--

Bijlage 2 hoofdstuk 5

Brede search PET-scan

Geselecteerd op volledige tekst	Reden van exclusie	Inclusie
(4) de Monès, E	Veel bredere search uitgezet. Niet specifiek voor PICO. Zoekstrategie en selectiecriteria staan niet vermeld. Geen beoordeling kwaliteit studies	
(5) Patel K	Andere PICO (posttreatment PET for response assessment)	
(10) Yongkui L	Andere PICO (initiële diagnostiek lymfekliermetastasen, geen afstandsmetastasen)	
(11) Yoo J	Veel bredere search uitgezet, niet specifiek voor PICO. Geen beoordeling kwaliteit studies	
(19) Liao LJ	Andere PICO (initiële diagnostiek lymfekliermetastasen, geen afstandsmetastasen)	
(29) Xu G, Zhao L, He Z		Ja, UV 1, PICO 1 (search 2000- april 2012)
(30) Xu G, Li J, Zhu X, Li C	Nee, bredere zoekvraag. Minder geschikt dan Xu, Zhao en He.	
(38) Gupta T	Andere PICO (posttreatment PET for response assessment)	
(47) Xie P	Andere PICO (voorspellende waarde SUV)	
(48) Xu GZ, Guan DJ, He ZY (2011)	Bekijkt PET voor zowel afstandsmetastasen als voor 2e primaire tumor, resultaten zijn niet opgesplitst	
(49) Xu GZ, Zhu XD, Li MY	Geen vergelijking met conventionele diagnostiek	
(64) Zhang B, Li X	Andere PICO (voorspellende waarde SUV)	
(78) Brouwer J	Kijkt alleen naar larynxcarcinoom en includeert slechts 3 vergelijkende studies met CT en/of MRI	
(81) Fletcher JW	Geen systematische review, oudere richtlijn	
(83) Isles MG	Nee, niet vergelijkend	
(85) Kyzas PA	Andere PICO (initiële diagnostiek lymfekliermetastasen, geen afstandsmetastasen)	
(87) Pasamontes-Pingarron JA	Spaans	
(110) Goerres GW	Geen systematische review	
(111) Van de Wiele	Andere PICO (over voorspellende waarde PET voor behandeling radiotherapie)	
(112) Vermeersch H	Andere PICO (over tracers)	
(1) Rabalais A	Andere PICO (CE van PET bij behandeling chemo)	

(4)	Agarwal V	Niet-systematische review	
1)	-HAYES	Andere PICO (posttreatment PET for response assessment)	
(2)	Pauwels EK	Geen systematische review	
(3)	Pryor DI	Andere PICO (initiële diagnostiek lymfekliermetastasen, geen afstandsmetastasen)	
(6)	Beswick DM	Andere PICO	
(13)	-IQWiG		
(15)	Ghanooni R	Andere PICO (PET/CT vs MRI)	
(18)	Kurien G		
(19)	Mak D	Geen systematische review	
(33)	Haerle SK		Ja, UV 1, PICO 2
(37)	Sher DJ	Andere PICO	
(38)	Uyl-de Groot CA	Vergelijkt kosten-effectiviteit van PET alleen met PET/CT = verkeerde controlegroep	
(43)	Hwang HS	Andere PICO en geen systematische review	
(45)	Manikantan K	Andere PICO	
(51)	van Hooren AC	Nee, niet vergelijkend	
(62)	Positron Emission Tomography-Computerised Tomography scans (PET-CT) guided watch	Andere PICO (controle middels PET vs neckdissectie bij lymfekliermetastasen)	
(64)	de BR, van der Putten	Bekijkt interventies in verkeerde volgorde	
(66)	Fleming AJ, Jr	Geen systematische review	
(67)	Minovi A	Andere PICO (PET/CT vs MRI)	

Update van systematische review Xu (2012)

Geselecteerd op volledige tekst	Inclusie / exclusie	Reden van exclusie
Barber 2012	Exclusie	Onjuiste controlegroep
Broski 2012	Exclusie	Onjuiste controlegroep
Haerle 2012	Exclusie	Onjuiste controlegroep
Sharma 2013	Exclusie	Onjuiste controlegroep
Yi 2012	Exclusie	Gaat niet om initiële diagnostiek

Originele studies zoekvraag 2

Geselecteerd op volledige tekst	Inclusie / exclusie	Reden van exclusie
Xu 2013	Exclusie	Andere vraagstelling (geen controle middels panendoscopie)
Chen 2013	Exclusie	Resultaten zijn beschreven voor PET/CT versus conventional work-up, waaronder panendoscopie, maar niet weergegeven voor panendoscopie alleen
Nakaminato 2012	Exclusie	Kijkt specifiek naar secundaire tumoren in de slokdarm en vergelijkt PET/CT met endoscopie slokdarm-maag en niet met panendoscopie
Rudmik, 2010	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn beschreven voor PET/CT versus conventional work-up, waaronder panendoscopie, maar niet weergegeven voor panendoscopie alleen
De Bree, 2010	Exclusie	Betreft geen origineel onderzoek
Haerle, 2009	Inclusie	
Yabuki, 2010	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn beschreven voor PET, zonder CT, versus conventional work-up, waaronder panendoscopie, maar niet weergegeven voor panendoscopie alleen
Cianchetti, 2009	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren.
Roh, 2009	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET-CT. Referentietest is wel panendoscopie (in combinatie met biopsies), maar resultaten voor panendoscopie zijn niet apart beschreven (kijkt dus naar PET/CT als aanvulling op en niet als vervanging van panendoscopie).
Strobel, 2009	Exclusie	Zelfde patiëntenpopulatie als Haerle (2009) alleen dan zonder vergelijking met panendoscopie.
Waltonen, 2009	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET/CT. Referentietest is wel panendoscopie (in combinatie met biopsies), maar resultaten voor panendoscopie zijn niet apart beschreven (kijkt dus naar PET/CT als aanvulling op en niet als vervanging van panendoscopie).
Johansen, 2007		Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET zonder CT.
Miller, 2007	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET zonder CT. Referentietest is wel panendoscopie (in combinatie met biopsies), maar resultaten voor panendoscopie

		zijn niet apart beschreven (kijkt dus naar PET/CT als aanvulling op en niet als vervanging van panendoscopie).
Wartski, 2007	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn beschreven voor PET/CT versus conventional work-up, waaronder panendoscopie, maar niet weergegeven voor panendoscopie alleen
Guntinas-Lichius, 2006	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren.
Miller, 2005	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn beschreven voor PET versus conventional work-up, waaronder panendoscopie, maar niet weergegeven voor panendoscopie alleen
Schmid, 2003	Exclusie	Andere vraagstelling (rol van PET bij het stadiëren van een tumor)
Stoeckli, 2002	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren.
Haas, 2002	Exclusie	Andere vraagstelling (detectie onbekende primaire tumor met tonsillectomies en biopsies van tong en nasofarynx)
Regelink, 2002	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren.
Kresnik, 2001	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET zonder CT.
Nieder, 2001	Exclusie	Betreft geen origineel onderzoek
Di Martino, 2000	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET zonder CT.
Greven, 1999	Exclusie	Kijkt niet specifiek naar tweede primaire tumoren, maar algemeen naar onbekende primaire tumoren. Resultaten zijn alleen beschreven voor PET zonder CT.
Stokkel, 1999	Exclusie	Kijkt naar PET zonder CT
Demez, 2012	Exclusie	Niet vindbaar. Abstract mogelijk alleen gepresenteerd voor congres
Mani, 2012	Exclusie	Niet vindbaar. Gaat om PET/CT voorafgaand aan panendoscopie om onbekende primaire tumoren te identificeren
Mohindra, 2012	Exclusie	Niet vindbaar. Gaat om PET/CT voor verborgen primaire tumor bij patiënten met nektmetastasen
Tseng, 2012	Exclusie	Niet vindbaar. Gaat om PET (zonder CT) voor verborgen primaire tumor bij patiënten met halsmetastasen
Pattani	Exclusie	Niet vindbaar. Gaat om PET/CT voor verborgen primaire tumor bij patiënten met regionale hoofd- en halsmetastasen

Bijlage 3 hoofdstuk 5

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Research question: What is the diagnostic accuracy of PET/CT compared to panendoscopy for diagnosing second primary head and neck tumors

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Haerle, 2009	<u>Type of study:</u> Retrospective analysis <u>Setting:</u> University hospital <u>Country:</u> Switzerland <u>Conflicts of interest:</u> Not stated	<u>Inclusion criteria:</u> Patients scheduled for initial treatment for HNSCC who underwent both F-FDG-PET/CT and panendoscopy. <u>Exclusion criteria:</u> Not stated <u>N:</u> 311 <u>Important prognostic factors:</u> Mean age: 60.5 yrs (range 36-90 yrs) Gender: 243 men (78%) and 68 women (22%)	<u>Index test 1:</u> Panendoscopy (treacheobronchoscopy, esophagoscopy, laryngoscopy, hypopharyngoscopy and inspection and palpation of oral cavity and oropharynx) <u>Index test 2:</u> F-FDG-PET/CT <u>Cut-off points:</u> second primary tumor was defined as synchronous if it was diagnosed during panendoscopy or F-FDG-PET/CT within the initial work-up of the primary tumor.	If possible, histological work-up of a suspicious lesion served as the standard of reference. In all other cases, repeated imaging and clinical follow-up for at least 6 months served as the standard of reference.	<u>Endpoint of follow-up:</u> Histological work-up of a suspicious lesion or at least 6 months of follow-up (mean 21.8 months (range 6-70 months). <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u>: 0	<u>Sensitivity</u> I1: 70.6% (12/17) I2: 100% (18/18) <u>Specificity</u> I1: 99.7% (293/294) I2: 95.6% (280/293) <u>PPV</u> I1: 92.3% (12/13) I2: 58.1% (18/31) <u>NPV</u> I1: 98.3% (293/298) I2: 100% (280/280) Overall diagnostic values of F-FDG-PET/CT for detecting second primary tumors (including tumors outside the coverage of panendoscopy): <u>Sensitivity:</u> 100% (23/23) <u>Specificity:</u> 93.4% (269/288) <u>PPV:</u> 54.8% (23/42) <u>NPV:</u> 100% (269/269) (F-FDG-PET/CT was able to reveal 13 extra lesions suspicious for second primary	- Patients were mainly with advanced disease (T3/4 N2/3), because they were referred to F-FDG-PET/CT in search of potential distant metastases. - Diagnostic values were calculated based on second primary tumors detected in the upper aerodigestive tract only. The additional value of F-FDG-PET/CT was evaluated by the assessment of the lesions detected outside the upper aerodigestive tract.

						cancer outside the coverage of panendoscopy. Of these 6 were false positives. There were no false negatives)	
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment – diagnostic test accuracy studies

Research question: What is the diagnostic accuracy of PET/CT compared to endoscopy for diagnosing second primary head and neck tumors

Study reference (first author, year of publication)	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?	Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard and vice versa?	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Were uninterpretable/intermediate (unclear) test results reported?	Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence
	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	
Haerle, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, but this does not affect study quality. The two index tests were double blinded	Yes	No	-	A2

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

A2: Index test compared to reference test (reference standard); cut-offs were defined a priori; independent interpretation of test results; an adequate number of patients were enrolled consecutively; all patients received both tests.

B: Index test compared to reference test, but without all the features mentioned for level A2.

C: Non-comparative studie

Hoofdstuk 6 Diagnostische verslaglegging

Uitgangsvragen

- 6.1 Wat moet er minimaal in de aanvraag voor en in het verslag van beeldvormend onderzoek staan?
- 6.2 Wat moet er minimaal in de aanvraag voor en in het verslag van pathologie-onderzoek staan?

6.1 Aanvraag verslag beeldvormend onderzoek

Inleiding

De waarde van de uitslag van beeldvormend onderzoek wordt sterk bepaald door de vooraf verstrekte klinische gegevens. Beeldvorming van hoofd-hals tumoren biedt de aanvrager arts een grote hoeveelheid (aanvullende) gegevens over de metabole activiteit en uitbreiding van de primaire tumor, de lymfklierstatus van de hals en eventuele afstandsmetastasen (Som et al., 2000). Het is van belang dat deze informatie door de beeldvormend specialist op een gestructureerde manier wordt verwerkt tot een verslag (Wallis et al., 2011).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Over de specifieke inhoud van het radiologisch verslag bij beeldvorming van hoofd- hals-maligniteiten zijn geen literatuurgegevens beschikbaar. Onderstaande tekst is een expert opinion van de werkgroep. Daarnaast is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn 'Tumour PET imaging' (Boellaard et al., 2010).

Aanbevelingen

Aanvraagformulier voor beeldvormend onderzoek

De clinicus vermeldt **altijd** de volgende gegevens:

- indicatie voor het onderzoek;
- relevante (oncologische) voorgeschiedenis;
- behandelingsvoorgeschiedenis (zoals recente operaties, puncties, radiotherapie, chemotherapie);
- bevindingen bij klinisch onderzoek / scopie (zo mogelijk klinisch TN-stadium);
- voor het onderzoek relevante resultaten van eerder beeldvormend onderzoek;
- allergie voor contrastmiddelen;
- nierfunctie (GFR).

De clinicus vermeldt **aanvullend** de volgende gegevens voor PET:

- lengte en gewicht;
- recent verrichtte puncties en/of histologische bipten;
- diabetes mellitus en medicatiegebruik voor diabetes;
- comorbiditeit, zoals inflammatoire ziekten;
- corticosteroïd gebruik.

Verslag beeldvormend onderzoek

De verslaggever vermeldt minimaal de volgende **algemene** gegevens:

- naam aanvrager;
- datum;
- patiënt identificatiegegevens;
- (soort) onderzoek;
- klinische informatie/ vraagstelling;
- behandelingsvoorgeschiedenis (onder andere recente operaties, puncties, radiotherapie, chemotherapie.);
- beschrijving onderzoek (uitvoering, bevindingen);
- conclusie (zo nodig een differentiaaldiagnose, beantwoording vraagstelling);
- aanbeveling (zo nodig);
- naam verslaggever.

Het radiologie verslag (CT/MR) bevat daarnaast minimaal de volgende **specifieke** gegevens:

- kwaliteit en beoordeelbaarheid van het onderzoek, waaronder bewegingsartefacten;
 - primaire tumor:
 - afmetingen in drie dimensies (cm);
 - weke delen uitbreiding in relatie met de omringende anatomie:
 - craniocaudaal;
 - links-rechts;
 - voor-achterwaarts:
- met (afhankelijk van de lokalisatie) speciale aandacht voor de relatie tot kritische omliggende structuren, zoals extrinsieke tongspieren bij mondholtecarcinomen, kraakbeen (larynx) of bot (onder andere mandibula, maxilla, schedelbasis), zenuwen en grote vaten.

- aan- of afwezigheid van (tekenen van) een tweede primaire hoofd-halstumor.
- lymfeklieren:
 - retrofaryngeale loge: aan- of afwezigheid van klieren met korte as diameter (mm);
 - hals links: aan- of afwezigheid van kliervergroting met vermelding Level I t/m VI, korte as diameter (mm), bij metastatische klieren maximale diameter en morfologische maligne kenmerken; m.n. extracapsulaire groei en centrale necrose;
 - hals rechts: aan- of afwezigheid van kliervergroting met vermelding Level I t/m VI, korte as diameter, bij metastatische klieren maximale diameter en morfologische maligne kenmerken; m.n. extracapsulaire groei en centrale necrose.
- conclusie: (zo mogelijk) voorstel radiologische TN-stagering (gebaseerd op UICC TNM Classification of Malignant Tumours, seventh edition).

Het nucleair verslag (PET) bevat daarnaast minimaal de volgende **specifieke** gegevens:

Vorbereidingen:

- nuchter tenminste zes uur voorafgaand aan het onderzoek: ja/nee;
- geen parenterale en intraveneuze vloeistoffen die glucose bevatten tenminste vier uur voorafgaand aan het onderzoek: ja/nee;
- nuchtere plasma glucose spiegel (<7 mmol/l): ja/nee;
- prehydratie (geen glucose bevattende infusie vloeistoffen): ja/nee;
- diabetes mellitus en daarvoor gebruikte medicatie;
- glucocorticosteroid gebruik.

Onderzoekstechniek:

- radiofarmacon en geïnjecteerde dosis;
- injectieplaats;
- tijd tussen toedienen van radiofarmacon gevolgd door rusten in prikkelarme omgeving en start scan;
- scan traject;
- CT-protocol (low-dose of diagnostisch, al dan niet met contrast toediening).

Resultaten:

- kwaliteit van het PET/CT onderzoek (bewegingsartefacten, FDG opname in spieren of bruin vet);
- mate van pathologische FDG opname in relatie tot het normale weefsel;
- de PET/CT bevindingen dienen in de context van de klinische vraagstelling te worden gerapporteerd en zo mogelijk worden geïnterpreteerd binnen de context van ander beeldvormend onderzoek en eerder verrichtte PET/CT scans;
- de afwijkingen op de PET/CT scan dienen in de conclusie te worden geïnterpreteerd;
- differentiaal diagnose passend bij de afwijkingen.

Aanbevelingen voor follow-up onderzoek

Literatuur

Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra

- JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(1):181-200.
- Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. AJR 2000;174:837-845.
- Wallis A, McCoubrie P. The radiology report – Are we getting the message across? Clinical Radiology 2011;6:1015-1022.

6.2 Aanvraag verslag pathologie-onderzoek

Inleiding

Het pathologieverslag dient alle informatie te bevatten die noodzakelijk is voor het bepalen van de therapie door de behandelaar, zowel in het geval van een biopt, als in het geval van een resectie. Daarom is het van belang dat deze informatie door de patholoog op een gestructureerde wijze wordt verwerkt in het pathologie verslag.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Algemeen

Het beleid bij de behandeling van hoofd-hals kanker wordt mede bepaald door het type tumor. De meeste in het hoofd-halsgebied voorkomende tumoren betreffen mucosale plaveiselcelcarcinomen. Daarnaast komen andere typen carcinomen voor in de speekselklieren en neus(bijholte). Zowel speekselkliercarcinomen als sino-nasale carcinomen zijn relatief zeldzaam. De meeste literatuur over prognostische tumorkenmerken geldt voor de mucosale plaveiselcelcarcinomen.

Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied

Na een biopt of resectie voor een hoofdhalscarcinoom wordt het verdere therapeutische beleid in eerste instantie mede bepaald op basis van de WHO-classificatie en stadiering van de tumor (Barnes et al., 2005). Derhalve is het cruciaal dat in het PA verslag van de resectie alle componenten van de TN classificatie volledig worden benoemd. Daarnaast zijn er parameters die prognostische waarde hebben, onafhankelijk van de classificatie, die mede bepalend zijn voor het postoperatief beleid. Dit betreft karakteristieken van de tumor en metastasen die uitsluitend middels microscopisch onderzoek kunnen worden vastgesteld (Barnes et al., 2005; Odell et al., 1994; Woolgar et al., 1999, 2005, 2006 en 2009; Pentenero et al., 2005; Bradley et al., 2007; Weijers et al., 2009; Jones et al., 2009; Huang et al., 2009; Brandwein-Gensler et al., 2010; Coca-Pelaz et al., 2012; Jerjes et al., 2012; Brown et al., 2012). Om tot een beslissing over het postoperatief beleid bij een patiënt te komen, moeten al deze ingrediënten in het pathologieverslag eenduidig benoemd staan. In het verslag staan zowel alle ingrediënten die nodig zijn voor het vaststellen van de pTN classificatie als de prognostische parameters die het postoperatief beleid mede bepalen.

HPV gerelateerde hoofd-halstumoren:

Een deel van de carcinomen in de orofarynx zijn humaan papillomavirus(HPV) gerelateerd (Hobbs et al., 2006; Smeets et al., 2007; Lechner et al., 2013; Holzinger et al., 2013; Ragin and Taioli, 2007; Westra, 2012; Robinson et al., 2012). Dikwijls wordt een orofarynxcarcinoom behandeld met (chemo)radiatie. Derhalve is een biopt het enige materiaal dat bij deze tumoren wordt verkregen. Omdat wordt voorzien dat binnen afzienbare tijd de behandeling van HPV-positieve orofarynx carcinomen zal gaan afwijken van die van HPV negatieve tumoren, moet in geval van een biopt uit de orofarynx (tonsil, tongbasis, orofarynx nos) standaard HPV bepaling verricht worden. P16 immunohistochemie kan gebruikt worden als surrogaatmarker, maar aanwezigheid van HPV moet bevestigd worden. Voorkeur wordt gegeven aan het aantonen van het

virus zelf middels een gevalideerde moleculaire techniek, waarin een onderscheid wordt gemaakt in subtypes low risk en high risk HPV (Smeets et al., 2007). In de literatuur zijn ook alternatieve markers beschreven als validatie van HPV aanwezigheid in p16 positieve plaveiselcelcarcinomen (Lechner et al., 2013; Holzinger et al., 2013).

De onderstaande minimale histologische dataset voor plaveiselcelcarcinoom is een bewerking van de richtlijnen van de Royal College of Pathology, in gebruik binnen de British Society of Head and Neck Oncology (<http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/datasets-TP.htm>).

PA data resectiepreparaten:

1. histologisch (sub)type en differentiatiegraad: subtypen van plaveiselcelcarcinomen (bijvoorbeeld basaloid, verruceus, papillair (Barnes et al., 2005) moeten worden vermeld. Differentiatiegraad wordt vermeld volgens WHO (Barnes et al., 2005; Weijers et al., 2009). Indien binnen een tumor variatie is in differentiatiegraad, wordt de hoogste graad (slechtste differentiatie) vermeld. Bij aanwezigheid van uitsluitend een premaligne laesie, wordt de mate van dysplasie vermeldt volgens WHO (Barnes et al., 2005);
2. groeipatroon: het groeipatroon in het tumorfront heeft prognostische waarde (Odell et al., 1994; Woolgar et al., 1999, 2006; Coca-Pelaz et al., 2012; Jerjes et al., 2012; Brown et al., 2012). Hierbij wordt onderscheid gemaakt in expansieve vs. sprieterige groei, waarbij ook een (kleine) component van de tumor met een sprieterig groeipatroon moet worden vermeld;
3. tumor diameter: de macroscopisch gemeten tumordiameter wordt vermeld tenzij de microscopische uitbreiding groter is dan macroscopisch werd gemeten. De tumordiameter bepaalt het T stadium;
4. invasiediepte: de invasiediepte wordt gemeten vanaf het mucosale oppervlak. In geval van ge-ulcereerde tumoren wordt het gereconstrueerde mucosale oppervlak als referentiepunt genomen. Invasiediepte van orale carcinomen is gerelateerd aan de kans op lymfkliermetastasen (Pentenero et al., 2005; Huang et al., 2009);
5. afstand ten opzichte van het chirurgisch resectievlak: vanuit chirurgisch opzicht is >5 mm radicaal, 1 tot 5 mm krap radicaal en <1 mm irradicaal (Woolgar et al., 2005, 2006; Bradley et al., 2007; Coca-Pelaz et al., 2012; Jerjes et al., 2012; Brown et al., 2012);
6. vasculaire invasie: hierbij is het niet van belang of het bloedvat- of lymfvatinvasie betreft (Jones et al., 2009; Brandwein-Gensler et al., 2010; Jerjes et al., 2012). Dit moet wel onderscheiden worden van retractie-artefacten rond de tumorvelden;
7. perineurale groei: bij perineurale groei aan het tumorfront is er een grotere kans op lokaal recidief of lymfkliermetastasen (Coca-Pelaz et al., 2012; Jerjes et al., 2012);
8. dysplasie in de mucosale resectieranden: gradering volgens WHO (Barnes et al., 2005);
9. bot/kraakbeeninvasie: hierbij dient een onderscheid te worden gemaakt tussen boterosie waarbij uitsluitend usurering van de cortex aanwezig is en botinvasie waarbij de tumor de cortex volledig doorbreekt. Botinvasie bepaalt de tumorstadiering.

Speekselklier carcinoomen

Speekselklier carcinoomen worden geclassificeerd volgens de WHO (Barnes et al., 2005). Hierin worden 24 typen maligne tumoren onderscheiden. Voor de prognose is het tumorstadium belangrijker dan het histologisch subtype (Regis De Brito Santos et al., 2001; Terhaard et al., 2001; Van der Schroeff et al., 2010). Er is, qua histologische typering een indeling gemaakt tussen speekselklier carcinoomen van lage en hoge maligniteitsgraad (Speight et al., 2009) en dit geeft ook een indicatie voor de prognose. Bij sommige speekselkliertumoren wordt gegradeerd, bv het mucoepidermoïd carcinoom in hoog-, midden en laaggradig, of het adenoïd cysteus carcinoom qua groeiwijze in cribriform, tubulair, of solide (zie bijlage 1: gradering mucoepidermoïd carcinoom) (Barnes et al., 2005; Van der Schroeff et al., 2010; Speight et al., 2009). Voor de prognose is radicaliteit van de resectie een criterium (Terhaard et al., 2001). Postoperatieve radiotherapie is geïndiceerd bij uitgebreide perineurale groei in “named nerves” (Barrett et al., 2009).

Neus, neusbijholte

Sinonasale carcinoomen worden geclassificeerd volgens de WHO (Barnes et al., 2005). Er worden diverse, epitheliale en non-epitheliale maligne tumoren onderscheiden (Barnes et al., 2005; Ejaz et al., 2005; Mendenhall et al., 2006; Renner, 2007; Stelow et al., 2008; Khademi et al., 2009; Llorente et al., 2009; Thompson, 2009; Stelow et al., 2010; Ansa et al., 2013; Haerle et al., 2013; Van Gompel et al., 2012; Slootweg et al., 2013). Voor de prognose is het histologisch type en de tumoruitbreiding van belang. In het geval van een adenocarcinoom is het onderscheid tussen intestinaal en non-intestinaal subtype en de differentiatiegraad van prognostische waarde (Llorente et al., 2009; Thompson, 2009). In het geval van een esthesioneuroblastoom wordt de prognose mede bepaald door Hyam’s gradering (zie bijlage 2: gradering esthesioneuroblastoom) (Thompson, 2009; Van Gompel et al., 2012). Postoperatieve radiotherapie is geïndiceerd bij uitgebreide perineurale groei in “named nerves”.

Lymfklierdissecties

a. Halsklierdissectie

Omdat de identificatie van de klierniveaus na uitname van het operatiepreparaat lastig of zelfs onmogelijk kan zijn, worden de klierniveaus idealiter aan het aangeleverde preparaat gemarkeerd door de chirurg (Ferlito et al., 2002).

Extranodale groei is een prognostisch ongunstig kenmerk. Hierbij is het niet van belang of het microscopische of macroscopische kapseldoorbraak betreft. In geval van twijfel wordt de metastase geclassificeerd als hebbende kapseldoorgroei (Snow et al., 1982; Ferlito et al., 2002; Puri et al., 2003; Oosterkamp et al., 2006; Wan et al., 2012; Woolgar et al., 2013).

b. Schildwachtklierprocedure

Een schildwachtklierprocedure kan worden verricht bij een klinisch negatieve hals (cN0) bij een patiënt met een klein mondholtecarcinoom dat intra-oraal kan worden verwijderd (Gurney et al., 2012; Sloan, 2009; Alkureishi et al., 2010; Trivedi et al., 2010; Broglie et al., 2011, 2013). De clinicus vermeldt duidelijk op de aanvraag welke klier(en) volgens de schildwachtklierprocedure moeten worden bewerkt.

De aangeleverde schildwachtlier(en) wordt /worden volledig voor histopathologisch onderzoek ingesloten. Klieren >0,5 cm worden gelamelleerd in plakjes van ca. 0,3 cm. Hiervan worden zes niveaus gesneden met een onderlinge afstand van 150 µm. Van elk niveau wordt een HE coupe vervaardigd en een immunohistochemische kleuring met behulp van een monoclonale antistof gericht tegen pankreatine, zoals AE1/3 (Sloan, 2009; Trivedi et al., 2010; Broglie et al., 2013).

Bij de diameter van de metastase wordt onderscheid gemaakt wordt in “Isolated tumor cells” (ITC) bij een metastase ≤0,2 mm, micrometastase (>0,2 mm, <2 mm) of macrometastase ≥2 mm). Zogenaamde “ghostcells” of “mummified cells” (keratine positieve elementen zonder kern) worden niet beschouwd als tumormetastase (Woolgar et al., 2013).

Aanbevelingen

Aanvraagformulier voor algemeen pathologie onderzoek

De clinicus vermeldt **altijd** de volgende gegevens:

- ingreep;
- tumorlokalisatie;
- klinische TN classificatie;
- relevante voorgeschiedenis (eerdere behandeling, relevante comorbiditeit).

De clinicus vermeldt bij halsklierdissectie **aanvullend** de volgende gegevens:

- type halsklierdissectie;
- levels van het halsklierdissectiepreparaat;
- markering van levels op preparaat of bijgevoegde tekening.

De clinicus vermeldt bij een schildwachtlierprocedure **aanvullend** de volgende gegevens:

Welke klier(en) volgens de schildwachtlierprocedure bewerkt moeten worden

Algemene gegevens verslag pathologie onderzoek

De patholoog vermeldt minimaal de volgende algemene gegevens:

- naam aanvrager;
- datum;
- data patiënt;
- klinische gegevens (letterlijk overgenomen van het aanvraagformulier);
- naam patholoog;
- macroscopie;
- microscopie;
- conclusie.

Specifieke gegevens verslag mucosaal plaveiselcelcarcinoom

Het verslag van een *biopsie* bevat minimaal de volgende gegevens:

- histologisch type;
- differentiatiegraad optioneel;

- bij oropharynxbiopsie: HPV bepaling.

Het verslag van een *resectiepreparaat* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat, zijdigheid;
- plaats tumor;
- histologisch type en differentiatiegraad tumor;
- groeipatroon;
- maximale diameter;
- invasiediepte;
- Kleinste afstand carcinoom tot het resectievlak in mm, zowel het mucosale- als het weke delen resectievlak;
- aan- of afwezigheid (lymf)vaat-ingroei;
- aan- of afwezigheid perineurale groei ter plaatse van het invasieve front;
- aan- of afwezigheid (ernstige) dysplasie in de mucosale resectievlakken;
- indien van toepassing:
 - aan- of afwezigheid kraakbeen- of botinvasie;
 - aan- of afwezigheid doorgroei in de schildklier.
- aan- of afwezigheid humaan papillomavirus (HPV) bij plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx.

Specifieke gegevens verslag *speekselklier*carcinomen

Het verslag van een *resectiepreparaat* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat, zijdigheid;
- histologisch tumortype en indien relevant (bijvoorbeeld mucoepidermoïd carcinoom) gradering;
- maximale diameter;
- ingroei in omgevende structuren;
- perineurale groei in “named nerves”;
- Kleinste afstand carcinoom tot het resectievlak in mm, zowel het mucosale- als het weke delen resectievlak.

Specifieke gegevens verslag *neus- en neusbijholtetumoren*

Het verslag van een *resectiepreparaat* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat, zijdigheid;
- histologisch tumortype en indien relevant (bijvoorbeeld esthesioneuroblastoom) gradering;
- maximale diameter;
- ingroei in omgevende structuren (bot);
- perineurale groei in “named nerves”;
- Kleinste afstand carcinoom tot het resectievlak in mm, zowel het mucosale- als het weke delen resectievlak.

Specifieke gegevens verslag *lymfeklier*resectie

Het verslag van een *lymfeklierresectiepreparaat* van de hals bij een primair hoofd-hals carcinoom of bij een metastase van onbekende primaire tumor bevat minimaal de volgende gegevens:

- aard preparaat (type halskliedissectie met vermelding levels);
- per level:
 - aantal lymfklieren;
 - aantal lymfklieren met metastasen;
 - diameter van de grootste metastase;
 - aan- of afwezigheid van extranodale groei.

Specifieke gegevens verslag *schildwachtklierprocedure*

Het verslag van een *schildwachtklierprocedure* bevat minimaal de volgende gegevens:

- aantal lymfklieren;
- aan- of afwezigheid van een metastase;
- diameter van de metastase (Isolated Tumor Cells/micro-/macrometastasen);
- aan- of afwezigheid van extranodale groei.

Literatuur

- Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann SurgOncol* 2010;17(9):2459-64.
- Ansa B, Goodman M, Ward K, et al. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer* 2013;119(14):2602-10.
- Barnes L, Eveson JW, Sidransky D. IARC Press, Lyon 2005. WHO Classification of tumours. Pathology and Genetics. Head and Neck tumours. Ed.
- Barrett AW, Speight PM. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a valid prognostic indicator? *Oral Oncol*. 2009;45:936-40.
- Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, et al. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr OpinOtolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:74–81.
- Brandwein MS, Ivanov K, Wallace I, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histologic grading. *Am J SurgPathol* 2001;25:835–845.
- Brandwein-Gensler M, Smith RV. Prognostic indicators in head and neck oncology including the new 7th edition of the AJCC staging system. *Head Neck Pathol* 2010;4:53–61.
- Brogli MA, Haerle SK, Huber GF, et al. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oraland oropharyngeal squamous cell carcinomas: Impact on survival. *Head Neck* 2013;35(5):660-6.
- Brogli MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann SurgOncol* 2011;18(10):2732-8.
- Brown JS, Shaw RJ, Bekiroglu F, et al. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cellcarcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50(6):481-9.
- Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C. Clinicopathologic analysis and predictive factors for distant metastases inpatients with head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2012;34(6):771-5.
- Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *AdvAnatPathol* 2005;12:134-43.
- Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 2002;38(8):747-51.
- Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck*. 2011;33(3):445-50.
- Gurney BA, Schilling C, Putcha V, et al. Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012;34(11):1580-5
- Haerle SK, Gullane PJ, Witterick IJ, et al. Sinonasal carcinomas: epidemiology, pathology, and management. *NeurosurgClin N Am* 2013;24(1):39-49.
- Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *ClinOtolaryngol* 2006;31:259–266
- Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009;115:1489–1497.
- Jerjes W, Upile T, Petrie A, et al. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oralsquamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol*. 2012;2:9-21.
- Jones HB, Sykes A, Bayman N, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol*. 2009;45(1):10-5.

- Khademi B, Moradi A, Hoseini S, et al. Malignant neoplasms of the sinonasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. *Oral Maxillofac Surg.* 2009;13:191-9.
- Llorente JL, Perez-Escuredo J, Alvarez-Marcos C, et al. Genetic and clinical aspects of wood dust related intestinal-type sinonasal adenocarcinoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1-7.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Riggs CE Jr, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J ClinOncol* 2006;29:27-31.
- Odell EW, Jani P, Sherriff M, et al. The prognostic value of individual grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. *Cancer* 1994;74:789-94.
- Oosterkamp S, de Jong JM, Van den Ende PL, et al. Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116(11):2067-70.
- Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 2005;27:1080-91.
- Puri SK, Fan CY, Hanna E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(2):119-23.
- Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1813-20.
- Regis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, et al. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:56-60.
- Renner G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review. *Semin Oncol* 2007;34:3-14.
- Robinson M, Schache A, Sloan P, et al. HPV specific testing: a requirement for oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Pathol.* 2012;6(Suppl1):S83-90.
- Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2011;18:29-45.
- Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol* 2009;3(3):231-7.
- Slootweg PJ, Ferlito A, Cardesa A, et al. Sinonasal tumors: a clinicopathologic update of selected tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(1):5-20.
- Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007;121(11):2465-72.
- Snow GB, Annayas A, van Slooten EA, et al. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol* 1982;7:185-190.
- Speight PM, Barrett AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:587-593.
- Stelow EB, Bellizzi AM, Taneja K, et al. NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2008;32:828-834.
- Stelow EB, Mills SE, Jo VY, et al. Adenocarcinoma of the upper aerodigestive tract. *Adv Anat Pathol* 2010;17:262-269.
- Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004;26:681-692.
- Thompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol* 2009;3:252-9.
- Trivedi NP, Ravindran HK, Sundram S, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32(11):1437-43.
- Van der Schroeff MP, Terhaard CH, Wieringa MH, et al. Cytology and histology have limited added value in prognostic models for salivary gland carcinomas. *Oral Oncol* 2010;46:662-666.
- Van Gompel JJ, Giannini C, Olsen KD, et al. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma: hyams grade predicts patient survival. *J Neurol Surg B Skull Base* 2012;73:331-6.
- Wan XC, Egloff AM, Johnson J. Histological assessment of cervical lymph node identifies patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): who would benefit from chemoradiation after surgery? *Laryngoscope* 2012;122(12):2712-22.
- Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, et al. Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth: retrospective study in 128 patients. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(4):343-7.
- Westra WH. Detection of human papillomavirus in clinical samples. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(4):765-77.
- Woolgar JA, Rogers S, West CR, et al. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol.* 1999;35(3):257-65.
- Woolgar JA, Triantafyllou A, Lewis JS Jr, et al. Prognostic biological features in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(5):1581-92.
- Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol.* 2005;41(10):1034-43.

- Woolgar JA, Triantafyllou A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):361-85.
- Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42:229–39.

Bijlage 1 hoofdstuk 6.2

Gradering mucoepidermoid carcinoom

Gradering mucoepidermoid carcinoom (AFIP/WHO)

Intracysteuze component <20%	2
Neurale invasie	2
Necrose	3
Mitosen (4 of meer per 10 HPF)	3
Anaplasie	4

Low grade = 0–4 pts

Intermediate grade = 5–6 pts

High grade = 7–14 pts

Bijlage 2 hoofdstuk 6.2

Gradering esthesioneuroblastoom

Esthesioneuroblastoma grading (based on Hyams' grading system)

Microscopic features	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Architecture	Lobular	Lobular	±Lobular	±Lobular
Pleomorphism	Absent to slight	Present	Prominent	Marked
NF matrix	Prominent	Present	May be present	Present
Rosettes	HR	HR	FW	FW
Mitoses	Absent	Present	Prominent	Marked
Necrosis	Absent	Absent	Present	Prominent
Glands	May be present	May be present	May be present	May be present
Calcification	Variable	Variable	Absent	Absent

NF neurofibrillary, HR Homer Wright pseudorosettes, FW Flexner-Wintersteiner rosettes

Hoofdstuk 7 Behandeling mondholtecarcinoom

Uitgangsvragen

- 7.1 Op welke wijze dienen premaligne afwijkingen behandeld te worden?
- 7.2 Behandeling mondholtecarcinoom.
- 7.3 Wat is het management van de negatieve hals bij patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2 (schildwachtkliercprocedure of selectieve halsklierdissectie)?
- 7.4 Op welke wijze dient reconstructieve chirurgie plaats te vinden bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom?

Deelvragen

- 7.2.1 Op welke wijze dient een carcinoom van de mondholte behandeld te worden?
- 7.2.2 Wat is de behandeling van voorkeur van carcinomen gefixeerd aan de mandibula?

7.1 Behandeling premaligne afwijkingen

Inleiding

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Bij erythroplakie en klinisch 'onrustige leukoplakie' dient een biopsie te worden genomen. Voor de behandeling van leukoplakie met hoge risicofactoren (matige of ernstige dysplasie) en erythroplakie wordt chirurgie of CO₂-laser evaporisatie aanbevolen. Strikte follow-up is noodzakelijk.

7.2 Behandeling mondholtecarcinoom

7.2.1 Wat is de behandeling van voorkeur van het mondholtecarcinoom per lokalisatie en per T-classificatie?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

7.2.2 Wat is de behandeling van voorkeur van carcinomen gefixeerd aan de mandibula?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Bij de behandeling van mondholtecarcinomen die zijn gelegen tegen of groeien in de mandibula geldt het volgende:

- om resectiemarges te bepalen, dient de uitgebreidheid van botaantasting te worden gebaseerd op zowel conventionele röntgenopnames als op een aanvullende CT en/of MRI (zie hoofdstuk Beeldvormende diagnostiek van de primaire tumor : het stroomdiagram);
- indien röntgenologisch geen aanwijzingen bestaan voor botaantasting, lijkt het bij een tumor die klinisch is gefixeerd aan de mandibula, aangewezen de aangrenzende cortex door middel van een marginale resectie mee te nemen. De vrije botmarge kan gelijk zijn aan die van de weke delen;
- bij erosieve botdefecten lijkt het aangewezen een 1 cm vrije marge aan te houden. Bij voldoende bothoogte van de resterende mandibula kan een marginale mandibularesectie geschieden;
- indien sprake is van diffuse botaantasting lijkt het aangewezen een vrije voor-achterwaartse marge van minimaal 1,5 cm aan te houden;
- indien de canalis mandibularis door het voor tumorinvasie verdachte gebied loopt lijkt het aangewezen een voor-achterwaartse marge van minimaal 2 cm aan te houden.

7.3 Management negatieve hals mondholtecarcinoom stadium 1 of 2

Inleiding

Wanneer een patiënt met een T1,2 plaveiselcel carcinoom van de mondholte een risico van meer dan 20% heeft op aanwezigheid van occulte cervicale metastasen (zoals bij een invasiediepte van meer dan 4 mm), is er een indicatie voor een electieve behandeling van de hals. Indien de primaire tumor chirurgisch wordt behandeld, is er een indicatie om een electieve halsklierdissectie uit te voeren. Voor een meerderheid van de patiënten betekent dit echter een overbehandeling die gepaard kan gaan met morbiditeit, zoals functionele beperkingen, sensibiliteitsstoornissen en cosmetische bezwaren. Een minder belastende methode voor het diagnosticeren van halskliermetastasen is de schildwachtklierprocedure. In dit hoofdstuk wordt bekeken of een schildwachtklierprocedure ten opzichte van de electieve halsklierdissectie een goed alternatief is voor de pathologische stadiëring van de hals.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden zijn twee systematische literatuuranalyses verricht naar de volgende vraagstellingen:

- 1 Wat is het effect van een schildwachtklierprocedure voor het pathologisch stadiëren van de hals op de overleving, de kwaliteit van leven en complicaties in vergelijking tot een electieve halsklierdissectie bij patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2 en een klinisch en radiologisch negatieve hals?
- 2 Wat is de negatief voorspellende waarde van de schildwachtklierprocedure voor het pathologisch stadiëren van de hals in vergelijking tot een electieve halsklierdissectie of een follow-up van minimaal vijf jaar bij patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2 en een klinisch en radiologisch negatieve hals.

Zoeken en selecteren van literatuur

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht naar literatuur over de schildwachtklierprocedure bij patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 147 treffers op.

Studies voor literatuuranalyse 1 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel onderzoek;
- vergelijkend onderzoek of systematische review van vergelijkend onderzoek waarin de schildwachtklierprocedure wordt vergeleken met conventionele halsklierdissectie op de uitkomstmaat overleving, kwaliteit van leven en/of complicaties;
- patiëntenpopulatie: patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2 en een klinisch en radiologisch negatieve hals.

Studies voor vraagstelling 2 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel onderzoek;
- vergelijkt de schildwachtlierprocedure met conventionele halsklierdissectie of minimaal vijf jaar follow-up als referentietest;
- negatief voorspellende waarde is gepresenteerd of er is voldoende datapresentatie om negatief voorspellende waarde te kunnen berekenen;
- patiëntenpopulatie: patiënten met een mondholtecarcinoom stadium 1 of 2 en een klinisch negatieve hals.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden acht studies geselecteerd, waarvan alle studies voor vraagstelling 2. Bij nadere bestudering werden Taylor et al., (2001), Rigual et al., (2005) en Ionna et al., (2002) geëxcludeerd omdat, naar mening van de werkgroep, de schildwachtlier histopathologisch insufficiënt onderzocht is, namelijk zonder behulp van immunohistochemische kleuring.

De vijf overgebleven studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan kunt u in de bijlage vinden. In de evidencetabellen zijn alleen de data opgenomen die gerelateerd zijn aan de vraagstelling.

Alkureishi et al., (2010) presenteerde de resultaten voor orofarynx- en mondholtecarcinoom niet separaat. Deze studie is echter toch geïnccludeerd, omdat de verhouding ten opzichte van mondholtecarcinoom respectievelijk 1/79 betreft en volgens de richtlijncommissie dus verwaarloosbaar is.

Samenvatting literatuur

Schildwachtlierprocedure versus electieve halsklierdissectie op de overleving, de kwaliteit van leven en complicaties

Geen onderzoek heeft deze vraagstelling onderzocht.

Conclusie

--	Overleving, kwaliteit van leven en postoperatieve complicaties Geen onderzoek heeft de schildwachtlierprocedure vergeleken met de selectieve halsklierdissectie op de uitkomstmaten Overleving, kwaliteit van leven en postoperatieve complicaties.
----	--

Samenvatting literatuur

Negatief voorspellende waarde van de schildwachtlierprocedure

Beschrijving studies

Voor vraagstelling 2 werden vijf studies gevonden. Al deze studies onderzochten de negatief voorspellende waarde van de schildwachtlierprocedure voor de stadiëring van de hals. drie studies gebruikten een electieve halsklierdissectie als referentietest (Burcia

et al., 2009; Civantos et al., 2010; Burns et al., 2009). In al deze studies werd de pathologische stadiëring van de schildwachtklieren bepaald met behulp van HE en immunohistochemische kleuring met behulp van pankeratine op seriecoupes. De overige klieren werden geanalyseerd door standaard pathologisch onderzoek (HE kleuring op een doorsnede). De studies van Alkureishi et al., (2010) en Kovacs et al., (2008) gebruikten het optreden van halskliermetastasen als initieel recidief gedurende een follow-up van gemiddeld meer dan vijf jaar als referentietest. De pathologische stadiëring van de schildwachtklieren werd bepaald met behulp van HE en immunohistochemische kleuring met behulp van pankeratine op seriecoupes. In alle studies werden patiënten met T1/T2 mondholtecarcinomen geïnccludeerd.

Resultaten

Studie	N	Negatief voorspellende waarde
Burcia, 2010	37	100% (22/22)
Alkureishi, 2010	79	94% (49/52)
Civantos, 2010	140	94% (100/106)
Burns, 2009	10	100% (7/7)
Kovacs, 2008	103	100% (94/94)

Conclusie

Niveau B	De negatief voorspellende waarde van de schildwachtklierprocedure voor het pathologisch stadiëren van de hals bij patiënten met T1-2 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en een klinisch negatieve hals ligt tussen de 94% en 100%. <i>Bronnen (Burcia et al., 2010; Alkureishi et al., 2010; Civantos et al., 2010; Burns et al., 2009)</i>
-----------------	---

Overwegingen

De negatief voorspellende waarde van de electieve halsklierdissectie en de schildwachtklierprocedure lijken vergelijkbaar. Vanwege geringere morbiditeit, zoals functionele beperkingen, sensibiliteitsstoornissen en cosmetische bezwaren, zal daarom in eerste instantie voor de schildwachtklierprocedure gekozen kunnen worden voor een pathologische stadiëring van de hals. Er kunnen technische redenen zijn om toch voor een electieve halsklierdissectie te kiezen, zoals de lokalisatie van de tumor, een ontstoken gl. submandibularis ten gevolge van obstructie door de tumor en dergelijke.

Patiënten waarbij de schildwachtklier niet kan worden geïdentificeerd tijdens de operatie, dienen in dezelfde setting alsnog een electieve halsklierdissectie te ondergaan. Bij patiënten met een positieve schildwachtklier zal in principe in een tweede operatie alsnog een halsklierdissectie worden uitgevoerd.

De resultaten van de schildwachtklierprocedure kennen een leercurve. Het uitvoeren van een schildwachtklierprocedure vraagt daarom expertise van de nucleair geneeskundige en de chirurg. Daarnaast is afstemming tussen de disciplines en faciliteiten nodig om de procedure op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren. De organisatie van een hoofd-hals oncologisch centrum is zeer geschikt om een dergelijke procedure te introduceren.

Aanbevelingen

Indien er een indicatie is voor een chirurgische stadiëring van de hals bij patiënten met cT1-2N0 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte:

- verricht indien mogelijk een schildwachtklierprocedure. Bij patiënten met een positieve schildwachtklier zal in principe in een tweede operatie alsnog een halsklierdissectie worden uitgevoerd;
- een electieve halsklierdissectie is een goed alternatief voor bovenstaande.

Kennishiaat

Het is niet onderzocht of de schildwachtklierprocedure tot een even goede of betere overleving leidt als de tot nu toe gebruikte electieve halsklierdissectie bij het pathologisch stadiëren van de hals bij cT1-2N0 plaveiselcelcarcinomen van de mondholte.

OPM: Hoofdstuk Kennishiaten op einde van richtlijn is onder andere een bundeling van deze paragraaf.

Literatuurlijst

Frerich B, Förster M, Schiefke F, et al. Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinomas of the lips and the oral cavity - a single center experience. J Surg Oncol 2007;95(2):97-105.

Bijlage 1 hoofdstuk 7.3

Zoektermen met als onderwerp		hits
Medline (OVID) 1946-feb. 2013 Engels, Nederlands	6 (((oral or mouth) adj3 (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumor* or malignanc*)) or OSCC*).ti,ab. (19917) 7 exp Mouth Neoplasms/ (51976) 8 6 or 7 (58161) 9 Sentinel Lymph Node Biopsy/ (7107) 10 Biopsy/ (130139) 11 limit 10 to yr="1966 - 2000" (78702) 12 (Sentinel adj3 Node).ti,ab. (8009) 13 9 or 11 or 12 (87931) 14 8 and 13 (1211) 15 Neck Dissection/ (5002) 16 (neck adj3 dissection*).ti,ab. (6107) 17 15 or 16 (8511) 18 14 and 17 (173) 19 Lymph Node Excision/ (23070) 20 8 and 19 (470) 21 18 or 20 (623) 22 limit 21 to (dutch or english) (471) 23 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (119460) 24 22 and 23 (4) 25 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. or group*.ti,ab.) not (animals/ not humans/) (2655161) 27 limit 18 to (dutch or english) (146) 29 25 and 27 (38) 30 24 or 29 (42) 31 exp epidemiological studies/ 32 18 not (24 or 29) and 31 (19)	61
Embase (Elsevier)	'sentinel lymph node biopsy'/exp/mj OR ('lymph node biopsy'/exp/mj AND [1974-2001]/py) OR (sentinel NEAR/3 node):ab,ti AND (((oral OR mouth) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumor* OR tumour* OR malignanc*)):ab,ti OR OCSS OR 'mouth tumor'/exp/mj) AND ('neck dissection'/exp/mj OR (neck NEAR/3 dissection*):ab,ti OR (elective NEAR/3 neck):ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim NOT 'conference abstract':it 32 referenties	
Cochrane Library (Wiley)	#2 (oral or mouth) near/3 (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumor* or tumour* or malignanc*) or OCSS #3 MeSH descriptor: [Mouth Neoplasms] explode all trees #4 #1 or #2 or #3 #5 (Sentinel near/3 Node):ti,ab #6 MeSH descriptor: [Sentinel Lymph Node Biopsy] explode all trees #7 #5 or #6 #8 #4 and #7 #9 dissection #10 #8 and #9 1 protocol, 1 SR (DARE), 2 trials (alleen protocol is uniek)	

Bijlage 2 hoofdstuk 7.3

Referentie	Inclusie / exclusie	Reden van exclusie
Alkureishi, 2010	Inclusie (slechts 1/79 patiënten met oropharyngeal ipv oral carcinoma)	
Bree, 2008	Exclusie	Betreft geen origineel onderzoek
Burcia, 2010	Inclusie (oral en oropharyngeal kunnen apart van elkaar geanalyseerd worden)	
Burns, 2009	Inclusie (oral en oropharyngeal kunnen apart van elkaar geanalyseerd worden)	
Civantos, 2010	Inclusie	
Dequanter, 2006	Exclusie	Andere patiëntenpopulatie. 1/10 pat met oropharynx carcinoom, onvoldoende datapresentatie om patiënt te excluderen van analyse
Hart, 2005	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1 to T4
Huber, 2011	Exclusie	Andere vraagstelling (of het membraaneiwit podoplanin een voorspellende waarde heeft voor de status van lymfeknopen)
Keski-Säntti, 2007	Exclusie	Andere patiëntenpopulatie. T1,2 en T3 en oral en oropharynx kunnen niet apart van elkaar geanalyseerd worden
Kovacs, 2009	Inclusie	
Langhans, 2013	Exclusie	Andere vraagstelling (onderzoekt of grootte en vorm van de lymfeknoop een voorspellende waarde heeft voor metastasen en kwaadaardigheid)
Lonna, 2002	Inclusie	
Minamikawa, 2005	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1-T4
Nieuwenhuis, 2005	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T2 to T4
Pastore, 2002	Exclusie	Resultaten van oral carcinoma kunnen niet apart van oropharynx geanalyseerd worden
Payoux, 2005	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1 to T4
Pezier, 2012	Exclusie	Te korte follow-up om NVW te kunnen berekenen
Riquel, 2005	Inclusie	
Ross, 2002	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1-T4
Ross, 2004a	Exclusie	Andere vraagstelling
Ross, 2004b	Exclusie	Oral kan niet apart van "pharynx" geanalyseerd worden
Santaolalla, 2008	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1-T3
Schiefke, 2009	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1-T4
Shoaib, 2001	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie T1-T4
Stoeckli, 2009	Exclusie	Betreft geen origineel onderzoek
Tartaglione, 2008	Exclusie	Andere vraagstelling (of injectie met bepaalde stof geschikt is voor SNB bij mondholletumoren)
Taylor, 2001	Inclusie (oral en oropharyngeal kunnen apart van elkaar geanalyseerd worden)	
Terada, 2005	Exclusie	Onjuiste patiëntpopulatie. T1-T4
Terada, 2011	Exclusie	Onvoldoende follow-up om als referentietest te dienen.

Bijlage 3 hoofdstuk 7.3

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Research question: Wat is de negatief voorspellende waarde van de schildwachtklierprocedure voor de stadiëring van de klinisch en radiologisch negatieve hals bij patiënten met een mondholtcarcinoom stadium 1 of 2?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Burcia, 2010	<u>Type of study:</u> Cross-sectional study <u>Setting:</u> Tertiary center care <u>Country:</u> France & UK <u>Conflicts of interest:</u> The authors have no conflicting interests to declare.	<u>Inclusion criteria:</u> patients with clinically staged T1/T2 NO oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCC) <u>Exclusion criteria:</u> Patients with history of head and neck cancer, neck radiation therapy or neck surgery. <u>N total at baseline:</u> 37 (+ 16 with oropharyngeal SCC, but those are excluded from results described here) <u>Important prognostic factors²:</u> Groups comparable at baseline?	Sentinel node biopsy <i>Identification of sentinel nodes was by lymphoscintigraphy after peritumoral injection of colloid sulfur 99-Technetium. Detection was performed by a portable hamma probe.</i> <i>The SN staging was obtained only from the SS-IHC analysis of the SN, however there was a triple analysis performed of each SN:</i> - intraoperative diagnosis: lymph nodes were bisected and imprint cytology was performed - routine definitive analysis: each lymph node was cut into 2 mm sections and embedded with	Elective neck dissection Analysis was done by routine histopathology for both non SNs collected with neck dissection and previously excised SNs. <i>Elective neck dissection of levels I, II, III, and IV for oral cancer and II, III, and IV for oropharyngeal cancer.</i>	<u>Endpoint of follow-up:</u> Mean 35.4 months (SD 19.9), median 31 months <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u>: Localization of SN failed in 3 cases, all with tumours of the oral cavity, one due to probe malfunction and two because SN could not be detected with either preoperative lymphoscintigraphy or with the probe. <u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes	<u>Diagnostic accuracy values</u> (cases in who SN could not be identified are excluded) <u>Sensitivity</u> I: 100% (7/7) C: 58% (7/12) <u>Negative predictive value:</u> I: 100% (22/22) C: 81% (22/27)	- Three types of analysis of SN were performed. SS-IHC seemed to be most accurate, and so the outcomes in this table are based on analysis with SS-IHC. The other techniques were intraoperative diagnosis and routine definitive analysis. Sensitivity of these techniques was 20.8% and 37.5% respectively. Negative predictive value was 86% and 89% respectively - There were two fatal neck recurrences in pN0-pSN1 patients with no evidence of primary tumor recurrence. This information is not used to correct the outcomes.

		<u>Median age (range):</u> 55.3 (29-87) <u>Sex (M/F):</u> 37/16	<i>optimal cutting temperature compound and snap-frozen in precooled isopentane in separate capsules. Top sections were stained with hematoxylin-eosin. From the same frozen block, two 5-µm thick sections were taken every 250 µm and immunohistochemistry was performed. Each lymph node was entirely sectioned every 2 mm and embedded in parafi. Limited step sections from the block were performed and then stained with hematein-eosin.</i> - SS-IHC				
Alkureishi 2010	<u>Type of study:</u> Multicenter prospective cohort study <u>Setting:</u> Plastic and Maxillofacial surgery units <u>Country:</u> UK, Germany, Denmark,	<u>Inclusion criteria:</u> patients with clinically staged T1/T2 NO oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCC) <u>Exclusion criteria:</u> Patients in whom a sentinel node was unable to be identified were	sentinel node biopsy (SNB) <i>SNB procedure was done by triple diagnostic technique of preoperative lymphoscintigraphy (LSG), intraoperative injection of patent blue V dye, and handheld gamma probe</i>	Nodal recurrence during 5-year follow-up	<u>Endpoint of follow-up:</u> Mean follow-up: 5.4 years (at least 5 years) <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u> : 9/134=6.7% Sentinel nodes were not successfully harvested in 9 of 134 patients. 24/52 SNB-alone patients	<u>Negative predictive value</u> of SNB (alone) for all tumors: 94% (49/52) <u>Sensitivity</u> of SNB (alone) for all tumors: 87% (20/23) The sensitivity of SNB was significantly lower for floor of mouth tumours compared to for tumours not floor of mouth (67% vs	- This study actually is an intervention study, comparing SNB to SNB-assisted END. For our guideline, we are not interested in this comparison. This study was therefore only used to determine the negative predictive value of SNB alone. --> N=79 - 1/79 patients had a

	Italy, Spain <u>Conflicts of interest:</u> The authors have no conflicting interests to declare.	treated by standard individual unit protocols and were excluded from the study. <u>N total at baseline:</u> SNB: 79 (of which 78 with oral carcinoma) SNB assisted END: 55 <u>Important prognostic factors²:</u> Age, sex, and T-stage distribution did not differ significantly between groups.	<i>radiolocalization.</i> <i>Sentinel nodes were trimmed into block a max of 2.5 mm thick. One initial section from each block was examined with H&E staining. Negative nodes were subsequently examined with H&E at 150-µm step-serial section (SSS)s. Nodes that remained negative were evaluated with cytokeratin AE1/3 immunohistochemistry (IHC) and IHC-positive slices were compared with adjacent sections to confirm tumor cells. When SSS or IHC was positive, but neck dissection specimen was negative, the patient was deemed to have micrometastatic disease</i>		=46% Of the 52 SNB-alone patients staged SNB negative, 11 developed second primary aerodigestive SCC tumors, 5 died due to unrelated causes, 4 developed local recurrence, 1 presented with distant metastasis, and 3 patients were lost to further follow-up. <u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> yes	94%, p=0.016) and also the negative predictive values were lower for floor of mouth tumours, however not significant (91% vs 97%) <u>Sentinel node identification</u> was lower for floor of mouth tumours than for other tumours (83% vs. 91%)	tumour of the tonsil (not oral cavity).
Civantos 2010	<u>Type of study:</u> Multicenter prospective cohort study <u>Setting:</u> Intraoperative	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with resectable T1 or T2 clinically N0 oral cavity SCCA <u>Exclusion criteria:</u>	Pathologic status of SLN <i>SN identification was done by primary site injection with 99TC-sulfur colloid (within</i>	Pathologic status of other lymph nodes. <i>Neck dissection was performed at levels I, II, III and IV, guided by the gamma probe.</i>	<u>Endpoint of follow-up:</u> no follow-up stated. Evaluation of lymph nodes is the endpoint <u>For how many participants were no complete</u>	<u>Negative predictive value</u> based on H&E only: 94% (100/106) <u>Negative predictive value</u> based on H&E, with additional IHC and SS if	- Pathologists were blinded to institutional results.

	<u>Country:</u> USA <u>Conflicts of interest:</u> One of the authors received a research funding from Neoprobe corporation	Minimally invasive lesions and lesions smaller than 6 mm in diameter, prior neck surgery, lip involvement, trauma, radiation or other recent cancer history. <u>N total at baseline:</u> 140 <u>Important prognostic factors:</u> Median age (range): 58 (24-90) Sex (M/F): 85/55	18 hours before surgery). Serial nuclear imaging was performed. During surgery gamma probe was used. SLNs were sectioned at 2- to 3-mm intervals of thickness. Additional sectioning and staining was permitted based on institutional standards. Routine H&E histopathology was performed. Blocks of the primary tumor or 20 unstained slides of SLN and the largest non-SLN at each level of the neck dissection were sent to the central specimen bank. If H&E was not grossly positive, the specimen bank reevaluated by IHC for cytokeratin. Four slides of each negative H&E SLN or largest non-SLN was stained for keratin by standard	The most prominent non-SLNs at each level was identified. Routine H&E histopathology was performed for both SLNs and non-SLNs.	<u>outcome data available?</u> N (%): 0	necessary: (102/106) - A small difference in NPV was found between experiences vs non-experiences surgeons (NPV 100% and 95% respectively) - False-negative rates were found to be 9.8% overall, 10% for tongue cancer, 25% for floor of mouth cancer and 0% for other oral cavity sites	
--	--	---	---	---	--	---	--

			<i>immunoperoxidase technique with a commonly used panel of antibodies for cytokeratin. All cytokeratin-positive-cell clusters were reviewed for morphology. Deeper sections were taken as needed.</i>				
Burns 2009	<u>Type of study:</u> Prospective cohort study <u>Setting:</u> Intraoperative <u>Country:</u> Ireland <u>Conflicts of interest:</u> None declared	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with biopsy-proven T1–T3 SCC of the oral cavity and oropharynx who had no clinical or radiological evidence of cervical lymph node involvement <u>Exclusion criteria:</u> None. <u>N total at baseline:</u> 10 (+2 tonsil carcinoma and 1 T3 carcinoma, which were excluded from results described here) <u>Important prognostic</u>	Pathological status of sentinel node biopsies <i>Identification was done by a hand-held gamma probe.</i> <i>Analysis</i> <i>The sentinel lymph nodes were fixed and trimmed into 2 mm thickblocks. Each layer was stained with haematoxylin and eosin (H&E) and cytokeratin and then evaluated for the presence of metastatic disease.</i>	Pathological status of remainder of neck dissection. <i>The remainder of the neck specimen was dissected after fixation, and all lymph nodes larger than approximately 2.5 mm in maximum dimension were identified in their anatomical groups. Each lymph node was bisected through its long axis and one-half was processed for histological examination. One H&E-stained section was prepared from each block and was examined for the presence of lymph</i>	<u>Endpoint of follow-up:</u> 9-24 months <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u>: 0	<u>Negative predictive value:</u> 100% (7/7)	

		<u>factors²</u> : Median age (range): 59.2 (38-80)		<i>node involvement by tumour.</i>			
Kovacs 2008	Type of study: Prospective cohort study Setting: Intraoperative with outpatient clinic follow-up Country: Germany Conflicts of interest: Not stated	<u>Inclusion criteria</u>: patients with T1-2N0 squamous cell cancer of the oral cavity <u>Exclusion criteria</u>: None. <u>N total at baseline</u>: 103 <u>Important prognostic factors²</u>: Median age (range): 62 (24-90)	Pathological status of sentinel node biopsies <i>Identification was done by a hand-held gamma probe.</i> <i>Definitive pathologic assessment of SNs involved fixing the nodes, initial routine histologic examination, additional step serial sections at approximately 150-Im intervals through the block with hematoxylin and eosin (H&E) staining, and immunocytochemistry that used the multicytokeratin antibody AE1/3. All immunocytochemistry positivity has been compared with the H&E serial section.</i>	All patients were followed up in a strict regimen every month in the first year after treatment, every second month in the second year, and so on. All local and regional recurrences were noted as ending of the disease-free interval; deaths were noted for the overall survival calculation false-negative result of SNB was defined as regional recurrence in the examined neck side during follow-up without the occurrence of second primary tumors in the upper aerodigestive tract.	<u>Endpoint of follow-up</u>: mean 6.7 years <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> N (%): 11/94 patients died, but none because of neck metastases related to primary tumour.	<u>Negative predictive value</u>: 100% (94/94)	Patients with large T2 primary tumors and/or positive neck histology were scheduled to undergo postoperative radiotherapy.

Table of quality assessment – diagnostic test accuracy studies

Research question: Wat is de negatief voorspellende waarde van de schildwachtklieprocedure voor de stadiëring van de klinisch en radiologisch negatieve hals bij patiënten met een mondholtcarcinoom stadium 1 of 2?

Study reference (first author, year of publication)	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?	Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard and vice versa?	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Were uninterpretable/intermediate (unclear) test results reported?	Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence
	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	
Burcia 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	A2/B (small number of patients)
Alkureishi 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	B
Civantos 2010	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	-	A2/B
Burns 2009	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	No	-	B
Kovacs, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	A2/B

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

A2: Index test compared to reference test (reference standard); cut-offs were defined a priori; independent interpretation of test results; an adequate number of patients were enrolled consecutively; all patients received both tests.

B: Index test compared to reference test, but without all the features mentioned for level A2.

C: Non-comparative studies

7.4 Reconstructieve chirurgie mondholte- of orofarynxcarcinoom

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat aan het opstellen van het behandelplan voor de patiënt met een mondholtecarcinoom een reconstructief chirurg. Overleg over de eventuele dentale revalidatie met de implantoloog en de prothetist.

Hoofdstuk 8 Behandeling orofarynxcarcinoom

Uitgangsvragen

- 8.1 Behandeling T1-T2N0-N1 tumoren
- 8.2 Op welke wijze dienen vergevorderde (T1-2N2-3 en T3-4) orofarynxcarcinomen behandeld te worden?
- 8.3 Op welke wijze dient reconstructieve chirurgie plaats te vinden bij patiënten met een mondholt- of orofarynxcarcinoom?

Subvragen

- 8.1.1 Op welke wijze dienen T1-T2N0-N1 orofarynxcarcinomen behandeld te worden?
- 8.1.2 Wat is de rol van minimaal invasieve chirurgie bij patiënten met een orofarynxcarcinoom stadium 1 en 2?

8.1 Behandeling T1-T2N0-N1 tumoren

8.1.1 Op welke wijze dienen T1-T2N0-N1 orofarynxcarcinomen behandeld te worden?

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

8.1.2 Wat is de rol van minimaal invasieve chirurgie bij patiënten met een orofarynxcarcinoom stadium 1 en 2?

Inleiding

Technologische ontwikkelingen maken minimaal invasieve chirurgie in het gebied van de orofarynx mogelijk. Inmiddels wordt deze modaliteit ook in Nederland toegepast. Hierbij gaat het om laserchirurgie en robot-geassisteerde chirurgie als alternatief voor primaire radiotherapie. In de richtlijn van 2004 wordt chirurgie als alternatief genoemd voor radiotherapie, maar de aard van de chirurgie wordt hierin niet nader uitgewerkt.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

Wat is het effect van minimaal invasieve chirurgie (laser of TORS) op de locoregionale controle, kwaliteit van leven, percentage patiënten dat een tweede behandeling krijgt en overleving in vergelijking tot radiotherapie bij patiënten met een orofarynxcarcinoom stadium 1 of 2.

Zoeken en selecteren van literatuur

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht naar studies over minimaal invasieve chirurgie bij patiënten met een orofarynxcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 263 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek, vergelijkend onderzoek, vergelijking van minimaal invasieve chirurgie met radiotherapie, patiëntenpopulatie met orofarynxcarcinoom stadium 1 en 2 en minimaal een van de volgende uitkomstmaten: locoregionale controle, kwaliteit van leven, percentage patiënten dat een tweede behandeling krijgt of overleving.

Op basis van titel en abstract werden geen studies geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies gevonden waarin robotchirurgie of laserchirurgie met radiotherapie werd vergeleken.

Conclusie

-	Locoregionale controle, kwaliteit van leven, percentage patiënten dat een tweede behandeling krijgt en overleving Er is in de literatuur geen vergelijkend onderzoek gevonden waarin is gekeken of er een verschil is in de locoregionale controle, de kwaliteit van leven, het percentage patiënten dat een tweede behandeling krijgt en overleving tussen robotchirurgie/(laser-)chirurgie en radiotherapie.
---	--

Overwegingen

Robot chirurgie (voluit: robot geassisteerde chirurgie) en laser chirurgie zijn relatief nieuwe modaliteiten waarmee het vroege stadium orofarynxcarcinoom kan worden behandeld. Helaas zijn er geen vergelijkende studies beschikbaar waarbij deze nieuwe behandeling met radiotherapie wordt vergeleken. Voor wat betreft de overlevingscijfers uit gepubliceerd onderzoek wordt verwezen naar tabel 8.1.

Tabel 8.1 Uitkomsten op gebied van overleving van observationele studies over laser- en robotchirurgie voor stadium I-II orofarynxcarcinoom. In de meeste gevallen werd ook adjuvante radiotherapie toegepast. Voor een juiste interpretatie wordt verwezen naar de originele publicaties.

Referentie	Laser/robot	Follow-up	Totale overleving	Ziektevrije overleving	Locoregionale controle	Studiepopulatie (N)
Haughey 2011	Laser	3 jaar	86%	82%	-	203
Camp 2009	Laser	2 jaar	90%	94%	90%	71
Grant 2009	Laser	5 jaar	86%	-	94%	69
Genden 2011	Robot	18 mnd	90%	78%	91%	30
Park 2013	Robot	2 jaar	96% @ 2 j	92%	-	39
White 2010	Robot	2 jaar	-	86,5%	-	89
Cognetti 2012	Robot	18 mnd	-	90%	97%	30
Moore 2012	Robot	2 jaar	-	92.4%	-	66

Robotchirurgie

Een terugkerend probleem is suboptimale expositie van het tumor gebied met behulp van de robot (Vergez et al., 2012). Over de eventuele toegevoegde waarde van een electieve halsklierdissectie is geen prospectief onderzoek beschikbaar. Voor wat betreft het optreden van permanente slikstoornissen wordt wisselend gerapporteerd: dit blijkt te variëren van incidenteel (Weinstein et al., 2010; Leonhardt et al., 2012; Park et al., 2013; Grant et al., 2009; Loyo et al., 2011) tot in 1/3 van de gevallen (Boudreaux et al., 2009; Haughey et al., 2011; Iseli et al., 2009; Sinclair et al., 2011; Rich et al., 2011).

Laserchirurgie

In een review van Rigby et al., (2011) wordt gesteld dat er vooral observationele studies zijn gepubliceerd, bestaande uit cohortstudies over het larynx carcinoom. Voor orofarynxcarcinoom is veel minder literatuur beschikbaar. Hierdoor is duidelijk weinig bewijs voor de effectiviteit van toepassen van laserchirurgie bij het orofarynxcarcinoom.

Resectie van de primaire tumor

Het gebruik van minimaal invasieve technieken voor de resectie van een primaire tumor heeft als voordeel dat met een eenmalige chirurgische procedure kan worden volstaan. Er zijn aanwijzingen dat de minimaal invasieve techniek tot weinig morbiditeit leidt (Weinstein et al., 2010; Leonhardt et al., 2012; Park et al., 2013; Grant et al., 2009; Loyo et al., 2011) en relatief veilig is (Weinstein et al., 2010; Boudreaux et al., 2009; Parmar et al., 2010; Genden et al., 2009). Een nadeel is de beperkte beschikbaarheid in Nederland.

Informatievoorziening patiënten

Het stadium I en II orofarynxcarcinoom kan in aanmerking komen voor chirurgische resectie met behulp van een minimaal invasieve techniek: laser chirurgie of robotgeassisteerde chirurgie. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over deze mogelijkheid naast uitwendige radiotherapie. Verwijs patiënt, zo nodig en indien patiënt dit wenst, naar een centrum waar deze technieken beschikbaar zijn.

Aanbevelingen

Overweeg minimaal invasieve chirurgie (TORS of laser) bij carcinoom van de tonsil of tongbasis stadium I of II bij patiënten, die middels proefendoscopie geschikt zijn bevonden.

Informatievoorziening patiënten:

Informeer patiënt over de mogelijkheden van minimaal invasieve chirurgie en radiotherapie.

Verwijs patiënt, zo nodig, naar een centrum waar minimaal invasieve behandeling beschikbaar is.

Kennishiaat

Het is onduidelijk met minimaal invasieve chirurgie (TORS of laser) een betere locoregionale controle en een betere kwaliteit van leven wordt bereikt dan met radiotherapie voor het behandelen van een primair orofarynxcarcinoom stadium I of II.

Literatuurlijst

- Camp AA, Fundakowski C, Petruzzelli GJ, et al. Functional and oncologic results following transoral laser microsurgical excision of base of tongue carcinoma. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2009;141(1):66-9.
- Cognetti DM, Luginbuhl AJ, Nguyen AL, et al. Early adoption of transoral robotic surgical program: preliminary outcomes. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2012;147(3):482-8.
- Genden EM, Kotz T, Tong CC, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011;121(8):1668-74.
- Grant DG, Hinni ML, Salassa JR, et al. Oropharyngeal cancer: a case for single modality treatment with transoral laser microsurgery. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2009;135(12):1225-30.
- Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head & Neck* 2011;33(12):1683-94.
- Iseli TA, Kulbersh BD, Iseli CE, et al. Functional outcomes after transoral robotic surgery for head and neck cancer. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2009;41(2):166-71.
- Leonhardt FD, Quon H, Abrahao M, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma and its impact on patient-reported quality of life and function. *Head Neck* 2012;34(2):146-54.
- Loyo M, Agrawal N, Pattani K, et al. Early post-operative function after transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 2011;121(SUPPL. 4):S151.
- Moore EJ, Olsen SM, Laborde RR, et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2012;87(3):219-25.
- Park YM, Kim WS, Byeon HK, et al. Oncological and functional outcomes of transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(5):408-12.
- Rich JT, Liu J, Haughey BH. Swallowing function after transoral laser microsurgery (TLM) (plus or minus) adjuvant therapy for advanced-stage oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2011;21(11):2381-90.
- Rigby MH, Taylor SM. Review of transoral laser microsurgery for cancer of the upper aerodigestive tract. *Journal of Otolaryngology: Head and Neck Surgery* 2011;40(2):113-21.
- Sinclair CF, McColloch NL, Carroll WR, et al. Patient-perceived and objective functional outcomes following transoral robotic surgery for early oropharyngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2011;37(11):1112-6.
- Vergez S, Lallemand B, Ceruse P, et al. Initial multi-institutional experience with transoral robotic surgery. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2012;147(3):475-81.
- Weinstein GS, O'Malley BW, Cohen MA, et al. Transoral robotic surgery for advanced oropharyngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2010;136(11):1079-85.
- White HN, Moore EJ, Rosenthal EL, et al. Transoral robotic-assisted surgery for head and neck squamous cell carcinoma: one- and 2-year survival analysis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2010;136(12):1248-52.

Bijlage 1 hoofdstuk 8.1

Database		Totaal
Medline (OVID) 2008-jan. 2013	7 exp Oropharyngeal Neoplasms/ or ((oropharyngeal or oropharynx or transoral) adj3 (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumo?r* or malignanc*.ti,ab.)) .ti,ab. or OSCC.ti,ab. (10969) 8 Robotics/ or exp Surgical Procedures, Minimally Invasive/ or exp Laser Therapy/ or Microsurgery/ or (Robotic* or microsurg* or laser* or "Minimal* Invasive" or TORS).ti,ab. (547595) 9 7 and 8 (854) 10 limit 9 to (english language and yr="2008 -Current") (369) 11 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (117940) 12 10 and 11 (9) 13 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or group*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (2638485) 14 10 and 13 (82) 15 exp epidemiological studies/ (1467661) 16 10 and 15 (134) 17 12 or 14 (86) 18 16 not 17 (93) Totaal: 179 referenties – 178 uniek	263
Embase (Elsevier)	'oropharynx tumor'/exp OR 'head and neck surgery'/mj OR ((oropharyngeal OR oropharynx OR transoral) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR carcinom* OR tumour* OR tumor* OR malignanc*.ti,ab.)):ab,ti OR oscc:ab,ti AND ('robotics'/exp OR 'minimally invasive surgery'/exp OR 'microsurgery'/exp OR 'low level laser therapy'/exp OR (robotic*:ab,ti OR microsurg*:ab,ti OR laser*:ab,ti OR 'minimal invasive':ab,ti OR 'minimally invasive':ab,ti AND tors:ab,ti)) AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py AND 'clinical study'/exp AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT (animal* NOT human*) AND 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR group*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)),54,30 Jan 2013 AND 'clinical study'/exp Totaal: 116 referenties – 85 uniek	
Cochrane (Wiley)	#1 MeSH descriptor: [Oropharyngeal Neoplasms] explode all trees #2 ((oropharyngeal or oropharynx or transoral) near/3 (cancer* or neoplasm* or carcinom* or tumour* or tumor* or malignanc*.ti,ab.)):ab,ti or oscc*.ti,ab #3 #1 or #2 #4 (Robotic* or microsurg* or laser* or "Minimal* Invasive" or TORS):ti,ab #5 MeSH descriptor: [Robotics] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Minimally Invasive] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Microsurgery] explode all trees #9 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 #10 #3 and #9 from 2008 to 2013	

	3 references > 0 uniek	
Searches kostenperspectief		
Medline (OVID)	26 exp "costs and cost analysis"/ (176014) 27 economics/ (26733) 28 exp economics, hospital/ (18906) 29 exp economics, medical/ (13365) 30 exp economics, nursing/ (3872) 31 exp economics, pharmaceutical/ (2527) 32 exp "fees and charges"/ (26444) 33 exp budgets/ (11816) 34 ec.fs. (324270) 35 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (480885) 36 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1259) 37 (expenditure not energy).ti,ab. (9802) 38 or/26-37 (741746) 39 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4440) 40 38 not 39 (737306)	3
Embase (Elsevier)	'health care cost'/exp/mj OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti	
Cochrane (Wiley)	Economic evaluations	

8.2 Behandeling vergevorderde (T1-2N2-3 en T3-4) orofarynxcarinomen

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

8.3 Reconstructieve chirurgie mondholte- of orofarynxcarinoom

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbeveling

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 9 Behandeling hypofarynxcarcinoom

Uitgangsvragen

- 9.1 Op welke wijze dient een T1-T2N0 hypofarynxcarcinoom behandeld te worden?
- 9.2 Op welke wijze dient een T3-T4N0 hypofarynxcarcinoom behandeld te worden?
- 9.3 Op welke wijze dient een T1-T4N+ hypofarynxcarcinoom behandeld te worden?

9.1 Behandeling T1-T2N0 hypofarynxcarcinoom

Inleiding

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Behandeling van T1N0 en T2N0 hypofarynxcarcinomen bestaat uit primaire radiotherapie van de primaire tumor en electieve radiotherapie van de hals beiderzijds (level II t/m IV; level VI en retrofaryngeale klieren op indicatie). Dosis voor electieve bestraling van de lymfklierlevels is 46 Gy in fracties van 2 Gy of een equivalent daarvan.

9.2 Behandeling T3-T4N0 hypofarynxcarcinoom

Samenvatting literatuur

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

9.3 Behandeling T1-T4N+ hypofarynxcarcinoom

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 10 Behandeling larynxcarcinoom

Uitgangsvragen

- 10.1 Op welke wijze dienen premaligne afwijkingen voor larynxcarcinoom behandeld te worden?
- 10.2 Op welke wijze dienen T1 glottisch larynxcarcinomen behandeld te worden?
- 10.3 Welke behandeling verdient de voorkeur gelet op de stemkwaliteit als uitkomstmaat na radiotherapie en/of endoscopische laserbehandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom?
- 10.4 Op welke wijze dienen T1 supraglottisch larynxcarcinomen behandeld te worden?
- 10.5 Op welke wijze dienen T2- en kleine T3 larynxcarcinomen behandeld te worden?
- 10.6 Op welke wijze dienen T3- en T4 larynxcarcinomen behandeld te worden?
- 10.7 Op welke wijze dienen recidief T2-T4 larynxcarcinomen behandeld te worden?

10.1 Behandeling premaligne afwijkingen larynxcarcinoom

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbeveling

Het is aannemelijk dat onbehandelde ernstige dysplasie/carcinoma in situ uitgaande van de ware stemplooien bij ongeveer de helft van de patiënten zal leiden tot een conversie naar invasief carcinoom. Er bestaat derhalve een indicatie voor behandeling.

10.2 Behandeling T1 glottisch larynxcarcinomen

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbeveling

In de literatuur worden verschillende behandelingsopties voor het T1 glottisch larynxcarcinoom besproken als geaccepteerde behandeling: radiotherapie, endoscopische behandeling (meestal met CO2 laser) en uitwendige partiële chirurgie. In de literatuur geven de verschillende modaliteiten ongeveer dezelfde (ultieme) genezingskansen, zodat de functionele uitkomst, met name de stemkwaliteit, een belangrijk eindpunt is.

10.3 Behandeling na radiotherapeutische / endoscopische behandeling T1 glottisch larynxcarcinoom

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Gezien de vergelijkbare lokale controle na radiotherapie en endoscopische CO₂-laserchirurgie, is de werkgroep van mening dat bij oppervlakkige T1a laesies de behandeling met de laser de voorkeur verdient omwille van:

- vermindering van morbiditeit en behandelingsduur voor de patiënt;
- geringere kosten;
- mogelijkheid van opnieuw endoscopische behandeling bij recidief;
- het achter de hand hebben van radiotherapie voor recidief/conversie naar infiltratief carcinoom, dan wel voor een tweede primaire tumor.

10.4 Behandeling T1 supraglottisch larynxcarcinomen

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Drie verschillende behandelingsopties voor het T1 supraglottisch larynxcarcinoom worden in de literatuur als geaccepteerde behandeling besproken: radiotherapie, endoscopische behandeling (meestal met CO₂-laser) en horizontale supraglottische laryngectomie (HSL). In het merendeel van de studies zijn de series begrijpelijkerwijs klein.

10.5 Behandeling T2- en kleine T3 larynxcarcinomen

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

10.6 Behandeling T3- en T4 larynxcarcinomen

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

10.7 Behandeling recidief T2-T4 larynxcarcinomen

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Geen aanbevelingen actueel bevonden.

Hoofdstuk 11 Behandeling speekselkliercarcinoom

Uitgangsvragen

- 11.1 Wat is het management van de klinisch negatieve hals tijdens de resectie van een carcinoom van de parotis of de glandula submandibularis?
- 11.2 Wat is het beleid ten aanzien van de reconstructie van de nervus facialis bij patiënten met een parotiscarcinoom?
- 11.3 Wat is het beleid ten aanzien van irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren? (alle speekselklier tumoren en lokalisaties)
- 11.4 Wat zijn indicaties voor postoperatieve radiotherapie voor patiënten met speekselkliertumoren?

Algemene inleiding

Maligne speekselkliertumoren kwamen in 2011 in Nederland voor bij 185 personen [1]. De grote gepaarde speekselklieren, glandulae parotidae, submandibulares, sublinguales unnen zijn aangedaan, evenals de kleine submucosale speekselklieren die overal in de bovenste lucht- en voedselweg voorkomen.

De diagnostiek zal zich in eerste instantie richten op de primaire tumor en de lymfklieren in de hals. De behandeling bestaat in principe uit chirurgie met ruime marge. In de parotis is de ligging van (takken van de) nervus facialis veelal een beperkende factor bij de chirurgie. Postoperatief kan radiotherapie op indicatie worden toegepast, afhankelijk van de histologie van de primaire tumor, groeikenmerken, marges en lymfkliermetastasering.

11.1 Management klinisch negatieve hals

Inleiding

Wanneer cytologie van een primaire speekselkliertumor van de parotis op maligniteit wijst, zal er, afhankelijk van de uitbreiding van de tumor, een oppervlakkige dan wel totale parotidectomie worden uitgevoerd. In het geval van een klinisch negatieve hals, is het de vraag of daarbij ook een electieve halsklierdissectie moet worden verricht. Vervolgens is het de vraag of er ook kan worden volstaan met een selectieve halsklierdissectie.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende twee vraagstellingen:

1. Voor patiënten met een carcinoom van de glandula parotis:
Wat is het effect van superselectieve halsklierdissectie (level II-III) tijdens de parotidectomie vergeleken met geen halsklierdissectie (eventueel aangevuld met radiotherapie) of alleen halsklierdissectie na positieve uitslag van een level II halsklierbiopt op de hieronder genoemde uitkomstmaten?

2. Voor patiënten met een carcinoom van de glandula submandibularis:
Wat is het effect van (super)selectieve halsklierdissectie (level I-III) tijdens de resectie van de primaire tumor in de glandula submandibularis, vergeleken met geen halsklierdissectie (eventueel aangevuld met radiotherapie) of alleen halsklierdissectie na positieve uitslag van een biopsie op de hieronder genoemde uitkomstmaten?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte “lokaal en regionaal recidief” een voor de besluitvorming belangrijke uitkomst. Daarnaast achtte de werkgroep “metastase op afstand”, “overleving”, “overleving met zoveel mogelijk behoud van functie”, “kwaliteit van leven”, “majeure postoperatieve complicaties (zoals heroperatie of onbedoelde IC opname)” en “ernstige bijwerkingen radiotherapie (radionecrose van bot en kraakbeen, ototoxiciteit, xerostomie en slikproblemen) voor de besluitvorming belangrijke uitkomsten en “ernstige bijwerkingen systemische chemotherapie (ototoxiciteit, neurotoxiciteit, nierschade)” werden als minder belangrijk uitkomsten meegenomen.

Zoeken en selecteren van literatuur

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht naar carcinomen van de glandula parotis of glandula submandibularis en (super)selectieve halsklierdissectie. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 224 treffers op.

Voor vraagstelling 1 werden studies geselecteerd op grond van de volgende criteria:

- vergelijkend onderzoek of systematische reviews van vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van (super)selectieve halsklierdissectie met geen (super)selectieve halsklierdissectie of halsklierdissectie na positieve uitslag biopsie;
- patiënten met een carcinoom van de glandula parotis;
- rapportage van minstens een van de hierboven genoemde uitkomstmaten.

Voor vraagstelling 2 werden studies geselecteerd op grond van de volgende criteria:

- vergelijkend onderzoek of systematische reviews van vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van selectieve halsklierdissectie met geen selectieve halsklierdissectie;
- patiënten met een carcinoom van de glandula submandibularis;
- rapportage van minstens een van de hierboven genoemde uitkomstmaten.

In totaal werden 16 artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. Na het lezen van de volledige artikelen voldeed uiteindelijk één studie aan alle selectiecriteria voor wetenschappelijke vraagstelling 1 (Zbären et al., 2005). De evidencetabel hiervan kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur

Ad 1) Electieve selectieve halsklierdissectie versus geen electieve selectieve halsklierdissectie bij patiënten met een carcinoom van de glandula parotis

In één retrospectief cohort (Zbären et al., 2005) ondergingen 83 patiënten met een primair carcinoom van de parotis en een klinisch negatieve hals een parotidectomie, eventueel gevolgd door postoperatieve radiatie. 41 patiënten hiervan ondergingen een

electieve selectieve halskliedissectie (niveau I-III) en 42 patiënten ondergingen geen electieve halskliedissectie. De gemiddelde follow-up was 64 maanden in de groep halskliedissectie en 76 maanden in de controlegroep.

5-jaars lokale en regionale controle

Zbären et al., (2005) rapporteerden een lokaal recidief bij vijf patiënten (12%) in de interventiegroep en 11 (26%) patiënten in de controlegroep (niet getoetst op significantie). Geen van de patiënten in de electieve halskliedissectiegroep had een regionaal recidief, in de controlegroep hadden zeven patiënten (17%) een regionaal recidief ($P=0,006$).

(Ziektevrije) overleving

Aan het eind van de follow-up periode waren drie patiënten uit de interventiegroep en 4 uit de controlegroep overleden (doodsoorzaak: recidief). De overleving na 5 jaar was 86% in de halsdissectiegroep en 69% in de controlegroep (niet getoetst op significantie).

De uitkomstmaten 'kwaliteit van leven', 'majeure postoperatieve complicaties' en 'ernstige bijwerkingen radiotherapie' zijn niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten 'lokale controle', 'regionale controle' en '(ziektevrije) overleving' is verlaagd, omdat 1) het een systematische review van niet gerandomiseerde studies betreft 2) het onduidelijk is op basis van welke criteria patiënten aan de behandelgroepen zijn toegewezen en 3) in de analyse niet gecontroleerd is voor prognostische factoren (beperkingen in de onderzoeksopzet). Tevens is het aantal onderzochte patiënten laag (impresie).

Conclusie

Ze er laag	<i>5-jaars lokale en regionale controle</i> Er zijn beperkte aanwijzingen dat een selectieve electieve halskliedissectie de lokale en regionale controle verbetert bij patiënten met een parotis carcinoom en een klinisch negatieve hals. <i>Bronnen (Zbären et al., 2005)</i>
Ze er laag	<i>(Ziektevrije) overleving</i> Er zijn beperkte aanwijzingen dat de 5-jaars overleving hoger is na een electieve halskliedissectie. Er zijn beperkte aanwijzingen dat de ziektevrije 5-jaars overleving gelijk is tussen de halskliedissectie- en de controlegroep. <i>Bronnen (Zbären et al., 2005)</i>

	<i>Kwaliteit van leven, majeure postoperatieve complicaties, ernstige bijwerkingen radiotherapie</i> Er is geen vergelijkende studie gevonden waarin onderzocht is of er een verschil is in kwaliteit van leven, het voorkomen van majeure postoperatieve complicaties of ernstige bijwerkingen radiotherapie tussen (super)selectieve halsklierdissectie en geen halsklierdissectie bij patiënten met een parotis carcinoom en een klinisch negatieve hals.
--	--

Ad 2) Electieve selectieve halsklierdissectie versus geen electieve selectieve halsklierdissectie bij patiënten met een carcinoom van de glandula submandibularis

De werkgroep heeft geen vergelijkende studies gevonden die deze vraagstelling hebben onderzocht.

	<i>Lokale en regionale controle, (ziektevrije) overleving, kwaliteit van leven, majeure postoperatieve complicaties, ernstige bijwerkingen radiotherapie</i> Er is geen vergelijkende studie gevonden waarin onderzocht is of er een verschil is in lokale/regionale controle, (ziektevrije) overleving, kwaliteit van leven, het voorkomen van majeure postoperatieve complicaties of ernstige bijwerkingen radiotherapie tussen (super)selectieve halsklierdissectie en geen halsklierdissectie bij patiënten met een carcinoom van de glandula submandibularis en een klinisch negatieve hals.
--	---

Overwegingen

Electieve selectieve behandeling hals bij een carcinoom van de glandula parotis

De literatuur levert slechts zeer zwak bewijs op voor dat een selectieve halsklierdissectie (Level II-III) tot minder lokale en regionale recidieven en tot hogere overleving na vijf jaar leidt ten opzichte van geen halsklierdissectie. Een systematische review laat echter zien dat er bij patiënten met een carcinoom van de glandula parotis een grote kans bestaat occulte metastasen in de ipsilaterale hals (gewogen gemiddelde 23%; range 20%-33%) (Valstar et al., 2010). Omdat het gewogen gemiddelde hoger is dan 20% is adviseert de werkgroep om de hals electief te behandelen bij patiënten met een tumor van de glandula parotis (Weiss et al., 1994).

Uit retrospectieve studies blijkt dat occulte metastasen in de hals met name voorkomen in Level II & III en dat die occulte metastasen met name voorkomen bij high- tot intermediate-grade tumoren (Ettl et al., 2012; Kawata et al., 2010; Klusmann et al., 2008; Armstrong et al., 1992; Stenner et al., 2012).

In de studie van Chrisholm zijn geen skipmetastasen gevonden naar Level I en V zonder dat Level II is aangedaan (Chrisholm et al., 2011). Daarom is het te overwegen om parotistumoren met een cN0 hals, zeker bij tumoren met een hoge maligniteitsgraad, de hals electief chirurgisch te behandelen middels een selectieve electieve halskliersdissectie van Level II & III.

Electieve selectieve behandeling hals bij een carcinoom van de glandula submandibularis
Bij glandula submandibularistumoren komt een N+ hals bij 40% van de patiënten voor (Pohar et al., 2011). De halskliermetastasen komen met name voor bij tumoren met een hoge maligniteitsgraad en dan voornamelijk in level I of II. Skip metastasen komen nauwelijks voor en occulte halskliermetastasen komen slechts in ongeveer 19,5% van de gevallen voor. (Han et al., 2012; Ettl et al., 2012). Omdat bij de resectie van de glandula submandibularis Level I & II al in het operatiegebied liggen is het aan te raden om deze Levels electief mee te nemen bij de tumorresectie, zonder dat dit extra morbiditeit veroorzaakt.

Electieve selectieve behandeling hals bij carcinoom van de glandula parotis en submandibularis

Uit de literatuur is niet te achterhalen of de electieve behandeling van de hals chirurgisch dan wel radiotherapeutisch verricht kan worden. Vanwege het feit dat bij de operatie van de glandula parotis of de glandula submandibularis de betrokken lymfeklieren in de hals in het directe operatiegebied ligt is het te overwegen om de hals meteen chirurgisch te behandelen. Voordeel is dan dat er zekerheid wordt verkregen over de histologie van de halsklieren, zodat de eventuele postoperatieve radiotherapie daarop kan worden afgestemd.

Indien postoperatief pas blijkt dat er sprake is van een maligniteit van de glandula parotis of submandibularis en er nog geen electieve halsklierdissectie is verricht, kan er op basis van het risicoprofiel een indicatie zijn voor electieve radiatie van de hals (Terhaard et al., 2005).

Aanbevelingen

Carcinoom van de glandula parotis

Verricht bij een cN0 hals bij voorkeur een selectieve electieve halsklierdissectie (Level II en III) tijdens de chirurgische resectie van glandula parotis tumoren.

Carcinoom van de glandula submandibularis

Verricht bij een cN0 hals bij voorkeur een selectieve electieve halsklierdissectie (Level Ib, II en III) tijdens de chirurgische resectie van glandula submandibularis tumoren.

Kennishiaat

Helaas is er in de literatuur geen prospectief onderzoek gevonden die onze uitgangsvraag kan onderbouwen. Er zouden daarom goed opgezette prospectieve onderzoeken uitgevoerd moeten worden naar het effect van (super)selectieve electieve halsklierdissectie (Level II-III) bij patiënten met een carcinoom van de glandula parotis. Voor patiënten met een carcinoom van de glandula submandibularis zou gekeken kunnen worden wat het effect is van selectieve electieve halsklierdissectie (Level I-III) tijdens de resectie van de primaire tumor.

Literatuur

- Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992;69:615–619.
- Chisholm EJ, Elmiyeh B, Dwivedi RC, et al. Anatomic distribution of cervical lymph node spread in parotid carcinoma. *Head Neck* 2011;33(4):513-5.
- Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, et al. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16(3):267-83.
- Han MW, Cho KJ, Roh JL, et al. Patterns of lymph node metastasis and their influence on outcomes in patients with submandibular gland carcinoma. *J Surg Oncol* 2012;106(4):475-80.
- Kawata R, Koutetsu L, Yoshimura K, et al. Indication for elective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience. *Acta Otolaryngol* 2010;130(2):286-92.
- Klussmann JP, Ponert T, Mueller RP, et al. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(8):932-7.
- Pohar S, Venkatesan V, Stitt LW, et al. Results in the management of malignant submandibular tumours and guidelines for elective neck treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40(3):191-5.
- Stenner M, Molls C, Luers JC, et al. Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(2):643-8.
- Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumours. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61(1):103-11.
- Valstar MH, van den Brekel MW, Smeele LE. Interpretation of treatment outcome in the clinically node-negative neck in primary parotid carcinoma: a systematic review of the literature. *Head & Neck* 2010;32(10):1402-11.
- Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(7):699-702.
- Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, et al. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2005;132:387-91.

Bijlage 1 hoofdstuk 11.1

Zoektermen met als onderwerp 11.1 Electieve behandeling hals carcinoom parotis & submandibularis		hits
Medline (OVID) 1990- maart 2013	5 exp Salivary Gland Neoplasms/ or (("salivary gland*" or parotid or submandibular) adj3 (tumo?r* or carcinoma* or neoplasm* or malign*)).ti,ab. (15097) 13 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (121862) 17 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. or group*.tw.) not (animals/ not humans/)) (2681058) 19 exp epidemiological studies 33 Neck Dissection/ (5026) 34 "Lymph Node Excision"/ (23201) 35 limit 34 to yr="1990 - 2003" (8548) 36 (Neck adj5 Dissect*).ti,ab. (6426) 41 33 or 35 or 36 (16905) 47 5 and 41 (535) 52 13 and 47 (1) - SR 53 17 and 47 (66) - RCT 54 limit 53 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (44) 55 19 and 47 (168) 56 limit 55 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (122) 57 54 or 56 (135)	223
Cochrane (Wiley)	#1 MeSH descriptor: [Salivary Gland Neoplasms] explode all trees #2 ("salivary gland*" near/3 (tumo?r* or carcinoma* or neoplasm* or malign*)) #3 #1 or #2 #4 MeSH descriptor: [Neck Dissection] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees #6 #5 from 1990 to 2003 #7 Neck near/5 Dissect*.ti,ab #8 #4 or #6 or #7 #9 #8 and #3 from 1990 to 2013 1 SR en 1 trial (duitsstalig, niet opgenomen)	
Embase (Elsevier)	('salivary gland tumor'/exp/mj OR ('salivary gland' NEAR/3 (tumor* OR carcinoma* OR neoplasm* OR malign*)):ab,ti OR ('salivary glands' NEAR/3 (tumour* OR carcinoma* OR neoplasm* OR malign*)):ab,ti) AND ('neck dissection'/exp/mj OR (neck NEAR/5 dissect*):ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1990-2013]/py SR-filter, RCT-filter en 'clinical study'/exp 147 referenties – 88 uniek	
Searches kostenperspectief		
Medline (OVID)	26 exp "costs and cost analysis"/ (176014) 27 economics/ (26733) 28 exp economics, hospital/ (18906) 29 exp economics, medical/ (13365) 30 exp economics, nursing/ (3872) 31 exp economics, pharmaceutical/ (2527) 32 exp "fees and charges"/ (26444) 33 exp budgets/ (11816) 34 ec.fs. (324270) 35 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (480885) 36 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1259) 37 (expenditure not energy).ti,ab. (9802)	1

	38 or/26-37 (741746) 39 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$.ti,ab. (4440) 40 38 not 39 (737306) (1)	
Cochrane (Wiley)	'health care cost'/exp/mj OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti (0)	
Embase (Elsevier)	Economic evaluations (0)	

Bijlage 2 hoofdstuk 11.1

Exclusietabel

Auteur	Reden exclusie
Han 2012	Geen controlegroep en onjuiste interventie
Stenner 2012	interventie niet gerelateerd aan uitkomstenmaten
chrisholm 2011	Onjuiste interventie en ontbreken controlegroep
Pohar 2011	geen vergelijking op uitkomst tussen electieve halsdissectie en RT
Shibata 2011	Ook benigne tumoren
Kawata 2010	mogelijk voor expert opinion. Onjuiste vergelijking; selective neck dissection vs. modified radical neck dissection
Lloyd 2010	Prognostisch, geen evaluatie van interventie
Valstar 2010	Review, interventie wordt niet gerelateerd aan uitkomstmaten
Klussmann 2008	niet juiste interventie
Munir 2008	Ook benigne tumoren
Chen 2007	interventie= bestraling.
Emerick 2007	Onjuiste interventie, geen controlegroep
Hosal 2003	Onjuiste patiëntengroep (salivary duct carcinoma)
Stennert 2003	Geen controlegroep
Zbaren 2003	algemene beschrijving van diverse behandelingen, geen controlegroep

Bijlage 3 hoofdstuk 11.1

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Wat is de electieve behandeling van de hals bij patiënten met een carcinoom van de parotis of glandula submandibularis?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Zbären 2005	Type of study: Retrospective cohort Setting: university Department of Otorhinolaryngology–Head and Neck Surgery Country: Switzerland Source of funding: Not stated	<u>Inclusion criteria:</u> primary carcinoma of the parotid gland, with a clinically negative neck <u>Exclusion criteria:</u> metastatic disease, recurrence or nonepithelial malignancies <u>N total at baseline:</u> Intervention: 41 Control: 42 <u>Important prognostic factors</u>²: <i>Median age:</i> I:63 C:62 <i>Sex:</i> I: Not stated C: Not stated I vs. High-grade carcinomas 18 vs. 23 Carcinoma ex pleomorphic adenoma 5 vs. 8 Squamous cell carcinoma 5 vs. 1 Adenocarcinoma NOS 3 vs. 3 Mucoepidermoid carcinoma 3 vs. 3	Describe intervention (treatment/procedure/test): Elective neck dissection Levels II, III, I to III. Superficial parotidectomy N= 2; Total parotidectomy N=33; Total parotidectomy with removal of facial nerve N= 6 Postoperative radiation of primary tumor N=29; Postoperative radiation of the neck N=7.	Describe control (treatment/procedure/test): Without elective neck dissection Superficial parotidectomy N=10; Total parotidectomy N= 22; Total parotidectomy with removal of facial nerve N=10; Postoperative radiation of primary tumor N= 24; Postoperative radiation of the neck N=7.	<u>Length of follow-up:</u> The median follow-up time for survivors was 64 months in the neck dissection group and 76 months in the “observation” group. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not stated Control: Not stated <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: Not stated Control: Not stated	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Recurrences I vs. C N=5 (12%) vs. N=11 (26%), (p value not calculated) Regional recurrence occurred in none of the patients with a elective neck dissection and in 7 patients in the “observation” group (17%) (P = 0.006). Mortality, Cause of death tumour recurrence I vs. C N=3 vs. N=4, (p value not calculated) Actuarial survival (at	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
		Salivary duct carcinoma 1 vs. 5 Undifferentiated carcinoma 1 vs. 1 Adenoid cystic carcinoma 0 vs. 2 Low-grade carcinomas 23 vs. 19 Mucoepidermoid carcinoma 5 vs. 6 Acinic cell carcinoma 7 vs. 9 Myoepithelial carcinoma 4 vs. 2 Adenoid cystic carcinoma 2 vs. 1 Epithelial-Myoepithelial carcinoma 2 vs. 1 Terminal duct carcinoma 1 vs. 0 Sebaceous cell carcinoma 1 vs. 0 Oncocytic carcinoma 1 vs. 0 T1/T2: 29 vs. 32 T3/T4: 12 vs. 10 Groups comparable at baseline? Yes.				5 yrs) I vs. C 80 vs. 83% (p value not calculated) Disease free survival (at 5 yrs) I vs. C 86% vs. 69% (p value not calculated)	

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

11.2 Beleid reconstructie nervus facialis

Inleiding

In een aantal gevallen is het noodzakelijk om in het proces van excisie van de tumor met marge (een deel van) de perifere n. facialis op te offeren. Hierdoor kan verstoring van de mimiek optreden. In dit hoofdstuk wordt samengevat wat de mogelijkheden voor reconstructie zijn.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Gevolgen van beschadiging nervus facialis

Indien bij parotis chirurgie de oogtak beschadigd raakt kan een lagophthalmus ontstaan en dreigt uitdroging van de cornea. Dit kan meestal voorkomen worden door het gebruik van oogzalf en een horlogeglas verband. Sommige chirurgen stellen oogheelkundige consultatie hiervoor op prijs. Dit is aangewezen als het oog rood blijft ondanks locale therapie. Primaire perioculaire chirurgie (inbrengen goudgewichtje en onderooglid inkorting) verkleint de noodzaak voor het gebruik van deze middelen (Watts et al., 2007; Golio et al., 2007).

Indien bij de operatie de mondtak beschadigd raakt treedt er verlies van tonus op in de periorale spieren, die afhankelijk van de elasticiteit van het gelaat leidt tot scheefstand van de mond naar de gezonde zijde en problemen met praten, eten en drinken.

Schade aan de frontale tak leidt tot wenkbrauwptosis; schade aan de marginale tak tot onderlip dysfunctie.

Reconstructieve mogelijkheden: algemene opmerkingen

Voor reconstructie van facialis dysfunctie komen statische methoden (fascia lata plastieken en huidcorrecties), dynamische methoden (kauwspiertransposities en vrije gevasculariseerde en geïnnerveerde spiertransplantaties) en zenuwherstellende methoden in aanmerking (Werker et al., 2007). Bij de keuze hiertussen hoeft leeftijd geen rol te spelen en verdient primaire zenuwreconstructie van met name de oog- en de mondtak - indien mogelijk - de voorkeur (Iseli et al., 2010). Secundaire reconstructie (nadat de bestraling is voltooid) heeft als potentieel nadeel dat er een grotere kans op het optreden van wondgenezingsstoornissen ontstaat.

Daarbij moet wel opgemerkt worden dat reconstructie met locale of regionale spierlappen of met fascia lata strips of met vrije spierlappen op zijn minst een theoretische kans geeft op tumor spil en bestraling van een groter veld noodzakelijk kan maken. De meningen over dit laatste zijn binnen de werkgroep richtlijn ontwikkeling overigens verdeeld en er ontbreekt literatuur hierover.

Reconstructieve mogelijkheden: zenuwreconstructie

Indien gekozen wordt voor zenuwreconstructie is het volgende van belang. Afhankelijk van de hoeveelheid transplantaat dat nodig is kan een veelheid aan zenuwen als graft gebruikt worden: de n. auricularis magnus, andere takken van de sensibele cervicale

plexus, de n. suralis, de r. superficialis van de n. radialis, de n. cutaneus antebrachii medialis en lateralis en de n. peroneus superficialis.

De resultaten voor wat betreft reïnnervatie en functie van zenuwreconstructie van de mond- en de oogtak worden door de meeste auteurs als gunstig beschreven (tegenstanders: Stephanian et al., 1992; voorstanders: Volk et al., 2011; Iseli et al., 2010). Resultaten van reconstructie van de marginale tak met een zenuwtransplantaat zijn in functioneel opzicht teleurstellend (Kerrebijn et al., 1998). Volk (2011) rapporteert dat, indien proximaal slechts de hoofdstam van de nervus facialis resteert en distaal de verschillende facialis takken geïdentificeerd zijn, voor de periorbitale regio gebruik gemaakt kan worden van een transplantaat tussen de hoofdstam en oogtakken en voor de periorale regio van een transplantaat tussen de n. hypoglossus en de mondtakken.

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat aanvullende verbetering van de wondbodem met locale of regionale spierlappen nuttig is (Motomura et al., 2011). Er zijn geen aanwijzingen dat zenuw-uitgroei negatief wordt beïnvloed door bestraling (Guntinas et al., 2007; Gullane et al., 1987; Reddy et al., 1999). In experimentele setting is de zenuw regeneratie door gevasculariseerde zenuwtransplantaten beter dan door niet gevasculariseerde, vooral in een verlittekend wondbed (Shibata et al., 1988). Er zijn echter geen klinische studies die dit verschil bevestigen.

Reconstructieve mogelijkheden: statische correcties

Indien gekozen wordt voor statische correctie met fascia lata, is deze gericht op het voorkomen van het ontstaan van grove asymmetrie in rust. Strips worden aan de mediale zijde verankerd in boven en onderlip, aan de mondhoek en aan de nasolabiaalplooi. Lateraal worden fixatiepunten gezocht aan de arcus zygomaticus en aan de kaakhoek. Men dient te waken voor te strak aanspannen van de strips.

Reconstructieve mogelijkheden: dynamische correcties

Indien gekozen wordt voor dynamische correctie, kan de m. masseter caudaal gedeeltelijk losgemaakt worden van de kaakhoek en naar de mond gebracht worden. Ook kan de m. temporalis gebruikt worden ter reanimatie van zowel de lach als de oogsluiting. Tenslotte kan een vrij gevasculariseerd en geïnnerveerd spiertransplantaat (m. gracilis of m. pectoralis minor) aangewend worden. Dit kan gereïnnerveerd worden op een facialis tak of gebruikmakend van de n. massetericus. In het eerste geval leidt dit veelal tot herstel van de spontane lach. In het tweede geval is het op elkaar zetten van de tanden nodig voor verplaatsing van de mondhoek.

Aanbevelingen

Algemeen

Voer primaire reconstructie van de zenuw uit bij zenuwbeschadiging na parotischirurgie.

Voorkom uitdroging van het oog; denk hierbij aan druppels, horlogeglasverband en zalf. Bij onvoldoende resultaat kan gedacht worden aan bovenooglidverzwaring en onderooglid inkorting.

Zenuwreconstructie

Overbrug een zenuwdefect met een zenuwtransplantaat dat met microchirurgische technieken ingehecht wordt.

Statische correctie

Gebruik statische correcties zo nodig in aanvulling op reïnnerverende ingrepen.

Dynamische correctie

Gebruik locale, regionale of vrije spierlappen als reïnnerverende ingrepen niet mogelijk zijn.

Literatuur

- Golio D, De Martelaere S, Anderson J, et al. Outcomes of periocular reconstruction for facial nerve paralysis in cancer patients. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(4):1233-7
- Gullane PJ, Havas TJ. *J Otolaryngol*. Facial nerve grafts: effects of postoperative irradiation 1987;16(2):112-5.
- Guntinas-Lichius O, Straesser A, Streppel M. Quality of life after facial nerve repair. *Laryngoscope* 2007;117:421–426.
- Iseli TA, Harris G, Dean NR, et al. Outcomes of static and dynamic facial nerve repair in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2010;120(3):478-83.
- Kerrebijn JD, Freeman JL. Facial nerve reconstruction: outcome and failures. *J Otolaryngol* 1998;27(4):183-6.
- Motomura H, Yamanaka K, Maruyama Y, et al. Facial nerve reconstruction using a muscle flap following resection of parotid gland tumours with thorough recipient bed preparation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(5):595-601.
- Reddy PG, Arden RL, Mathog RH. Facial nerve rehabilitation after radical parotidectomy. *Laryngoscope* 1999;109(6):894-9.
- Shibata M, Tsai TM, Firrell J, et al. Experimental comparison of vascularized and nonvascularized nerve grafting. *J Hand Surg [Am]* 1988;13:358–365.
- Stephanian E, Sekhar L, Janecka IP, et al. Facial nerve repair by interposition nerve graft: results in 22 patients. *Neurosurgery* 1992;31:73-77.
- Volk GF, Pantel M, Streppel M, et al. Reconstruction of complex peripheral facial nerve defects by a combined approach using facial nerve interpositional graft and hypoglossal-facial jump nerve suture. *Laryngoscope* 2011;121(11):2402-5.
- Watts TL, Chard R, Weber SM, et al. Immediate Eye Rehabilitation at the Time of Facial Nerve Sacrifice. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2007;144:353–6.
- Werker PMN. Plastische chirurgie bij patiënten met een aangezichtsverlamming. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:287-94.

11.3 Beleid irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren

Inleiding

De behandeling van eerste keus bij speekselkliertumoren is chirurgie. Een klein deel van de speekselkliertumoren presenteert zich in een zodanig uitgebreid stadium, dat chirurgie niet meer mogelijk is. Op dit moment worden de meeste van deze patiënten behandeld met uitwendige radiotherapie met gebruik van fotonen. De vraag is welke andere behandelstrategieën bij deze patiënten leidt tot de meest optimale verhouding tussen lokale tumorcontrole en complicaties en uiteindelijk tot de beste overleving.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden zijn er twee systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstellingen:

1. Wat is het effect van radiotherapie met partikels (neutronen, koolstofionen en protonen) bij irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren op 1. lokale/regionale tumorcontrole (5 tot 10 jaar), 2. overleving (5 tot 10 jaar), 3. acute en late complicaties in vergelijking met radiotherapie met fotonen?
2. Wat is het effect van chemoradiotherapie bij irresectabele niet- gemetastaseerde speekselklier tumoren op 1. lokale/regionale tumorcontrole (5 tot 10 jaar), 2. overleving (5 tot 10 jaar), 3. acute en late complicaties in vergelijking met radiotherapie met fotonen?

In de databases Medline (OVID) en Embase is vanaf 1990 gezocht naar chemoradiotherapie en radiotherapie met neutronen, koolstofionen en protonen bij patiënten met irresectabele speekselklier carcinoemen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage van dit hoofdstuk. De literatuurzoekactie leverde 308 treffers op.

Studies voor vraagstelling 1 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- (systematische review van) vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van radiotherapie met neutronen, koolstofionen, of protonen versus radiotherapie met fotonen;
- minimaal één van de volgende uitkomstmaten: op 1. lokale/regionale tumorcontrole (5 tot 10 jaar), 2. overleving (5 tot 10 jaar), 3. acute en late complicaties.

Studies voor vraagstelling 2 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- (systematische review van) vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van chemoradiatie versus radiotherapie met fotonen;
- minimaal één van de volgende uitkomstmaten: op 1. lokale/regionale tumorcontrole (5 tot 10 jaar), 2. overleving (5 tot 10 jaar), 3. acute en late complicaties.

Op basis van titel en abstract zijn 11 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst bleken voor eerste vraagstelling twee artikelen te voldoen aan de selectiecriteria (Huber et al. 2001 en Laramore et al. 1993). Twee artikelen betreffen hetzelfde onderzoek en worden daarom samen behandeld (Stelzer et al., 1994 en Laramore et al., 1993). Voor vraagstelling 2 werden geen studies gevonden.

Samenvatting literatuur

Vraagstelling 1:

A) Radiotherapie met neutronen versus radiotherapie met fotonen

Eén RCT (Laramore et al., 1993) en één retrospectieve studie (Huber et al., 2001) vergeleken radiotherapie met neutronen met radiotherapie met fotonen. Laramore (1993) onderzocht 25 patiënten met een irresectabele primaire tumor of een recidief in de grote of kleine speekselklieren; Huber (2001) onderzocht 75 patiënten met vergevorderde, irresectabele, terugkerend of incompleet verwijderd adenoïdcysteus carcinoom. De gebruikte radiotherapieschema's kunt u vinden in de evidencetabel in bijlage.

Lokale/regionale tumor controle

De 10-jaar locoregionale controle was 56% na de neutronen therapie en 17% na de fotonen therapie ($p=0,009$) (Laramore et al., 1993). De 5-jaars lokale controle was 75% in de neutron-groep en 32% in de fotonen-groep ($P=0,015$) (Huber et al., 2001).

Overleving

De 10-jaars overleving was gelijk tussen beide behandelgroepen, namelijk neutronen 15% vs. 25% fotonengroep ($p=ns$) (Laramore et al., 1993). Ook Huber et al., (2001) vonden geen significant verschil in overleving tussen de groepen. Bij een minimum follow-up van 40 maanden was de overleving in de neutronen arm 48% en in de fotonengroep 44%.

Complicaties

De graad 3 en 4 late toxiciteit was 17% bij de neutronenarm en 4% met fotonen therapie (Huber et al., 2001). Dit verschil was niet statistisch significant, maar wel klinisch relevant. Ook de acute toxiciteit was gelijk tussen alle behandelarmen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten lokale/regionale controle (5 tot 10 jaar), overleving en complicaties is zeer laag omdat het een observationeel onderzoek en een RCT met onduidelijke methodologie betreft (beperkingen in onderzoeksopzet). Bovendien werd het RCT vroegtijdig stopgezet zonder vooraf 'stopping rules' te definiëren. Daarnaast zijn beide studies van zeer geringe omvang (imprecisie).

Conclusie

Zeer laag GRADE	Lokale/regionale tumor controle Radiotherapie met neutronen lijkt de 5 en 10-jaars lokale/regionale controle te verbeteren bij patiënten met irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren in vergelijking met radiotherapie met fotonen. <i>Bronnen (Huber et al., 2001; Laramore et al., 1993)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Overleving Er lijkt geen verschil te zijn in overleving (follow-up 40 maanden tot 10 jaren) bij behandeling met radiotherapie met neutronen in vergelijking met radiotherapie met fotonen bij patiënten met irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren. <i>Bronnen (Huber et al., 2001; Laramore et al., 1993)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Complicaties Er zijn aanwijzingen dat de kans op graad 3, 4 complicaties verhoogd is bij radiotherapie met neutronen ten opzichte van radiotherapie met fotonen. <i>Bronnen (Huber et al., 2001)</i>
------------------------	---

B) Radiotherapie met koolstofionen versus radiotherapie met fotonen

Er zijn geen studies gevonden die radiotherapie met koolstofionen vergeleken met radiotherapie met fotonen.

Conclusie

--	Er zijn geen studies gevonden die radiotherapie met koolstofionen vergeleken hebben met radiotherapie met fotonen bij patiënten met irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren op uitkomstmaten lokale/regionale tumorcontrole (5 tot 10 jaar), overleving (5 tot 10 jaar) en acute en late complicaties.
----	--

C) Radiotherapie met protonen versus radiotherapie met fotonen

Er is geen studie gevonden die protonen radiotherapie vergeleek met fotonen.

Conclusie

--	Er is geen studie gevonden die radiotherapie met protonen vergeleek met radiotherapie met fotonen bij patiënten met een irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumor op de uitkomstmaten lokale/regionale tumorcontrole (5-10 jaar), overleving (5-10 jaar) en acute en late complicaties.
----	--

Vraagstelling 2:

Chemoradiatie versus radiotherapie met fotonen

Er zijn geen studies gevonden die het effect van chemoradiatie vergeleken met die van fotonen radiotherapie bij patiënten met een irresectabel speekselklier carcinoom.

Conclusie

--	Er zijn geen studies gevonden die chemoradiatie vergeleken hebben met radiotherapie met fotonen bij patiënten met irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren op uitkomstmaten lokale/regionale tumorcontrole (5-10 jaar), overleving (5-10 jaar) en acute en late complicaties.
----	---

Overwegingen

Fotonen/protonen

Deze technieken hebben een vergelijkbare radiosensitiviteit, met theoretisch minder kans op complicaties met protonen.

Fotonen

Op basis van retrospectieve analyses dient bij een in opzet curatieve behandeling een dosis van minimaal 66-70 Gy gegeven te worden. Omdat deze tumoren zich vooral uitbreiden in de richting van de schedelbasis waarbij de toe te dienen stralingsdosis vaak wordt beperkt door de aanwezigheid van kritieke structuren (bijvoorbeeld visuele structuren, gehoor, etc.) binnen of in de directe nabijheid van het doelgebied dient gebruik te worden gemaakt van geavanceerde bestralingstechnieken (minstens IMRT) om de dosis in deze kritieke structuren zoveel mogelijk te beperken. Een aantal retrospectieve relatief kleinere series laten zien dat bij inoperabele speekselkliertumoren lokale controle kan worden bereikt in 4-50% van de gevallen, met een gewogen gemiddelde van 24% (Rafla 1977; Vikram 1984; Fitzpatrick 1986; Borthne 1986; Terhaard 2005; Mendenhall 2005; Chen 2006).

Neutronen/koolstofionen

Deze technieken hebben een driemaal hogere radiosensitiviteit.

Neutronen

Gerandomiseerde studies hebben laten zien dat met neutronen in vergelijking met fotonen een spectaculaire verbetering van de lokale tumorcontrole kan worden bereikt. Het feit dat er sprake is van een evidente toename van de ernstige late toxiciteit maakt deze therapie niet tot voorkeurstherapie.

Koolstofionen

Bij patiënten met een inoperabel adenoidcysteus carcinoom kan overwogen worden om te bestralen met koolstof ionen. Koolstof ionen hebben als voordeel een vergelijkbaar radiobiologisch effect als neutronen zonder het nadeel van een toename van de ernstige late toxiciteit ten opzichte van de fotonen. Zij hebben als belangrijkste voordeel dat de dosisverdeling veel beter geoptimaliseerd kan worden. Dit maakt de koolstofionen mogelijk tot de therapie bij voorkeur, maar er zijn wereldwijd maar weinig centra beschikbaar. Patiënten zouden kunnen worden doorverwezen naar Heidelberg.

Protonen

Indien de operabele speekselkliertumor buiten maar in de directe nabijheid van kritieke structuren is gelegen en indien de gewenste dosis van 66-70 Gy niet kan worden gehaald zonder de drempeldoses in deze kritieke structuren te overschrijden en/of zonder een concessie te doen aan de dosis in het doelgebied, kan behandeling met protonen worden overwogen. Het verdient aanbeveling om in dergelijke gevallen een individuele dosisvergelijking te verrichten om te kijken of met protonen wel het gewenste effect kan worden bereikt ten aanzien van de dosisverdeling, alvorens over te gaan tot verwijzing naar een protonentherapie centrum.

Chemoradiatie

Data over de resultaten van chemoradiatie bij inoperabele speekselkliertumoren zijn zeer beperkt. Een aantal kleine retrospectieve studies laten zien dat concomitante chemoradiatie haalbaar lijkt te zijn met betrekking tot acute en late toxiciteit, maar het aantal patiënten per studie is te beperkt en de patiënt- en behandelkarakteristieken zijn te divers om harde conclusies te kunnen trekken (Haddad 2006; Schoenfeld 2011; Tavetyanon 2009). Bovendien betreft het vaak jonge patiënten met een goede performance. Bij deze groep valt chemoradiatie weliswaar te overwegen, maar de meerwaarde ten opzichte van radiotherapie alleen is onduidelijk.

Op basis van de thans beschikbare literatuur dient radiotherapie alleen beschouwd te worden als de huidige standaard. De meerwaarde van de toevoeging van concomitante chemotherapie aan radiotherapie is onvoldoende aangetoond.

Aanbevelingen

De standaard behandeling van patiënten met een irresectabele speekselkliertumor is radiotherapie door middel van fotonen, waarbij een minimale dosis van 66 tot 70 Gy dient te worden toegediend met behulp van geavanceerde bestralingstechnieken (tenminste IMRT of Tomotherapie).

Overweeg protonentherapie of bestraling met koolstof ionen indien de gewenste dosis niet kan worden gegeven zonder de gebruikelijke drempeldoses in de kritieke structuren te overschrijden.

Literatuur

- Huber PE, Debus J, Latza D, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiotherapy and Oncology* 2001;59:161-7.
- Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: Final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 1993;27:235-40.
- Stelzer KJ, Laramore G, Griffin T, et al. Fast neutron radiotherapy: The University of Washington experience. *ActaOncologica* 1994;33:275-80.

Bijlage 1 hoofdstuk 11.3

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1990-feb. 2014 Engels	1 ((salivary or parotid* or submandibular*) adj3 (tumo?r* or carcinoma* or neoplasm* or malign* or adenocarcinoma* or sarcoma*)).ti,ab. or exp Salivary Gland Neoplasms/ or ((OSCC or HNSCC).ti. and (gland*.ti,ab. or exp Salivary Glands/ or Adenoma/)) (15928) 25 limit 24 to (english language and yr="1990 -Current") (1272) 26 23 and 25 (12) 27 limit 23 to (english language and yr="1990 -Current") (16) 28 2 and 23 (18) 29 1 and 28 (13) 51 Protons/tu or exp Ions/tu or Heavy Ions/tu or Neutrons/tu (17820) 52 1 and 51 (34) 54 (Proton* or "heavy ion*" or "carbon ion*" or Neutron*).ti,ab,kw. (115806) 55 1 and 54 (154) 56 55 or 52 (157) 57 exp Chemoradiotherapy/ or (Chemoradiotherap* or chemoradiat* or bioradiat*).ti,ab. or (chemo* adj3 (concomitant or concurrent or synchronous)).ti,ab. (17423) 58 1 and 57 (52) 69 exp Receptors, Steroid/ (68609) 71 (hormonal adj3 (treatment or therapy)).ti,ab. (12255) 73 (androgen* or estrogen or oestrogen* or progesteron*).ti,ab. (200305) 74 1 and 73 (137) 75 (dt or th).fs. or (treatment or therapy).ti,ab. (4963004) 76 74 and 75 (50) 79 69 or 73 (223671) 80 1 and 79 (151) 81 80 and 75 (51) 82 1 and 71 (5) 83 81 or 82 (53) 84 (unresectable or irresectable or unoperable or inoperable).ti,ab,kw. (21036) 85 1 and 84 (121) 86 56 or 58 or 83 or 85 (319) 88 limit 86 to (english language and yr="1990 -Current") (201) 89 exp "costs and cost analysis"/ (177152) 90 economics/ (26474) 91 exp economics, hospital/ (19175) 92 exp economics, medical/ (13499) 93 exp economics, nursing/ (3884) 94 exp economics, pharmaceutical/ (2493) 95 exp "fees and charges"/ (26666) 96 exp budgets/ (11942) 97 ec.fs. (327651) 98 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (488549) 99 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1292) 100 (expenditure not energy).ti,ab. (10052) 101 or/89-100 (752458) 102 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4544) 103 101 not 102 (747914) 104 88 and 103 (1) 105 88 not 104 (200)	309
Embase (Elsevier)	'salivary gland tumor'/exp/mj OR ((salivary OR parotid* OR submandibular*) NEAR/3 (tumor* OR tumour OR carcinoma* OR neoplasm* OR malign* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*)):ab,ti OR (oscc:ab,ti OR hnscc:ab,ti OR 'oral squamous cell carcinoma':ab,ti OR 'head-and-neck squamous cell carcinoma':ab,ti AND (salivary:ab,ti OR 'salivary gland'/exp/mj)) AND ('heavy ion radiation'/exp/mj OR 'proton radiation'/exp/mj OR 'neutron radiation'/exp/mj OR proton*:ab,ti OR neutron*:ab,ti OR ((heavy OR carbon) NEAR/1	

	ion*):ab,ti) OR ('chemoradiotherapy'/exp/mj OR chemoradiotherap*:ab,ti OR chemoradiat*:ab,ti OR bioradiat*:ab,ti OR (chemo* NEAR/3 (concomitant OR concurrent OR synchronous)):ab,ti)) OR ('steroid receptor'/exp/mj/dd_dt,dd_ad OR (androgen*:ab,ti OR estrogen:ab,ti OR oestrogen*:ab,ti OR progesteron*:ab,ti AND ('drug therapy':lnk OR treatment:ab,ti OR therapy:ab,ti)))) OR (salivary:ab,ti OR 'salivary gland'/exp/mj)) AND (unresectable:ab,ti OR irresectable:ab,ti OR unoperable:ab,ti OR inoperable:ab,ti)) AND [embase]/lim AND [1990-2014]/py 238 referenties - AND ('health care cost'/exp/mj OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti) (1) – 0 uniek	
--	--	--

Bijlage 2 hoofdstuk 11.3

Auteur en jaartal	Reden van exclusie	Inclusie
Duberge 2012	Artikel in het Frans.	
Jereczek-Fossa 2006	Exclusie. Narrative review; geen goede selectiecriteria, geen lijst van geïncludeerde/geexcludeerde artikelen.	
Schulz-Ertner 2003	Exclusie; niet de juiste uitkomstmaten. Geen vergelijkend onderzoek en onderzoekt adenoid cystic carcinoma's in het algemeen en niet specifiek voor hoofd-halstumoren.	
Huber 2001	Onjuiste I en C P alle patiënten met adenoid cystic carcinoma (verschillende tumor sites). I1=Fast 14.1 MV DT neutrons (is gelijk aan I1), I2 = Linac based photon radiation (zou onze C kunnen zijn) en C= combi van I1 en I2	
Breteau 2000	Artikel in het Frans.	
Debus 1999	Exclusie. Narrative review; geen goede selectiecriteria, geen lijst van geïncludeerde/geexcludeerde artikelen.	
Fleurette 1996	Exclusie. Narrative review; geen goede selectiecriteria, geen lijst van geïncludeerde/geexcludeerde artikelen.	
Stelzer 1994	Onjuiste I en C. I= fast neutrons. C = Photon / electron radiation.	
Laramore 1993	Onjuiste I en C I= fast neutron therapy C = conventional photon and/or electron radiotherapy	
Mills 1992	Exclusie. Letter to the editor.	
Douglas, 2008	Andere vergelijking: neutron radiotherapie in combinatie met gamma knife radiochirurgie met neutron radiotherapie alleen.	

Bijlage 3 hoofdstuk 11.3

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Wat is het management van irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren? (allespeekselkliertumoren en lokalisaties)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Huber 2001	Type of study: Retrospective study Setting: University hospital Country: Germany Source of funding: Not stated	<u>Inclusion criteria:</u> Locally advanced, inoperable recurrent, or incompletely resected adenoid cystic carcinoma of the head and neck were treated with radiation therapy between 1983 and 1995 <u>Exclusion criteria:</u> Not stated <u>N total at baseline:</u> I-neutrons: 29 I-mixed beam: 21 C-photons: 25 <u>Important prognostic factors</u>²: <i>Median age:</i> Overall: 55 (range 20-84) yrs <i>Sex:</i> Overall: female to male ratio 3:2 <i>Primary site:</i> I-neutrons: Parotid: 6 Submandibular: 3 Sublingual: 1	Neutron radiation: Fast 14.1 MV DT neutrons. Patients were treated with deuterium (0.25) 1 tritium neutrons (D 1 T) The median dose for the neutron therapy was 16 neutron Gy (range 14-17). Mixed beam: Combination of fast neutrons and linac based photon irradiation. The median dose was 8 neutron Gy (range 6-10) combined with a median	Photon radiation: Linac-based photon irradiation. Patients were treated with megavolt equipment using 6-15 MV linac photons. The fraction size was 2 Gy given five times a week. The median dose for the photon group was 64 Gy (range 60-70).	<u>Length of follow-up:</u> ranged from 1 to 160 months (median 51 months) while the surviving patients had a minimum follow-up of 40 months at the analysis. <u>Loss-to-follow-up:</u> Not stated <u>Incomplete outcome data:</u> Not stated	<i>Local control- 5 yrs</i> I-neutrons: 75% I-mixed beam: 32% I-photons: 32% P= 0,015, log-rank <i>Survival (minimum of 40 months follow-up)</i> survival. I-Neutrons: 14 (48%) of 29 patients. Median overall survival: 88 months I-mixed beam: 10 (47%) of 21 patients. Median overall survival: 60 months C-photon: 11 (44%) of 25. Median survival: 104 months. No significant difference between groups. <i>Complications</i> grade 3 or grade 4 late toxicities, I-neutron: 5 (17%) of 29	Not randomized. Groups not comparable at baseline.

		I-mixed beam: Parotid: 4 Submandibular: 2 Sublingual: 0 C-photons: Parotid: 4 Submandibular: 2 Sublingual: 2 Forty-two patients were treated primarily, 33 patients were treated as recurrences Groups comparable at baseline? No, the photon alone group included more patients treated for primary therapy or postoperative radiotherapy, which were later demonstrated as favourable factors for survival and local control, respectively	photon dose of 32 Gy (range 20-40); photons were delivered after the total neutron dose had been given			I-mixed beam: 2 (10%) Photon: 1 (4%) of 25 Neutrons vs. photons: P= 0,12; Neutrons vs. mixed beam P= 0,45; Mixed beam vs. photons, P=0,59	
Stelzer 1994 Laramore 1993	Type of study: RCT Setting: University hospital Country: USA and Scotland Source of funding: National Cancer Institute	<u>Inclusion criteria:</u> either inoperable or unresectable primary or recurrent malignant tumors of the major or minor salivary glands. Mucoepidermoid, carcinoma, acinic cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant mixed tumors. age between 18 and 76 years, no history of other prior malignancies (other than non-melanoma skin cancer), no prior radiation therapy, Karnofsky performance status of at least 60. <u>Exclusion criteria:</u> unmeasurable postoperative residual disease <u>N total at baseline:</u>	Neutron radiotherapy: radiation, was delivered with 12 fractions, 3 fractions per week, over 4 weeks. The planned neutron dose varied slightly between the four participating facilities, based upon radiobiological	Photon radiotherapy: patients from the United States received 70 Gy delivered over 7.5 weeks, and patients from Scotland received 55 Gy delivered over 4 weeks	<u>Length of follow-up:</u> 10 yrs <u>Loss-to-follow-up:</u> 7 patients; refused treatment, had benign tumor, mucosal carcinoma not of salivary gland origin, prior rectal	1. Lokale/regionale tumorcontrole (5-10 jaar), 2. overleving (5-10 jaar), 3. acute en late complicaties <i>10 yrs local regional control probability</i> I: 56% C: 17% P=0.009 <i>10 yrs survival</i> I: 15% C: 25% P=0.50	

		Intervention: 13 Control: 12 <u>Important prognostic factors</u>²: <i>Median age:</i> I: C: <i>Sex:</i> I: % Male(21/28) C:% Male(19/28) Groups comparable at baseline? Patients stratified by surgical status (inoperable primary tumor vs. recurrent unresectable tumors), tumor size (>5 cm vs. < 5 cm), and histology (squamous or malignant mixed vs. others)	intercomparison studies. Range 16.5-22 Gy.		carcinoma.		
					<u>Incomplete outcome data:</u> Not stated		

Notes:

5. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
6. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
7. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
8. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Wat is het management van irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren? (allespeekselkliertumoren en lokalisaties)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Stelzer 1994; Laramore 1993	Not described	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	Unlikely	unclear

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Wat is het management van irresectabele niet gemetastaseerde speekselklier tumoren? (allespeekselkliertumoren en lokalisaties)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Huber 2001	Likely, the photon alone group included more patients treated for primary therapy or postoperative radiotherapy, which were later demonstrated as favourable factors for survival and local control, respectively	Unclear	Unlikely	Unlikely

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

11.4 Indicaties postoperatieve radiotherapie speekselkliertumoren

Inleiding

Maligne tumoren van de speekselklieren werden vroeger als radioresistent beschouwd. Er bestaat echter veel literatuur dat, voor patiënten met een maligne speekseltumor met een verhoogd risico op recidief na chirurgie, postoperatieve radiotherapie de locoregionale controle verbetert. Er bestaan geen gerandomiseerde studies naar de waarde van postoperatieve radiotherapie. De bewijsvoering berust op retrospectieve studies, zoals in Nederland uitgevoerd door de NWHHT. Landelijke NWHHT-richtlijnen voor de indicaties van postoperatieve radiotherapie bij maligne speekselklier tumoren ontbreken.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden zijn er twee systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstellingen:

1. Wat is het effect van postoperatieve radiotherapie op 1. lokale controle, 2.(loco)-regionale-controle, 3. (ziektevrije) overlevingen 4. kwaliteit van leven in vergelijking tot geen postoperatieve radiotherapie na een chirurgische ingreep van maligne speekselkliertumoren (parotis, submandibularis en mondholte)?
2. Wat zijn onafhankelijke prognostische factoren voor lokale controle en (loco)-regionale-controle bij patiënten met maligne speekselkliertumoren (parotis, submandibularis en mondholte)?

In de databases Medline (OVID) en Embase is gezocht naar postoperatieve radiotherapie bij patiënten met speekselkliercarcinomen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage van dit hoofdstuk. De literatuurzoekactie leverde 301 treffers op.

Studies voor vraagstelling 1 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- (systematische review van)vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van postoperatieve radiotherapie versus geen postoperatieve radiotherapie;
- presentatie van het effect van postoperatieve radiotherapie per effect-modificator (T-stadiëring; histologie; resectievlakken; en zenuwinvasie)
- minimaal één van de volgende uitkomstmaten: lokale controle, (loco)-regionale controle, (ziektevrije) overleving of kwaliteit van leven.

Studies voor vraagstelling 2 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- (systematische review van) prognostisch onderzoek;
- identificatie van onafhankelijke prognostische factoren;
- presentatie van de hazard ratio met p-waarde of 95% BI van de co-variabelen verkregen uit multivariate analyse;
- en lokaal recidief of (loco-) regionaal recidief als uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract zijn 31 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst bleken acht studies te voldoen aan de selectiecriteria (Armstrong et al., 1990; Kirkbride et al., 2001; North et al., 1990; Pohar et al., 2005; Renehen et al., 1999; Chen, 2006; Shen et al., 2012; Terhaard et al., 2005).

Samenvatting literatuur

1. Postoperatieve radiotherapie versus geen postoperatieve radiotherapie

Twee retrospectieve studies vergeleken de combinatie postoperatieve radiotherapie (N totaal=432) en chirurgie met alleen chirurgie (N totaal=158) bij patiënten met maligne speekselklier carcinoomen (submandibularis, parotis en mondholte) (Armstrong et al, 1990; Terhaard et al, 2005). In beide studies was de follow-up minstens 5 jaar. De bestraling schema's zijn te vinden in de evidencetabellen in de bijlage.

Lokale controle

Postoperatieve radiotherapie verbeterde significant de 10-jaars lokale controle in vergelijking tot alleen chirurgie bij patiënten met a) T3-T4 tumoren (84% versus 18%; $p<0.001$), b) krappe resectie (95% versus 55%; $p=0.003$), c) irradicale resectie (82% versus 44%; $p<0.001$), d) botinvasie (86% versus 54%; $p=0.04$) en e) perineurale invasie (88% versus 60%; $p=0.01$) (Terhaard et al., 2005). Armstrong (1990) vond gunstigere resultaten voor de 5-jaars lokale controle in de groep postoperatieve radiotherapie bij patiënten met T3-T4 tumoren en/of patiënten met hooggradige tumor, statistisch niet significant.

5-jaars locoregionale controle

In de groep postoperatieve radiotherapie werd bij patiënten met kliermetastasen een locoregionale controle gevonden van 69% ten opzicht van 40% in de controlegroep ($p=0.05$) (Armstrong et al., 1990).

5-jaars regionale controle

Terhaard (2005) laat zien dat 86% van de patiënten met positieve halsklieren, die na de ingreep bestraald werden, vijf jaar na de ingreep tumorvrij zijn in vergelijking tot 62% in de controlegroep ($p=0.03$).

Ziektevrije overleving

Armstrong (1990) vond voor patiënten met een T1-T2 stadiëring een 5-jaars overleving van 82% wanneer deze werden bestraald ten opzichte van 96% wanneer deze niet werden bestraald (statistisch niet significant (NS)), voor patiënten met T3-T4 was de ziektevrije overleving 52% respectievelijk 10% ($p=0.015$), voor de klier metastases was deze 49% ten opzichte van 19% ($p=NS$) en voor een hooggradige tumor 57% ten opzichte van 28% ($p=NS$).

Kwaliteit van leven en overall overleving

Geen van de geïncludeerde studies had deze uitkomstmaten onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten de 10-jaars lokale controle, 5-jaars locoregionale controle, 5-jaars regionale controle, ziektevrije overleving is zeer laag omdat het geen gerandomiseerde onderzoeken betreft (beperkingen in onderzoeksofzet) en de studies van beperkte omvang zijn (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten de 5-jaars lokale controle is zeer laag omdat het geen gerandomiseerde onderzoeken betreft (beperkingen in onderzoeksofzet), de studies van beperkte omvang zijn en de resultaten statistisch niet significant zijn (imprecisie).

Conclusie

Zeer laag GRADE	<i>10-jaars lokale controle</i> Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie de 10-jaars lokale controle verbetert bij patiënten met T3-T4 tumoren, krappe resectie, irradicale resectie, botinvasie en perineurale invasie. <i>Bronnen (Terhaard et al., 2005)</i>
Zeer laag GRADE	<i>5-jaars lokale controle</i> Er lijkt een trend te zijn dat postoperatieve radiotherapie de 5-jaars lokale controle verbetert bij patiënten met T3-T4 tumoren en hooggradige tumoren. <i>Bronnen (Armstrong et al., 1990)</i>
Zeer laag GRADE	<i>5-jaars locoregionale controle</i> Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie de 5-jaars locoregionale controle verbetert bij patiënten met kliermetastasen. <i>Bronnen (Armstrong et al., 1990)</i>
Zeer lage GRADE	<i>5-jaars regionale controle</i> Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie de 5-jaars regionale controle verbetert bij patiënten met positieve halsklieren. <i>Bronnen (Terhaard et al., 2005)</i>
Zeer lage Grade	<i>Ziektevrije overleving</i> Postoperatieve radiotherapie lijkt de vijf jaar-ziektevrije overleving te verhogen bij patiënten met T3-T4 tumoren. Er lijkt een trend te zijn dat postoperatieve radiotherapie de vijf jaar-ziektevrije overleving verbetert bij patiënten met kliermetastasen. Er lijkt een trend te zijn dat postoperatieve radiotherapie de vijf jaar-ziektevrije overleving verbetert bij patiënten met een hooggradige tumor. <i>Bronnen (Armstrong et al., 1990)</i>
--	<i>Kwaliteit van leven en overall overleving</i> Geen onderzoek heeft het effect van postoperatieve radiotherapie vergeleken met geen postoperatieve radiotherapie op kwaliteit van leven en overall overleving.

2. Onafhankelijke prognostische factoren

Samenvatting literatuur

Zeven retrospectieve studies onderzochten onafhankelijke prognostische factoren bij patiënten met speekselklier carcinoomen (submandibularis, parotis en mondholte) (Renchen et al., 1999; Kirkbride et al., 2001; Shen et al., 2012; Armstrong et al., 1990; Pohar et al., 2005; North et al., 1990; Chen et al., 2006). De follow-up periode varieerde van vier jaar (Pohar et al., 2011) tot een mediaan van 7,4 jaar (Kirkbride et al., 2001).

Lokaal recidief

Twee studies onderzochten voorspellers voor lokaal recidief na 5 jaar (Pohar et al., 2005; North et al., 1990). Postoperatieve radiotherapie (Pohar et al., 2005; North et al., 1990), toenemende leeftijd op het moment van diagnose (Pohar et al., 2005), aanwezigheid van positieve klieren (Pohar et al., 2005) en nervus facialis parese (North et al., 1990) werden als onafhankelijke prognostische factoren geïdentificeerd.

Locoregionaal recidief

Vier studies onderzochten voorspellers voor de uitkomstmaat locoregionaal recidief na 5 jaar (Renchen et al., 1999; Kirkbride et al., 2001; Shen et al., 2012; Armstrong et al., 1990). Postoperatieve radiotherapie (Renchen et al., 1999; Shen et al., 2012), toenemende grootte van de tumor (Renchen et al., 1999), toenemende T-stadiëring (Kirkbride et al., 2001; Shen et al., 2012; Armstrong et al., 1990), hogere leeftijd (Kirkbride et al., 2001) en NM-stadiëring (Armstrong et al., 1990) werden als onafhankelijke prognostische factoren gevonden. Chen et al. (2007) heeft voorspellers geïdentificeerd voor de uitkomstmaat locoregionaal recidief na 10 jaar en vond T3-T4 tumoren, hooggradige tumoren, lymfekliermetastases en positieve snijvlakken als prognostisch onafhankelijke factoren.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten lokaalrecidief en locoregionaal recidief na vijf jaar respectievelijk tien jaar is zeer laag. De vraag die de werkgroep feitelijk wenst te beantwoorden is wat de effectiviteit en complicaties zijn van postoperatieve radiotherapie. Dit is een interventievraag, waarbij gerandomiseerd onderzoek of observationeel vergelijkend onderzoek wenselijk is. Echter wordt nu een interventievraag beantwoord door middel van onderzoek op het domein van prognose (beperkingen in onderzoeksopzet). Tevens zijn de studies van beperkte omvang (imprecisie).

Conclusies

Ze er lage GRADE	<i>Lokaal recidief</i> Postoperatieve radiotherapie, hogere leeftijd, positieve klieren en nervus facialis parese lijken onafhankelijke prognostische voorspellers te zijn voor lokaal recidief. <i>Bronnen (Pohar et al., 2005; North et al., 1990)</i>
-------------------------------------	--

Zeer lage GRADE	<i>Locoregionaal recidief na tien jaar</i> T3-T4 speekselkliertumoren, hooggradige tumoren, positieve snijvlakken en lymfekliermetastasen lijken onafhankelijke prognostische factoren te zijn voor locoregionaal recidief na tien jaar. <i>Bronnen (Chen et al., 2006)</i>
Zeer lage GRADE	<i>Locoregionaal recidief na vijf jaar</i> Postoperatieve radiotherapie, toenemende TNM-stadiering, toenemende grootte van de tumor en hogere leeftijd lijken onafhankelijke prognostische factoren te zijn voor locoregionaal recidief na vijf jaar. <i>Bronnen (Renchen et al., 1999; Kirkbride et al., 2001; Shen et al., 2012; Armstrong et al., 1990)</i>

Overwegingen

In de literatuur worden geen gerandomiseerde studies gevonden naar postoperatieve radiotherapie voor maligne tumoren van de speekselklieren. Door de relatieve zeldzaamheid van speekselklier tumoren met ook wisselende locaties (vooral parotis, mondholte en submandibularis, maar ook veel kleine speekselklieren in de pharynx, lip) en wisselende histologie (24 subclassificaties, vaak onderverdeeld in laag en hoog maligne) valt ook niet te verwachten dat een gerandomiseerde studie mogelijk is. Vandaar dat de richtlijn gebaseerd is op de grote retrospectieve studies met een lange FU en een uitgebreide statistische analyse. De Nederlands NWHHT studie is hier een goed voorbeeld van. Bij analyse van deze studies komt enerzijds naar voren dat er geen indicatie voor postoperatieve radiotherapie is voor radicaal geopereerde, laaggradige, T1-T2 maligne tumoren van de speekselklier. Voor krappe en irradicaal geopereerde speekselklieren tumoren, T3-T4, perineurale groei en bij hoge graad wordt iha in de studies een positief effect op de lokale controle gezien van postoperatieve radiotherapie, de invloed op de algehele overleving levert wisselende resultaten op. In de Nederlandse studie leverde postoperatieve radiotherapie met betrekking tot de regionale controle winst op in geval van positieve klieren, ongeacht aantal en extranodale groei. Daar waar voor het plaveiselcelcarcinoom van de mucosa van hoofd-hals tumoren winst voor de regionale controle wordt gezien vanaf twee klieren zonder extranodale groei, dan wel vanaf één klier met extranodale groei, is dit bij maligne speekselkliertumoren niet uitgebreid bestudeerd. Vandaar de overweging om bij maligne speeksel kliertumoren vanaf twee of meer positieve klieren, onafhankelijk van extranodale groei, postoperatief regionaal te bestralen. Voor de veldkeuze en bestralingsdosis wordt verwezen naar de handboeken (Perez et al., Principles and practice of Radiation Oncology, 2013).

Aanbevelingen

Postoperatieve radiotherapie is geïndiceerd bij:

- krappe of irradicale resectie;
- T3, T4 tumoren;
- perineurale tumorgroei langs grote zenuwen (zenuwen met een naam);
- hooggradige tumoren;
- extranodale groei.

Overweeg postoperatieve radiotherapie bij:

- twee of meer positieve klieren zonder kapseldoorbraak.

Literatuur

- Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, et al. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 1990;116(3):290-3.
- Chen AM, Granchi PJ, Garcia J, et al. Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):982-7.
- Kirkbride P, Liu FF, O'Sullivan B, et al. Outcome of curative management of malignant tumours of the parotid gland. *J Otolaryngol* 2001;30(5):271-9.
- North CA, Lee DJ, Piantadosi S, et al. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1990;18(6):1319-26.
- Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, et al. Malignant parotid tumors: presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61(1):112-8.
- Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, et al. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer* 1999;80(8):1296-300.
- Shen C, Xu T, Huang C, et al. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. *Oral Oncol* 2012;48(5):445-9.
- Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61(1):103-11.

Bijlage 1 hoofdstuk 11.4

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1990- maart 2013 Engels	5 exp Salivary Gland Neoplasms/ or (("salivary gland*" or parotid or submandibular) adj3 (tumo?r* or carcinoma* or neoplasm* or malign*)).ti,ab. (15068) 6 (postoperative or postsurgery or adjuvant or adjunctive or ((after or post) adj2 surgery)).ti,ab. (466727) 7 (radiotherapy or radiat* or irradiat*).ti,ab. or radiotherapy.fs. or exp Radiotherapy/ (507865) 8 6 and 7 (41961) 11 5 and 8 (621) 12 limit 11 to (english language and yr="1990 -Current") (413) 13 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (121320) 14 12 and 13 (1) 17 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. or group*.tw.) not (animals/ not humans/) (2674122) 18 12 and 17 (92) 19 exp epidemiological study/ (1490143) 20 12 and 19 (194) 21 18 or 20 (227) 22 21 not 14 (226)	301
Embase (Elsevier)	'salivary gland tumor'/exp/mj OR ('salivary gland' NEAR/3 (tumor* OR carcinoma* OR neoplasm* OR malign*)):ab,ti OR ('salivary glands' NEAR/3 (tumour* OR carcinoma* OR neoplasm* OR malign*)):ab,ti OR ((parotid OR submandibular) NEAR/3 (tumor* OR carcinoma* OR neoplasm* OR malign*)):ab,ti AND (postoperative:ab,ti OR postsurgery:ab,ti OR ((after OR post) NEAR/2 (surgery OR operation)):ab,ti OR adjuvant:ab,ti AND (radiotherapy:ab,ti OR radiat*:ab,ti OR irradiat*:ab,ti OR radiotherapy:lnk) OR 'radiotherapy'/exp/mj) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [1990-2013]/py Zoekfilters SR (4) en RCT plus major clinical study/ (159) – 74 uniek	

Bijlage 2 hoofdstuk 11.4

Auteur en jaartal	Reden van exclusie	Inclusie
(2) Jeannon JP		Exclusie, onduidelijke selectiecriteria
(6) Andreoli MT		Exclusie, omdat geen gegevens radiotherapie en geen multivariate analyse
(14) Li Q, Zhang XR		Exclusie, omdat geen multivariate analyse
(18) Pantvaidya GH		Exclusie, andere PICO
(21) Shang J		Exclusie, onduidelijke methodologie (selectie factoren voor multivariate analyse onduidelijk)
(22) Shen C		Inclusie
(36) Mahmood U		Exclusie, omdat geen gegevens over radiotherapie
(39) Pohar S		Inclusie
(57) Liu G		Exclusie, andere PICO
(58) Mallik S		Exclusie, omdat het over dosering radiotherapie gaat
(61) Oplatek A		Exclusie, andere PICO
(71) Chen AM		Exclusie, andere PICO: gaat over bestralingstechniek (2009; schedelbasis)
(93) Iseli TA		Exclusie, omdat geen multivariate analyse.
(98) Ozawa H		Exclusie, andere PICO
(101) Carrillo JF		Exclusie, omdat andere PICO (onder andere preoperative radiotherapie)
(102) Chen AM		Inclusie (2007)
(109) Koul R		toch exclusie omdat onvoldoende data-presentatie
(132) Zbaren P		Exclusie, omdat geen multivariate analyse.
(148) Pohar S		Inclusie
(149) Terhaard CH		Exclusie zelfde onderzoekspopulatie
(156) Day TA	Narratieve review (PDF niet opgevraagd)	
(161) Kokemueller H		Exclusie, omdat andere PICO
(167) Terhaard CH		aanbeveling
(179) Vander Poorten VLM	Andere vraagstelling (PDF niet opgevraagd)	
(180) Zbaren P		Exclusie, omdat andere PICO
(190) Hocwald E		Exclusie, omdat andere PICO
(192) Kirkbride P		Inclusie
(219) Renahan AG		Inclusie
(252) Beckhardt RN		Exclusie, omdat onduidelijk welke factoren in multivariate analyse zijn meegenomen (postoperatieve RT in univariate analyse niet sign. → wschl. in multivariaat niet meegenomen.
(288) Spiro RH		Exclusie (te oud: orthovolt)
(291) Armstrong JG		Exclusie, onderdeel van andere artikel
(293) North CA		Toch exclusie vanwege onvoldoende datapresentatie

Bijlage 3 hoofdstuk 11.4

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Wat zijn indicaties voor postoperatieve radiotherapie voor patiënten met speekselklier carcinoemen?

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Terhaard 2005	Unclear	unclear	Unlikely	Unclear
Renchen, 1999	Unclear	unclear	Unlikely	unclear
Pohar 2005	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear
North, 1990	Unclear	unclear	Unlikely	unclear
Chen, 2007	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear
Kirkbride, 2001	Unclear	Likely	Unlikely	Unclear
Shen, 2012	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear
Armstrong, 1990	Unlikely	Likely	Unclear	unclear

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Wat zijn indicaties voor postoperatieve radiotherapie voor patiënten met speekselklier carcinoemen?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Postoperative radiation versus no postoperative radiation							
Terhaard 2005	Type of study: Retrospective cohort Setting: The Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group (NWHHT), in which head-and-neck groups of all University hospitals and the Netherlands Cancer Institute collaborate; Country: The Netherlands Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with malignant salivary gland tumors treated with surgery and/or radiotherapy in the period 1984-1995. <u>Notes:</u> Mean age (years): 59 (range, 8–100) <u>Tumor:</u> parotid gland (59%), submandibular gland (14%), oral cavity (23%), pharynx and larynx (5%) <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: 386 Control:112 <u>Important prognostic factors:</u>² See subgroup analysis Groups comparable at baseline? Unclear, because of many confounders	Surgery plus postoperative radiation Note: The median dose was 62 Gy. Median delay between surgery and radiotherapy was 6 weeks.	Surgery without postoperative radiation	<u>Length of follow-up:</u> Mean 76 months; maximum follow-up 105 months. <u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported	Local control at 10 years: Results presented according to independent prognostic factors For T4-T3: I: 84% C: 18% P < 0.001 For close resection: I:95% C:55% P=0.003 For incomplete resection: I:82% C:44% P < 0.001 For complete resection: I: 98% C: 90% P= NS With bone invasion I:86% C:54% P = 0.04 Perineural invasion I:88% C:60% p = 0.01	

						Regional control at 5 yr.: For pN+ neck: I: 86% C: 62% P = 0.03 For Po neck: I: 93% C: 89% P = NS (Disease free) survival: Not reported Overall survival: Not reported Quality of life (n. facialis): Not reported	
Armstrong, 1990	<u>Type of study:</u> Retrospective review <u>Settings:</u> Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre <u>Country:</u> United states <u>Source of funding:</u> Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Between 1966 and 1982 patients previously untreated, non-metastatic malignant tumors of major salivary gland, received treatment at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre. Patients matched controls treated from 1939 to 1965 <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <i>Patients characteristics:</i> Groups comparable at baseline? Are comparable, patient given combined therapy be matched with his or her	Surgery + postoperative radiation (N=46) Note: All patients were treated with external beam treatment were treated with megavoltage equipment, median dose of 5664cGy (range from 4000 to 7740 cGy).	Surgery without postoperative radiation (N=46)	<u>Length of Follow-up</u> Median follow-up 5.8 years (range 0.4 tot 14.3 years) for combined therapy and 10.5 years (range 1.4 tot 25.4 years) for control	Local control at 5 yr.: <i>Overall:</i> I: 73.4% C: 66.2% P = NS <i>For T1-T2:</i> I: 91% C: 79% P=NS <i>For T3-T4:</i> I: 51% C: 17% P=0.14 <i>High grade (histology):</i> I (21): 63% C (19): 44% P=NS Local- regional control at 5 yr.:	

		control.				<i>Overall:</i> I: 73.4% C: 52% P=NS <i>Nodal metastasis:</i> I:69.1% C:40.2% P=0.05 Determinate survival at 5 yr.: <i>Overall:</i> I: 68.9% C: 55% P=NS <i>For T1-T2:</i> I:81.9% C:95.8% P=NS <i>For T3-T4:</i> I: 52.2% C: 9.5% P=0.015 <i>High grade (histology):</i> I (21): 57% C (19): 28% P=NS <i>Nodal metastasis:</i> I:48.9% C:18.7% P=0.015 Distant metastasis: not reported Quality of life (n. facialis): Not reported	
--	--	----------	--	--	--	---	--

Identification of independent prognostic factors (multivariate analysis)							
Renehen, 1999	Type of study: Retrospective Cohort Settings: Christie hospital, Manchester Country: United Kingdom Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with parotid carcinoma treated between 1952 and 1992. <u>Exclusion criteria:</u> Patients considered incurable at diagnosis and treated palliatively <u>N Total at baseline:</u> I: N=66 C: N=37 <u>Important prognostic factors:</u> see subgroups analysis Stage: T1: 32/103 (31%) T2: 48/103 (47%) T3/4: 23/103 (22%) Grade: Low: 41/103 (40%) Intermediate: 23/103 (22%) High: 39/103 (38%) Groups comparable at baseline? Unclear	Not applicable	Not applicable	<u>Length of follow-up:</u> all survivors were followed for a minimum of 5 years (median 12, range 5–32)	Local/regional recurrence after 5 yr: - Increasing tumor size - Postoperative radiation (RR 0.24)	
Pohar 2005	Type of study: Retrospective cohort study Settings: Two institutes; KUMC and	<u>Inclusion criteria:</u> All patients (N=181) diagnosed with epithelial malignant parotid tumors between 1960 and 2000 at Kansas University Medical Center (KUMC) and	Not applicable	Not applicable	<u>Length of follow-up:</u> Median follow-up time: 5 years (range 0-38 yr.)	Local-failure free survival after 5yr: - Increasing age at diagnosis - Nodal involvement - Postoperative radiation (HR 0.58; p=0.052)	.

	SUNY upstate Country: United States Source of funding: Not reported	between 1970 and 2000 at the State University of New York Upstate Medical University (SUNY upstate) <u>Exclusion criteria:</u> Patients with missing vital information (N=14), those who not received treatment (N=3) and missing radiotherapy details (N=1). Groups comparable at baseline? Not clear due to many confounders					
North, 1990	Type of study: Retrospective cohort study Settings: Johns Hopkins Hospital Country: United States & United Kingdom Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Form 1975 to 1987 patients with carcinomas of the major salivary glands treated in Johns Hopkins Hospital <u>Exclusion criteria:</u> Patients with other malignancies (except skin cancer) within 5 years of their diagnosis of salivary gland neoplasm Groups comparable at baseline? Not clear due to many confounders	Not applicable	Not applicable	<u>Length of follow-up:</u> Not reported	Local recurrence at 5 yr: -Facial paresis - Postoperative radiotherapy (HR 0.14)	
Kirkbride, 2001	Type of study: Retrospective review	<u>Inclusion criteria:</u> All patients at Princess Margaret Hospital (PMH)	Not applicable	Not applicable	<u>Length of follow-up:</u> Median 7.4 years (range, 0-20 years)	Local regional control at 5 yr: - Increasing age - Increasing tumor stage	

	Settings: Princess Margaret Hospital Country: Canada Source of funding: Not reported	who registered between 1970 and 1986 with the diagnosis of a malignant parotid gland tumor, and their treatment plans and outcome were examined. <u>Exclusion criteria:</u> Recurrent disease at referral, never underwent a surgical resection, metastatic disease, age ≤ 16 <u>N group at baseline:</u> N=184 Groups comparable at baseline? Not clear due to many confounders				Postoperative radiation was no independent prognostic factor. Hazard ratio was not reported.	
Shen, 2012	<u>Type of study:</u> Retrospective review <u>Settings:</u> the Fudan University, Shanghai Cancer Center <u>Country:</u> China <u>Source of funding:</u> Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Between January 1996 and December 2007, a total of 133 consecutive and non-selected patients with ACC of head and neck were diagnosed and treated at the Fudan University, Shanghai Cancer Center. Without distant metastasis <u>Exclusion criteria:</u> Patients characteristics: T1: 25/101 (25%) T2: 35/101 (35%)	Not applicable	Not applicable	<u>Length of Follow-up</u> median follow-up of 65 months (range 8–156 months)	Loco regional control at 5 yr: - Increasing T stage - Postoperative radiation (HR 0.145)	

		T3: 18/101 (17%) T4: 23/101 (23%) Fifty-four patients had major salivary glands ACC, and the diseases of the remaining 47 patients were of minor salivary glands origin. Further characteristics look at table Groups comparable at baseline?					
Armstrong, 1990	<u>Type of study:</u> Retrospective review <u>Settings:</u> Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre <u>Country:</u> United states <u>Source of funding:</u> Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Between 1966 and 1982 patients previously untreated, non-metastatic malignant tumors of major salivary gland, received treatment at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre. Patients matched controls treated from 1939 to 1965 <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <i>Patients characteristics:</i> Groups comparable at baseline? Are comparable, patient given combined therapy be matched with his or her control.	Not applicable	Not applicable	<u>Length of Follow-up</u> Median follow-up 5.8 years (range 0.4 tot 14.3 years) for combined therapy and 10.5 years (range 1.4 tot 25.4 years) for control	At 5 yr. local regional control: - Increasing tumor Stage - Lymph-node metastases Postoperative radiation was no independent prognostic factor. Hazard ratio was not reported.	
Chen, 2006	<u>Type of study:</u> Retrospective review	<u>Inclusion criteria:</u> Form 1960 to 204 patients with primary carcinomas	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Median 6.1 years	Local-regional control at 10 yr.: - Lymph node metastasis (HR=4.8)	

	Settings: University of California, San Francisco (UCSF) Country: United States Source of funding: Not reported	of the major salivary glands underwent surgery without adjuvant radiotherapy at UCSF. <u>Exclusion criteria:</u> Distant metastases <u>N total at baseline:</u> Intervention: 207 Groups comparable at baseline? Not clear due to many confounders			(range, 0.5-18.7 years)	- High grade tumor (HR=4.2) - Positive surgical margins (HR=2.6) - T3-T4 disease (HR=2.0)	
--	--	---	--	--	-------------------------	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Hoofdstuk 12 Behandeling carcinoom neus en neusbijholte

Uitgangsvraag

12.1 Wat is de rol van endoscopische chirurgie bij patiënten met tumoren van neus of neusbijholte stadium 3 of 4?

12.1 Rol endoscopische chirurgie tumoren neus of neusbijholte stadium 3 of 4

Inleiding

Tumoren van de anterieure schedelbasis worden primair chirurgisch middels een (cranio-)faciale resectie behandeld met postoperatieve (chemo)radiotherapie. Vanwege de ligging in de anterieure schedelbasis is een radicale resectie meestal niet mogelijk. Gezien de ontwikkeling in de transnasale endoscopische chirurgie wordt in dit hoofdstuk onderzocht of bij grote tumoren (T3-4) een resectie uitgevoerd kan worden middels endoscopische benadering.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling:

Wat is het effect van endoscopische chirurgie (met of zonder radiotherapie) op de overleving, het locoregionaal recidief en postoperatieve complicaties in vergelijking tot conventionele (open) chirurgie (met of zonder radiotherapie of chemoradiatie) bij patiënten die voor primaire chirurgie in aanmerking komen met een grote tumor (T3-T4) in de neus- of neusbijholte?

Zoeken en selecteren van literatuur

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht naar literatuur over endoscopische chirurgie versus open chirurgie bij patiënten met een tumor van de neus of neusbijholte. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage van dit hoofdstuk. De literatuurzoekactie leverde 352 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel vergelijkend onderzoek of systematische review van vergelijkend onderzoek;
- patiënten met een tumor van de neus of neusbijholte stadium 3 of 4;
- vergelijking van endoscopische chirurgie met open chirurgie;
- de studie heeft als uitkomst 'overleving' gerapporteerd.

Studies bij patiënten met SNUC of SCCNET werden geëxcludeerd, omdat deze niet chirurgisch worden behandeld.

Twee retrospectief vergelijkende studies voldeden aan de selectiecriteria en werden opgenomen in de systematische literatuuranalyse (Arnold et al., 2012; Eloy et al., 2009). De evidencetabellen van de geselecteerde studies zijn te vinden in de bijlage van dit hoofdstuk. Alleen de data die relevant zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn in deze tabel opgenomen.

Samenvatting literatuur

De studie van Arnold et al. (2012) vergeleek retrospectief endoscopische resectie (N=8) met open chirurgie (N=32) bij patiënten met T3-T4 tumoren van neus of neusbijholte. De ziekte specifieke overleving na vijf jaar was 56% voor patiënten die endoscopische resectie ondergaan hadden en 53% voor patiënten die open chirurgie ondergaan hadden. Het verschil was niet statistisch significant (P=0,65).

De studie van Eloy et al., (2009) vergeleek retrospectief transnasale endoscopische resectie (N=5) met craniofaciale resectie (N=39) bij patiënten met T3-T4 tumoren van neus of neusbijholte. Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteitsratio tussen de groepen.

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat overleving is het niveau van de bewijskracht zeer laag, omdat de onderzoeken niet gerandomiseerd zijn en in de analyse niet gecorrigeerd is voor potentiële confounders, zoals type histologie, radiotherapie, chemotherapie of chemoradiatie (beperkingen in onderzoeksopzet). Tevens zijn de onderzoeksgroepen bijzonder klein (imprecisie) en is de uitkomstmaat overleving in één studie niet tumor specifiek berekend is (indirectheid).

Conclusies

Zeer laag	<i>Overleving (na vijf jaar)</i>
	Er lijkt geen verschil in overleving te zijn tussen patiënten met T3-T4 tumoren van neus of neusbijholte die endoscopische resectie hebben ondergaan en patiënten die open chirurgie hebben ondergaan.
	<i>Bronnen (Arnold et al., 2012; Eloy et al., 2009)</i>

-	<i>Locoregionaal recidief, postoperatieve complicaties</i>
	Er is in de literatuur geen vergelijkend onderzoek gevonden waarin is gekeken of er een verschil is in het optreden van locoregionale recidieven of postoperatieve wondcomplicaties tussen endoscopische en open chirurgie bij patiënten met T3-T4 tumoren van neus of neusbijholte.

Overwegingen

Nieuwe endoscopische technieken, zoals 3D navigatie en 3D videobeeld, maken het steeds beter mogelijk om een nauwkeurigere macroscopisch radicale endoscopische resectie uit te voeren. Endoscopische techniek geeft minder kans op morbiditeit, omdat bijvoorbeeld een craniotomie kan worden voorkomen.

Ondanks de lage bewijslast in de literatuur is het gezien de lagere morbiditeit wel een overweging om ook grotere tumoren (T3-4) van de anterieure schedelbasis middels endoscopische technieken te reseceren, indien technisch mogelijk.

Aanbevelingen

Algemeen

Verricht, indien technisch mogelijk, een endoscopische resectie bij T3-4 tumoren in de neusbijholte.

Informatievoorziening patiënten

Verwijs de patiënt zo nodig naar een centrum waar endoscopische behandeling beschikbaar is.

Literatuur

Arnold A, Ziglinas P, Ochs K, et al. Therapy options and long-term results of sinonasal malignancies. *Oral Oncol* 2012;48(10):1031-7.

Eloy JA, Vivero RJ, Hoang K, et al. Comparison of transnasal endoscopic and open craniofacial resection for malignant tumors of the anterior skull base. *Laryngoscope* 2009;119(5):834-40.

Bijlage 1 hoofdstuk 12

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000-juni 2013 Engels	12 exp nose neoplasms/ [paranasal sinus neoplasms/ en maxillary sinus neoplasms/ zijn onderliggende termen en worden in de search meegenomen] (14117) 13 ((nose or nasal or transnasal or sinonasal or "paranasal sinus*" or "maxillary sinus*") and (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumor* or malignanc* or adenocarcinoma* or sarcoma* or melanoma* or neuroblastoma* or chondrosarcoma*)).ti. (4075) 14 12 or 13 (14880) 15 11 and 14 (10) 16 endoscopy/ or laryngoscopy/ or exp video-assisted surgery/ (53528) 17 Natural Orifice Endoscopic Surgery/ [valt onder endoscopy - term sinds 2011] (621) 18 endoscop*.ti,ab. (134105) 19 16 or 17 or 18 (160567) 20 14 and 19 (1243) 21 surgery.fs. (1522719) 22 surgical procedures, operative/ or otorhinolaryngologic surgical procedures/ or nasal surgical procedures/ (51939) 23 surgery.fs. or (surgery or surgical or operation*).ti,ab. (2233106) 24 21 or 22 or 23 (2252346) 25 20 and 24 (1054) 26 limit 25 to (english language and yr="2000 -Current") (672) 27 15 and 25 (9) 28 15 not 27 (1) 29 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (136078) 30 26 and 29 (14) 31 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1323955) 32 26 and 31 (9) 33 32 not 30 (8) 34 30 or 33 (22) 35 exp epidemiological studies/ (1580597) 36 26 and 35 (246) 37 32 or 36 (248)	301
Embase (Elsevier)	'nose cancer'/exp OR 'paranasal sinus cancer'/exp OR (nose:ti OR nasal:ti OR transnasal:ti OR sinonasal:ti OR (paranasal NEAR/1 sinus*):ti OR (maxillary NEAR/1 sinus*):ti AND (cancer*:ti OR neoplasm*:ti OR carcinom*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR malignanc*:ti OR adenocarcinoma*:ti OR sarcoma*:ti OR melanoma*:ti OR neuroblastoma*:ti OR chondrosarcoma*:ti)) AND 'endoscopic surgery'/exp/mj OR ('endoscopic sinus surgery'/exp AND (cancer*:ti OR neoplasm*:ti OR carcinom*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR malignanc*:ti OR adenocarcinoma*:ti OR sarcoma*:ti OR melanoma*:ti OR neuroblastoma*:ti OR chondrosarcoma*:ti)) OR ('nose cancer'/exp OR 'paranasal sinus cancer'/exp OR (nose:ti OR nasal:ti OR transnasal:ti OR sinonasal:ti OR (paranasal NEAR/1 sinus*):ti OR (maxillary NEAR/1 sinus*):ti AND (cancer*:ti OR neoplasm*:ti OR carcinom*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR malignanc*:ti OR adenocarcinoma*:ti OR sarcoma*:ti OR melanoma*:ti OR neuroblastoma*:ti OR chondrosarcoma*:ti)) AND endoscop*:ab,ti AND (surgery:ti OR surgical:ti OR operation*:ti OR 'cytoreductive surgery'/exp)) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2000-2013]/py,186 SR, RCT en exp clinical study > 186 referenties > 100 uniek	
Searches kostenperspectief		

Medline (OVID)	38 exp "costs and cost analysis"/ (176014) 39 economics/ (26733) 40 exp economics, hospital/ (18906) 41 exp economics, medical/ (13365) 42 exp economics, nursing/ (3872) 43 exp economics, pharmaceutical/ (2527) 44 exp "fees and charges"/ (26444) 45 exp budgets/ (11816) 46 ec.fs. (324270) 47 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (480537) 48 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1258) 49 (expenditure not energy).ti,ab. (9797) 50 or/38-49 (741397) 51 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4439) 52 50 not 51 (736958) 53 37 and 52 (4)	4
-------------------	---	---

Bijlage 2 hoofdstuk 12

Geselecteerd op volledige tekst	Inclusie / exclusie	Reden van exclusie
Eloy, 2009	Inclusie	Betreft geen gerandomiseerd onderzoek, maar retrospectieve vergelijkende analyse. Beantwoord verder wel de vraagstelling.
Devaiah, 2009	Exclusie	Andere vergelijking: chirurgische ingrepen versus nonchirurgische ingrepen.
Higgins, 2011	Exclusie	Systematische review van niet-vergelijkende studies (15 case series).
Eviatar, 2004	Exclusie	Geen vergelijkend onderzoek
Monteiro, 2011	Exclusie	Geen vergelijkend onderzoek
Vergez, 2012	Twijfel	Betreft geen gerandomiseerd onderzoek, maar retrospectieve vergelijkende analyse. Geeft alleen overall survival rate en niet specifiek voor T3-T4 tumoren.
Arnold, 2012	Inclusie	Betreft geen gerandomiseerd onderzoek, maar retrospectieve vergelijkende analyse. Beantwoord verder wel de vraagstelling.

Bijlage 3 hoofdstuk 12

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: What is the role of endoscopic surgery in patients with nasal malignancies stage III or IV?

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Arnold 2012	Unclear how decision for treatment was made Note: patients with a histologically confirmed diagnosis of sinonasal malignancies were included.	Unlikely Loss to follow-up: 12/123 (9.8%). Two patients died of disease before treatment. Other reasons not stated. Length of follow-up up to 16 years (6-192 months).	Unlikely Outcome is disease-specific 5-year survival rate ('objective' outcome measure).	Likely No multivariate statistical analysis was performed to adjust for confounding factors.
Eloy 2009	Unclear how decision for treatment was made	Unclear Loss to follow-up not stated. Length of follow-up up to 10 years (1-120 months).	Unclear % and time interval of survival not reported for subgroup T3-T4 tumors (only that there is no statistically significant differences in mortality between endoscopic and open surgery in patients with T3-T4 tumors).	Likely No multivariate statistical analysis was performed to adjust for confounding factors.

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Research question: What is the role of endoscopic surgery in patients with nasal malignancies stage III or IV?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Arnold, 2012	Type of study: Retrospective analysis Setting: University hospital Country: Switzerland Source of funding: None	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with a histologically confirmed diagnosis of sinonasal malignancies (SNMs) in a tertiary referral centre between 1992 and 2008 were included. <u>Exclusion criteria:</u> Not stated <u>N total at baseline: 40 T3-T4:</u> Intervention: 8 Control: 32 <u>Important prognostic factors²:</u> Mean age (range) of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Note: overall: 63 (28-92) years Sex of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Note: overall: 79 M / 44 F Tumor histology of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Postoperative radiotherapy of patients with stage T3-T4: I: 75% (8/12) C: 66% (29/44) Postoperative chemotherapy of patients with stage T3-T4:	Endoscopic resection: 8 patients with T3-T4	Open surgery: 32 patients with T3-T4	<u>Length of follow-up:</u> Mean follow-up after operation (N=111): 36.3 (6-192) months; not reported for patients with T3-T4 separately. <u>Loss-to-follow-up:</u> N= 12/123 (9.8%) Reasons: two patients died of disease before treatment. Other reasons not stated.	Recurrence-free survival of patients with stage T3-T4 SNMs: I: not reported C: not reported 5-years Disease-specific survival rate of patients with stage T3-T4 SNMs: Endoscopic: 56% Open: 53% P=0.65 Postoperative complications of patients with T3-T4 SNMs: I: not reported C: not reported	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
		I: not reported C: not reported Postoperative chemoradiation of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported <u>Groups comparable at baseline?</u> Unclear.					
Eloy, 2009	Type of study: Retrospective analysis Setting: University hospital Country: USA Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Patients undergoing resection of malignant anterior skull base (ASB) tumors between September 1997 and December 2006 at the University of Miami/Jackson Memorial Medical Center. All patients included in this study underwent TER or CFR for curative intent. <u>Exclusion criteria:</u> Patients with tumors deemed unresectable, who underwent palliative resection or debulking procedure, were excluded from this analysis. Skull base resections not including resection of the cribriform plate were also excluded. <u>N total at baseline:</u> 44 T3-T4: Intervention: 5 Control: 39 <u>Important prognostic factors</u>²: Mean age (range) of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Sex of patients with stage T3-T4: I: not reported	Transnasal endoscopic resection (TER): 5 patients with T3-T4	Craniofacial resection (CFR): 39 patients with T3-T4	<u>Length of follow-up:</u> Mean follow-up after operation TER: 31.7 (1-120) months CFR: 27.7 (3-95) months <u>Loss-to-follow-up:</u> Not stated <u>Incomplete outcome data:</u> Not stated	Recurrence-free survival of patients with stage T3-T4 SNMs: I: not reported C: not reported Mortality rate of patients with T3 SNMs: No difference in mortality between TER and CFR (p=0.231). Mortality rate of patients with T4 SNMs: No difference in mortality between TER and CFR (p=1.000). Postoperative complications of	% and time interval of survival not reported (e.g. 5-year survival rate 50%).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
		C: not reported Stage (I vs. C): TNM III: 17% (3) vs. 21% (10) TNM IV: 11% (2) vs. 60% (69) Tumor histology of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Postoperative radiotherapy of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Postoperative chemotherapy of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported Postoperative chemoradiation of patients with stage T3-T4: I: not reported C: not reported <u>Groups comparable at baseline?</u> Unclear				patients with T3-T4 SNMs: I: not reported C: not reported	

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Hoofdstuk 13 Radiotherapie

Uitgangsvraag

13.1 Welke radiotherapie techniek moet als standaard worden beschouwd bij bestraling van hoofd-halstumoren?

13.1 Standaard radiotherapie techniek bestraling hoofd-halstumoren?

Inleiding

Voorafgaand aan een bestraling van een hoofd-hals tumor wordt op een CT-scan het doelvolumen (primaire tumor, tumor positieve lymfeklieren en de regio's met een verhoogd risico op microscopische ziekte) ingetekend, naast de gezonde weefsels, die zoveel mogelijk gespaard dienen te worden. Voor 2000 werd voor een bestralingstechniek gekozen met eenvoudige twee zijwaartse velden en een voorveld (conventionele techniek), later via meerdere velden geconformeerd aan de doelvolumina (3D-conformatie therapie). Na 2000 kwam een geheel nieuwe techniek ter beschikking: intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT), waarbij vanuit vijf tot zeven bundels per bundelrichting meerdere malen de vorm van het bestralingsveld (segmenten) wordt aangepast. Met behulp van een computerprogramma wordt het meeste optimale aantal en de vorm van de segmenten bepaald om het doelvolumen zo goed mogelijk te bestralen en de normale weefsels te sparen. De motivatie om IMRT klinisch te introduceren was in de eerste plaats om de dosis in de speekselklieren (parotiden) te verlagen met als doel xerostomie op lange termijn te voorkomen. De vraag die in dit hoofdstuk moet worden beantwoord is of IMRT superieur is ten opzichte van conventionele radiotherapie technieken, zoals 3D-conformatie radiotherapie (3D-CRT) in termen van xerostomie.

In dit hoofdstuk zal niet worden ingegaan op het mogelijke voordeel van de behandeling met protonen, omdat deze techniek momenteel in Nederland niet beschikbaar is.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende vraagstelling:

Wat is het effect van bestraling door middel van IMRT op primair xerostomie, dysfagie, gehoorschade en secundair op lokale controle, locoregionale controle, regionale controle en overleving in vergelijking met conventionele radiotherapie/3D-conformatietherapie bij patiënten met een hoofd-halstumor die in aanmerking komen voor in opzet curatieve dubbelzijdige bestraling van de hals?

In de databases Medline (OVID) en Embase is gezocht naar IMRT bij patiënten met een hoofd-halstumor die in aanmerking komen voor in opzet curatieve dubbelzijdige bestraling. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage van dit hoofdstuk. De literatuurzoekactie leverde 225 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- vergelijkend onderzoek (RCT), systematische review van vergelijkend onderzoek (RCT), vergelijking van IMRT versus conventionele radiotherapie of vergelijking IMRT versus 3D-conformatietherapie, vanaf 1998 en met minimaal één van de volgende

uitkomstmaten: Xerostomie, dysfagie, gehoorschade, lokale controle, locoregionale controle, regionale controle of overleving.

Uit de 225 referenties werden op basis van titel en abstract 42 artikelen geselecteerd, waarvan drie systematic reviews (O'Sullivan et al., 2012; De Neve et al., 2012; Tribius et al., 2011). Na het raadplegen van de volledige teksten werd één review geselecteerd (O'Sullivan et al., 2012). De reden voor het niet opnemen van de twee andere reviews kunt u in de bijlage vinden. Vervolgens werden studies, die na de searchdatum van O'Sullivan werden gepubliceerd, geselecteerd. Drie RCT's voldeden aan de selectiecriteria (Gupta et al., 2012; Pang et al., 2011; Nutting et al., 2011). De zoekverantwoordingen en de evidence tabellen van de geselecteerde studies zijn te vinden in de bijlagen van dit hoofdstuk. Alleen de data die relevant zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn in de evidence tabellen opgenomen.

O'Sullivan includeerde drie RCT's. Na raadpleging van de volledige teksten bleek alleen het abstract beschikbaar te zijn voor twee RCT's waardoor alleen het RCT van Kam (2007) is meegenomen in de literatuuranalyse.

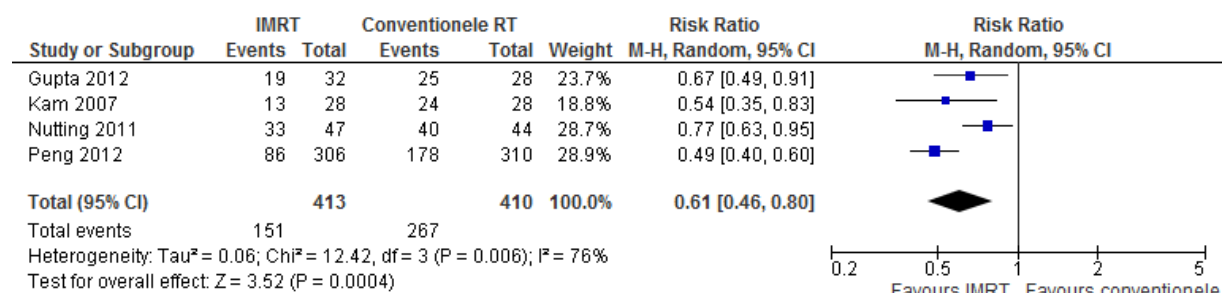
In totaal zijn vier RCT's geselecteerd.

Samenvatting literatuur

In totaal vergeleken vier RCT's IMRT (N totaal = 413) met 2D/3D radiotherapie (Kam et al., 2007; Peng et al., 2011; Nutting et al., 2011; Gupta et al., 2012 N=417) bij patiënten met hoofd-halstumoren. De follow-up is minimaal één jaar.

Acute xerostomie

Vier studies hebben gekeken naar de uitkomstmaat acute xerostomie graad 2 of erger. Xerostomie wordt gedefinieerd als een droge mond die het gevolg is van verminderde speekselproductie na (chemo)radiotherapie. De follow-up varieerde van gedurende de behandelperiode (Peng et al., 2011) tot acht weken na de behandeling met radiotherapie (Nutting et al., 2011). De mate van xerostomie is objectief en subjectief gemeten (Nutting en Kam), met behulp van subjectieve vragenlijsten ingevuld door de patiënt (Gupta) en een van subjectieve vragenlijsten ingevuld door de arts (Peng). De subjectieve vragenlijsten maakten onderscheid tussen geen of lichte xerostomie klachten (graad 0 tot 1) en meer ernstige vorm (graad 2 tot 4). Voor de objectieve metingen werd gebruikt gemaakt van het verschil in afname van de speekselvloed van de oorspeekselklieren voor en na de bestraling. Het gepoolde effect (N=823) laat zien dat bij de behandeling met IMRT, acute xerostomie met 40% minder voorkomt dan bij conventionele radiotherapie (zie grafiek hieronder).

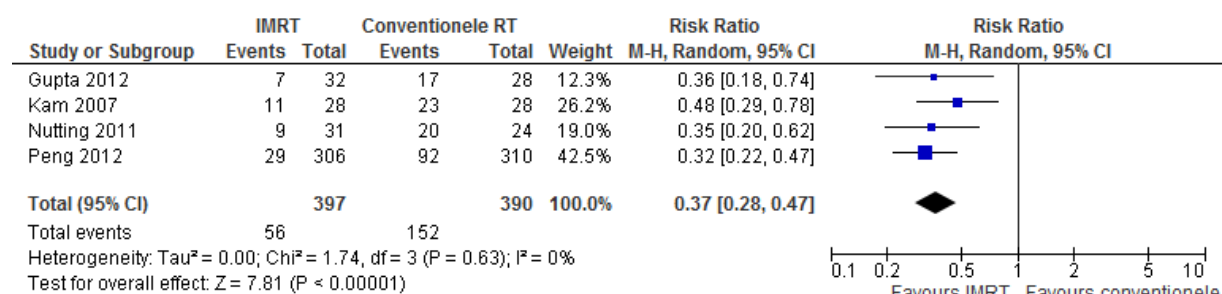


Xerostomie op lange termijn

De follow-up varieerde tussen zes maanden (Peng et al., 2011) en twee jaar (Nutting et al., 2011; Gupta et al., 2012). Het gepoolde effect (N=787) laat zien dat IMRT de complicatie xerostomie met 2/3 reduceert in vergelijking met conventionele therapie (zie grafiek hieronder). Hoe dit is gemeten zie acute xerostomie.

In de twee studies die xerostomie objectief hebben gemeten leidde IMRT tot een significante en blijvend lagere afname van de gemeten speekselvloed ten opzichte van conventionele radiotherapie (Nutting et al., 2011; Kam et al., 2007).

Bij analyse van de subjectieve resultaten rapporteerden artsen een significante lagere kans op xerostomie met IMRT (Peng et al., 2012). Patiënten scoorden beter na IMRT bij de studies van Nutting (2011), Gupta (2012) en Kam (2007).



Acute Dysfagie

De uitkomstmaat acute dysfagie graad 2 of hoger is in twee studies onderzocht (Gupta et al., 2012; Nutting et al., 2011). Nutting (2011) vond dat 85% (40/47) van de patiënten bestraald met IMRT acute dysfagie graad 2 of hoger had in vergelijking tot 98% (43/44) van de patiënten in de controle groep, statistisch niet significant. Gupta (2012) heeft geen statistisch significant verschil in acute dysfagie gevonden tussen patiënten bestraald met IMRT (59%) en conventionele radiotherapie (71%).

Dysfagie op lange termijn

In de studie van Nutting (2011) werd een jaar na behandeling geen verschil gevonden in dysfagie graad 2 of hoger tussen de patiëntengroep bestraald met IMRT en patiënten bestraald met de conventionele techniek.

Gehoorgeverlies op lange termijn

Peng (2011) heeft de uitkomstmaat gehoorgeverlies onderzocht en vond na zes maanden bij 25.8% van de patiënten bestraald met IMRT gehoorschade (87/306). Dit is significant

verschillend ($p < 0.001$) met de controle groep waarvan 84,5% van de patiënten gehoorschade heeft (262/310).

Lokale controle

Twee studies onderzochten deze uitkomstmaat (Kam et al., 2007; Peng et al., 2011). Kam (2007) vond na één jaar geen significant verschil in lokale controle, respectievelijk 96% (27/28) vs. 96% (27/28). Peng (2011) vond na vijf jaar een actuarieel verschil van 5,8% ($p = 0.046$) in lokale controle; 90.5% voor IMRT vs. 84.7% voor 2D-CRT.

Locoregionale controle

In twee studies werd gekeken naar locoregionale controle (Gupta et al., 2012; Nutting et al., 2011). In de studie van Gupta (2012) was de 3-jaars locoregionale controle 80.5% in de IMRT ($n = 32$) groep en 88.2% in de controlegroep ($n = 28$) ($p = 0.45$). Nutting (2011) vond een 2-jaars locoregionale controle van respectievelijk 78% en 80% voor IMRT-en 3D-CRT ($p = 0.34$).

Regionale controle

Peng (2011) vond na vijf jaar een significant verschil van 7.7% ($p = 0.049$) in regionale controle: 91.7% met IMRT (281/306) vs. 84% in de controle groep (261/310).

Overleving

Twee studies onderzochten deze uitkomstmaat (Peng et al., 2011; Nutting et al., 2011). In de studie van Peng (2011) was de 5-jaarsoverleving 79.6% na behandeling met IMRT, in de controlegroep was deze 67.1% vijf jaar na de behandeling (208/310) ($p = 0.001$). Nutting (2011) vond na twee jaar geen significant verschil in overleving, respectievelijk 78% vs. 76%.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor acute xerostomie is matig omdat er sprake is van ernstige heterogeniteit ($I^2 = 76\%$). De heterogeniteit kan mogelijk worden verklaard doordat xerostomie op verschillende manieren is gemeten.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat xerostomie op lange termijn is hoog. Vier RCT's van goede kwaliteit hebben dit onderzocht.

De bewijskracht voor acute dysfagie is laag, omdat de studiepopulaties van geringe omvang waren (imprecisie).

De bewijskracht voor locoregionale controle is laag, omdat de studiepopulaties van geringe omvang waren (imprecisie).

De bewijskracht voor dysfagie op lange termijn en gehoorschade is laag, omdat maar één studie van geringe omvang deze uitkomstmaat heeft onderzocht (imprecisie).

De bewijskracht voor regionale controle is laag, omdat maar één studie van geringe omvang deze uitkomstmaat heeft onderzocht (imprecisie).

De bewijskracht voor lokale controle is laag, omdat maar twee RCT's van beperkte omvang deze uitkomstmaat hebben onderzocht (imprecisie). Tevens zijn de onderzoeksresultaten van de twee studies niet homogeen ($\chi^2=46\%$). Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil in follow-up duur. De werkgroep heeft het niveau van de bewijskracht echter om die reden niet nog verder verlaagd (statistische heterogeniteit).

De bewijskracht voor overleving is matig, omdat maar twee RCT's van beperkte omvang deze uitkomstmaat hebben onderzocht (imprecisie). Tevens zijn de onderzoeksresultaten van de twee RCT's tegenstrijdig. Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil in follow-up duur. De werkgroep heeft het niveau van de bewijskracht echter om die reden niet nog verder verlaagd (statistische heterogeniteit).

Conclusie

Matig GRADE	<i>Acute Xerostomie</i> IMRT lijkt tijdens de bestraling minder xerostomie klachten te geven in vergelijking tot conventionele radiotherapie. <i>Bronnen (Kam et al., 2007; Gupta et al., 2012; Peng et al., 2011; Nutting et al., 2011)</i>
Hoog GRADE	<i>Xerostomie op lange termijn</i> IMRT geeft op lange termijn minder xerostomie in vergelijking tot conventionele radiotherapie. <i>Bronnen (Kam et al., 2007; Gupta et al., 2012; Peng et al., 2011; Nutting et al., 2011)</i>
Laag Grade	<i>Acute dysfagie</i> Er zijn geen aanwijzingen dat IMRT minder acute dysfagieklachten tot gevolg heeft ten opzichte van conventionele radiotherapie. <i>Bronnen (Gupta et al., 2012; Nutting et al., 2011)</i>
Laag Grade	<i>Dysfagie op lange termijn</i> Er lijkt op lange termijn geen verschil te zijn tussen het aantal patiënten met dysfagie klachten tussen bestraling door middel van IMRT of conventionele radiotherapie. <i>Bronnen (Nutting et al, 2011)</i>

Laag Grade	<i>Gehoorschade</i> IMRT lijkt bij bestraling voor het nasofarynxcarcinoom op lange termijn minder gehoorschade te geven in vergelijking tot conventionele radiotherapie. <i>Bronnen (Peng et al., 2011)</i>
Laag Grade	<i>Lokale controle</i> Er zijn aanwijzingen dat behandeling met IMRT bij bestraling voor het nasofarynxcarcinoom een gunstig effect heeft op de lokale controle na 5 jaar. <i>Bronnen (Kam et al., 2007; Peng et al., 2011)</i>
Laag Grade	<i>Locoregionale controle</i> Er zijn aanwijzingen dat er op lange termijn geen verschil is in locoregionale controle tussen IMRT en conventionele radiotherapie. <i>Bronnen (Gupta et al., 2012; Nutting et al., 2011)</i>
Laag Grade	<i>Regionale controle</i> IMRT lijkt bij het nasofarynxcarcinoom een gunstig effect te hebben op de regionale controle na vijf jaar. <i>Bronnen (Peng et al., 2011)</i>
Matig Grade	<i>Overleving</i> Er zijn aanwijzingen dat IMRT de 5-jaars overleving verbetert. <i>Bronnen (Peng et al., 2011; Nutting et al., 2011)</i>

Overwegingen

De waarde van IMRT ter vermindering van de kans op xerostomie is aangetoond in vier gerandomiseerde studies, waarvan twee met betrekking tot het nasofarynxcarcinoom. In deze studies werd de focus gelegd op sparen van de parotiden. In cohort studies of studies met historische controles is eveneens de winst aan van IMRT met betrekking tot sparen van parotiden, subjectief dan wel objectief gemeten. Deze studies toonden tevens aan dat het sparen van een submandibulaire speekselklier en, indien mogelijk, speekselklieren van de mondholte van belang is om de klachten van een droge mond na (chemo) radiotherapie te verminderen.

In planningsstudies is aangetoond dat met een aangepaste IMRT techniek het sparen van de slikspieren, van belang voor het risico op slikklachten tijdens en na de (chemo)radiotherapie, beter mogelijk is dan met conventionele technieken, zonder dat dit ten koste gaat van het sparen van de grote speekselklieren. In een recente case-control studie (Pauloski et al., 2014) werd met objectieve slikmetingen aangetoond dat IMRT op lange termijn superieur is aan conventionele radiotherapie. Voor het verminderen van de dosis in de cochlea, met name van belang bij bestraling van het nasopharynxcarcinoom, neus- bijholte- en parotis tumoren, is IMRT superieur aan conventionele radiotherapie.

Aanbevelingen

Behandel tumoren in het hoofd-halsgebied met een indicatie voor (chemo)radiotherapie bij voorkeur met IMRT.

Kennishiaat

Gerandomiseerde studies die het mogelijke voordeel in locoregionale controle/overleving met IMRT ten opzichte van conventionele radiotherapie aantonen. Gezien het gunstiger bijwerkingen profiel van IMRT valt het niet te verwachten dat in de toekomst deze gerandomiseerde studies zullen worden opgezet.

Literatuur

- Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiotherapy & Oncology* 2012;104(3):343-8.
- Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J ClinOncol* 2007;25(31):4873-9.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2011;12(2):127-36.
- Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, et al. Comparison of swallowing function after IMRT and conventional radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*, 2014, jun 7.
- Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy & Oncology* 2012;104(3):286-93.

Bijlage 1 hoofdstuk 13

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1998- augustus 2013 Engels	1 exp "Head and Neck Neoplasms"/ (238048) 2 exp OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS/ (70450) 3 ((head adj7 cancer*) or (neck adj7 cancer*) or (oropharynx* adj7 cancer*) or (pharynx* adj7 cancer*) or (larynx* adj7 cancer*) or (throat adj7 cancer*) or (neck adj7 dissect*)).ti,ab. (36328) 4 (hnscc or (head adj7 carcinoma*) or (neck adj7 carcinoma*) or (oropharynx* adj7 carcinoma*) or (pharynx* adj7 carcinoma*) or (larynx* adj7 carcinoma*) or (throat adj7 carcinoma*)).ti,ab. (25322) 5 ((head adj7 tumor*) or (head adj7 tumour*) or (neck adj7 tumor*) or (neck adj7 tumour*) or (oropharynx* adj7 tumor*) or (oropharynx* adj7 tumour*) or (pharynx* adj7 tumor*) or (pharynx* adj7 tumour*) or (larynx* adj7 tumor*) or (larynx* adj7 tumour*) or (throat adj7 tumor*) or (throat adj7 tumour*)).ti,ab. (18079) 6 (hnscc or scchn).ti,ab. (5370) 7 (head adj7 (neck adj7 surg*)).ti,ab. (6918) 8 or/1-7 (262991) 9 Radiotherapy, Intensity-Modulated/ [vanaf 2006, daarvoor is het conformal radiotherapy] (4054) 10 (Intensity-Modulated radiotherap* or IMRT* or "Intensity-Modulated proton therap*" or IMPT*).ti,ab. ti,ab. (5888) 11 9 or 10 (6978) 12 8 and 11 (1958) 13 limit 12 to (english language and yr="1998 -Current") (1822) 14 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209157) 15 13 and 14 (31) 21 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab.) not (animals/ not humans/) (823894) 22 13 and 21 (145) 39 22 not 15 (138) 40 15 and 37 (5) 41 15 not 40 (28) – SR – 24 uniek 43 38 or 40 (12) – kosten – 11 uniek 44 39 not 43 (131) – RCT – 117 uniek	225
Embase (Elsevier)	'head and neck tumor'/exp/mj OR (head NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (pharynx* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (larynx* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (throat NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 dissect*):ab,ti OR (head NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (neck NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (pharynx* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (larynx* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (throat NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (pharynx* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (pharynx* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (larynx* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (larynx* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumour*):ab,ti OR hnscc:ab,ti OR scchn:ab,ti AND ('intensity modulated radiation therapy'/exp/mj OR imrt:ab,ti OR 'intensity-modulated radiation therapy':ab,ti OR 'intensity-modulated radiotherapy':ab,ti OR 'intensity modulated photon radiotherapy':ab,ti) AND [embase]/lim AND [1998-2014]/py NOT ('conference abstract':it AND [1998-2014]/py) filter SR (34) ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR crossover procedure'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp) NOT conference	

	abstract':it (116)	
Cochrane (Wiley)	#1 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Intensity-Modulated] explode all trees #2 Intensity-Modulated radiotherap* or IMRT* #3 #1 or #2 #4 (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumor* or tumour* or malignanc*):ti,ab #5 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees #6 oropharyn* or pharyn* or laryn* or throat #7 #5 or #6 #8 #4 and #5 #9 hnscc or scchn #10 #8 or #9 #11 #3 and #10 from 1998 to 2013 #12 (Intensity-Modulated radiotherap* or IMRT*) ;ti #13 #11 and #12 55 referenties, SR (9) – ruis – 2 DARE (1 uniek), 41 trials (17 uniek), 4 EE (2 uniek)	
Searches kostenperspectief		
Medline (OVID)	23 exp "costs and cost analysis"/ (181066) 24 economics/ (27033) 25 exp economics, hospital/ (19261) 26 exp economics, medical/ (13472) 27 exp economics, nursing/ (3878) 28 exp economics, pharmaceutical/ (2584) 29 exp "fees and charges"/ (26917) 30 exp budgets/ (11946) 31 ec.fs. (333041) 32 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (501123) 33 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1325) 34 (expenditure not energy).ti,ab. (10259) 35 or/23-34 (767230) 36 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4628) 37 35 not 36 (762602) 38 22 and 37 (7)	4
Embase (Elsevier)	('health care cost'/exp/mj OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti) (3) -) uniek	

Bijlage 2 hoofdstuk 13

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Agarwal, 2012	Exclusie; alleen abstract beschikbaar
Al-Mamgani, 2013	Dubbel
Al-Mamgani, 2013	Exclusie; Er zijn RCT's aanwezig die dezelfde uitkomstmaten hebben onderzocht
Amirul, 2008	Niet de juiste uitkomsten
Bai, 2013	Niet vergelijkend
Beasley, 2012	Andere vraagstelling
Bensadoun, 2010	Andere vraagstelling
Braam, 2006	Andere vraagstelling
Brosky, 2007	Niet beschikbaar
De Neve, 2012	Beantwoord wel onze vraag en juiste uitkomsten maar is breder dan o'sullivan die heeft dus voorkeur gekregen.
Dijkema, 2012	Andere vraagstelling
Eisbruch, 2004	Niet de juiste uitkomstmaat
Givens, 2009	Andere vraagstelling
Guha, 2012	Zelfde als Gupta
Gulliford, 2012	Niet beschikbaar
Hess, 2012	Niet beschikbaar
Li, 2011	In het Aziatisch
Lin, 2003	Niet vergelijkend
Lu, 2008	Niet systematisch uitgevoerd
Madani, 2008	Andere onderzoeksgroep en vraagstelling
Nguyen, 2011	Niet de juiste vergelijking waar wij in zijn geïnteresseerd
O'Sullivan, 2012	Individuele studies bekeken
Ove, 2012	Andere vraagstelling
Paleri, 2013.	Andere vraagstelling
Parvathaneni, 2012	Niet systematisch, maakt andere vergelijking
Patel, 2012	Niet beschikbaar
Peterson, 2010	Andere vraagstelling
Pow, 2006.	Geeft geen antwoord op de vraagstelling
Rathod, 2013	Zelfde als Gupta
Robar, 2007	Andere vraagstelling
Roe, 2011	Andere vraagstelling
Roe, 2010	Andere vraagstelling
Roe, 2011	Dubbel
RTOG, 2007	Niet beschikbaar
Tham, 2010	Niet beschikbaar
Tribius, 2011	Kwalitatief de minste review
Wang, 2012	Dubbel
Wang, 2012	Andere vraagstelling
Wei, 2011	Tekst in het Aziatisch

Bijlage 3 hoofdstuk 13

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Welke radiotherapie techniek moet als standaard worden beschouwd bij bestraling van hoofd-halstumoren?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Kam, 2007	Type of study: RCT Setting: From the State Key Laboratory in Oncology in South China, Sir Y.K. Pao Centre for Cancer, Department of Clinical Oncology, Hong Kong Cancer Institute, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. Country: China Source of funding: Supported by grant from Research Grants Council,	<u>Inclusion criteria:</u> Patients eligible for accrual had histologically proven NPC (WHO type II/III) with either T1, T2a or unilateral T2b disease (unilateral parapharyngeal extension), and N0 or N1 nodal status. Between november 2001 and december 2003. <u>Exclusion criteria:</u> Distant metastasis use of chemotherapy or drugs that might affect salivary function <u>N total at baseline:</u> Intervention: 28 Control: 28 <u>Important prognostic factors</u>²: <i>Median age:</i> I: 45.5 C: 50.5	Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) Note: Median dose: 32.2 Gy	Two-dimensional radiotherapy (2D-CRT) Note: Median dose: 61.5 Gy	<u>Length of follow-up:</u> Minimum of 1 year <u>Loss-to-follow-up:</u> No loss <u>Incomplete outcome data:</u>	<u>Local failure after 1yr:</u> I: 4% (1/28) C: 4% (1/28) P=Not reported <u>Regional control:</u> Not recorded <u>Overall survival:</u> Not recorded <i>Complications</i> <u>Acute xerostomia (Grade 2 or worse):</u> I: 46.4% (13/28) C: 86.7% (24/28) P=0.002 <u>Xerostomia(Grade 2 or worse) after 1 yr:</u> I: 39.3% (11/28) C: 82.1% (23/28) P=0.001 <i>Patient-reported outcome</i> <u>Stimulated parotid flow</u>	

	Hong Kong	Sex: I: 75% Male(21/28) C: 68% Male(19/28) Note: Look at table 1. Characteristics Groups comparable at baseline? Are comparable				<u>rate (SPFR) MI/min after 1 yr:</u> I: 0.90 C: 0.05 P<0.0001 <u>Stimulated whole saliva flow rate (SWSFR) MI/min after 1 yr:</u> I: 0.41 C: 0.20 P=0.001	
Gupta, 2012	Type of study: Prospective randomized controlled trial Setting: Tata Memorial Hospital (TMH) Country: India Source of funding: Siemens Oncology Care Systems, USA	<u>Inclusion criteria:</u> Between 2005 and 2008 Previously untreated patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx, or hypopharynx with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage T1-T3, N0-2b,M0(excepting T1 glottic larynx) <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: N= 28 Control: N= 32 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Median age:</i> I: 51 (31-65) C: 55 (33-65)	Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) <u>Note:</u> The planning goal for IMRT apart from adequate target volume coverage was to achieve a mean dose 626 Gy for the contralateral parotid gland and limit the maximum spinal cord dose to <45 Gy.	Three-dimensional conventional radiotherapy (3D-CRT) Note: 3D-CRT was planned and delivered in 2–3 sequential phases (summed to get the composite plan) to a total tumor dose of 70 Gy in 35 fractions over 7 weeks. Gross disease with margins was planned with a higher dose per fraction (220 cGy) for a total dose of 66 Gy, whereas the high-risk and lowrisk elective volumes were treated with a lower dose per fraction	<u>Length of follow-up:</u> 40 months (range 26-50 months) <u>Loss-to-follow-up:</u> 3D-CRT: N=2 IMRT: N=1	<u>Disease outcome</u> <u>Local-regional control after 3 yr (95% CI)</u> I:80.5%: 66.1-94.9% (26/32) C:88.2%: 75.4-100% (25/28) P=0.45 <u>Overall survival after 3 yr (95% CI):</u> I:68%: 51.2-84.8 (22/32) C:70.6%: 53-88.2 (20/28) P=0.81 Significant recovery of salivary function in patients treated with IMRT <u>complications</u> <u>Acute xerostomia grade 2 or worse (95% CI):</u> I: 59% CI:42-75% (19/32) C: 89% CI: 72-97%	

		<i>Sex:</i> I: 91% (25/28) male C: 89% (29/32) male <i>Note:</i> Look at table 1. Characteristics Groups comparable at baseline? No significant differences		(200 and 180 cGy, respectively) for a total dose of 60 and 54 Gy in 30 fractions over 6 weeks		(25/28) P = 0.009 <u>Xerostomia(Grade 2 or worse) after 2 yr.</u> I: 22% (7/32) C: 60% (17/28) P = 0.014 <u>Acute dysphagia (Grade 2 or worse):</u> I:59.5% (19/32) C: 71.5% (20/28) P> 0.05	
Peng, 2011	Type of study: Phase III randomized trial Setting: Cancer center of Union Hospital Country: China Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> (1) histological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma; (2) T1–4, N0–2, M0; (3) ECOG/WHO/Zubrod performance score less than 4; (4) no distant metastases; and (5) treatment with curative RT. <u>Exclusion criteria:</u> (1) distant metastases; (2) history of another malignancy within the past 5 years; (3) does not have full capacity for making medical decisions; (4) severe complications or active infection;	Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) <i>Note:</i> For each patient, 3 target volumes were contoured: GTV, CTV-66, and CTV-60. GTV included the gross tumor in the nasopharynx and enlarged (pathologic) lymph nodes, CTV-66 included the GTV with a 5–10 mm margin (if possible) and the whole nasopharynx, and CTV-60 covered high-risk local structures (including the parapharyngeal	Two-dimensional radiotherapy (2D-CRT) <i>Note:</i> The accumulated radiation dose to the primary tumor was 70–74 Gy, to the involved cervical lymph node levels was 60–66 Gy, and was 50 Gy to the uninvolved areas.	<u>Length of follow-up:</u> Median follow-up was 42 months (range, 1–83 months). <u>Loss-to-follow-up:</u> 2D-CRT: N=10 IMRT: N=6	<u>Local control after 5 yr:</u> I: 90.5%;86.8–94.3% (277/306) C: 83.8%;78.8–88.9%(260/310) P = 0.046 <u>Regional control after 5 yr.</u> I: 91.7%;88.1–95.4 (281/306) C: 84%;78.4–89.4 (261/310) P = 0.049 <u>Overall survival after 5 yr:</u> I: 79.6%;74.1–85.1% (244/306) C:67.1%;60.1–74.1% (208/310) P = 0.001 <i>Acute Complications</i>	

		(5) concurrent immunotherapy or hormone therapy for other diseases; and (6) pregnancy or lactation. <u>N total at baseline:</u> Intervention: N=306 Control: N=310 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age:</i> I: 46.7 ± 12.5 yr. C: 44.8 ± 13.6 yr. <i>Sex:</i> I: 72%(221/306)Male C: 68%(210/310)Male <i>Note:</i> Look at table 2. Characteristics Groups comparable at baseline? No significant differences	spaces, posterior third of the nasal cavities and maxillary sinuses, pterygoid processes, base of skull, lower half of sphenoid sinus, anterior half of the clivus, and petrous tips), and lymphatic regions (including bilateral retropharyngeal nodes, levels II, III, and VA). A 3-mm margin was added to each of the target volumes to produce 3 planning target volumes (PTVs). In the plans, PTV-70 was prescribed to 70 Gy with 2.12 Gy/fraction, PTV-66 was prescribed to 66 Gy with 2.0 Gy/fraction, and PTV-60 was prescribed to 60 Gy with 1.82 Gy/fraction			<u>Acute hearing losses</u> I: 47.4% C: 89% P < 0.001 <u>Acute xerostomia (grade 2 or worse):</u> I: 28.1% (86/306) C: 57.4% (178/310) P < 0.001 <i>Long-term complications</i> <u>Hearing loss after 6 months:</u> I: 28.5% (87/306) C: 84.5% (262/310) P < 0.05 <u>Xerostomia after 6 months:</u> I: 9.5% (29/306) C: 29.7% (92/310) P < 0.001	
Nutting, 2011	Type of study: Phase III multicentre randomized controlled trial	<u>Inclusion criteria:</u> Between 2003 and 2007 patients had histologically confirmed HNSCC that arose from the oropharynx or	Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) <i>Note:</i> In both treatment groups, the primary	Two-dimensional radiotherapy (2D-CRT) <i>Note:</i> In both treatment groups, the primary	<u>Length of follow-up:</u> Median follow-up was 44 months (Range: 30-59.7 months). <u>Loss-to-follow-up:</u>	<u>Local-regional control after 24 months (95% CI):</u> I: 78%: 62-87 (35/47) C: 80%: 65-90 (40/47) P = 0.34	

	Setting: Multicentre hospitals Country: United Kingdom Source of funding: Cancer research UK	hypopharynx and were to be treated by radiotherapy either primarily or postoperatively without concomitant chemotherapy. <u>Exclusion criteria:</u> previous head or neck radiotherapy; previous malignancy except non-melanoma skin cancer; pre-existing salivary gland disease; tumour involvement of the parotid glands; or previous or concurrent illness that would compromise completion of treatment or follow-up. Prophylactic amifostine or pilocarpine was not permitted. <u>N total at baseline:</u> Intervention: N= 47 Control: N= 47 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age:</i> I: 46.7 ± 12.5 yr. C: 44.8 ± 13.6 yr. <i>Sex:</i> I: 72% (221/306) Male	tumour and involved lymph nodes were treated with 65 Gy in 30 daily fractions given Monday to Friday. Median dose to elective nodes 50.0 Gy (50.0–50.1) Mean contralateral parotid dose: 61.0 Gy (54.6–63.8) Mean ipsilateral parotid dose: 61.0 Gy (57.0–64.4)	tumour and involved lymph nodes were treated with 65 Gy in 30 daily fractions given Monday to Friday. Median dose to elective nodes: 54.0 (54.0–54.1) Mean contralateral parotid dose: 25.4 (23.2–28.0) Mean ipsilateral parotid dose: 47.6 (39.9–54.5)	No loss <u>Incomplete outcome data:</u>	<u>Overall survival after 24 months (95% CI):</u> I: 78%: 63-88 (37/47) C: 76%: 60-86 (37/47) P = not significant <u>Complications</u> <u>Acute Xerostomia (Grade 2 or worse):</u> I: 71% (33/47) C: 91% (40/44) P > 0.05 <u>Xerostomia after 24 months (Grade 2 or worse):</u> I: 29%, 14-48% (9/31) C: 83%, 63-95% (20/24) P < 0.0001 <u>Acute dysphagia (Grade 2 or worse):</u> I: 85% (40/47) C: 98% (43/44) P > 0.05 <u>Dysphagia after 12 months (Grade 2 or worse):</u> I: 20% (9/46) C: 12% (5/41) P > 0.05 Stimulated Parotid saliva flow at 12 months is significantly better in the	
--	---	---	--	--	---	---	--

		<i>C:68%(210/310)Male</i> Note: Look at table 2. Characteristics Groups comparable at baseline? Not clear due to many confounders				IMRT group, p<0.0001	
--	--	--	--	--	--	----------------------	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Welke radiotherapie techniek moet als standaard worden beschouwd bij bestraling van hoofd-halstumoren?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Kam et al, 2007	Performed at the central office of the Comprehensive cancer trial unit.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Gupta et al, 2012	Computer-generated permuted-block design	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely
Peng et al, 2011	Investigators made telephone calls to the randomization centre, where a computer program assigned each patient to one of the two treatment groups.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Nutting et al, 2011	Computer-generated random permuted blocks were used	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely	Likely	Unlikely

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported;** if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Hoofdstuk 14 Adjuvante behandeling

Uitgangsvraag

14.1 Bij welke patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied is postoperatieve radiotherapie dan wel postoperatieve chemoradiatie geïndiceerd?

14.1 Indicatie postoperatieve radiotherapie/chemoradiatie plaveiselcelcarcinoom

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

In geval van positieve of krappe sneevlakken, multiple lymfkliermetastasen en lymfkliermetastase(n) met kapseldoorbraak, T3-T4-tumoren, perineurale groei is een adjuvante behandeling na chirurgie geïndiceerd.

Het interval tussen chirurgie en radiotherapie of chemoradiatie is bij voorkeur maximaal zes weken.

Hoofdstuk 15 Chemoradiatie en bioradiatie

Uitgangsvraag

15.1 Wat is de plaats van chemoradiotherapie of bioradiatie met een vergevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied?

15.1 Plaats chemoradiotherapie/bioradiatie vergevorderd plaveiselcelcarcinoom

Inleiding

Patiënten met plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (dat wil zeggen mondholte, orofarynx, hypofarynx, larynx) presenteren zich vaak met locoregionaal uitgebreide stadia, dat wil zeggen T3-T4 en/of N2a-N3. Bij deze locoregionaal uitgebreide stadia kan worden gekozen voor een primair niet-chirurgische orgaansparende behandeling met radiotherapie in combinatie met chemotherapie of de EGFR-remmer Cetuximab. Onder bioradiatie wordt verstaan gecombineerde behandeling van radiotherapie met EGFR-remmers. Voor de selectie van patiënten voor radiotherapie en chemotherapie wordt verwezen naar de hoofdstukken per tumorsoort en stadium.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstellingen:

1. Wat is het effect van chemoradiatie in vergelijking met radiotherapie alleen bij patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied op overleving?
2. Wat is het effect van radiotherapie met cetuximab in vergelijking met radiotherapie alleen bij patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied op overleving?

Relevante uitkomstmaten

Overleving en locoregionale tumorcontrole werden voor de besluitvorming beschouwd als kritieke uitkomstmaten. Toxiciteit (waaronder nefrotoxiciteit, ototoxiciteit en persisterende slikproblemen) werd beschouwd als een voor de besluitvorming belangrijke uitkomst. Kwaliteit van leven, acute toxiciteit en metastasen op afstand werd(en) als minder belangrijk uitkomst(en) meegenomen.

Zoeken en selecteren van literatuur

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is op 25-04-2013 voor vraagstelling 1 breed gezocht naar systematische reviews. De zoekactie leverde 59 treffers op. Op basis van titel en abstract werden 28 referenties geselecteerd, waarvan er uiteindelijk twee systematische reviews geschikt bleken voor de beantwoording van vraagstelling 1 (Winkvist 2007 en Pignon 2009). De review van Winkvist beschrijft de resultaten van vier RCT's. Deze vier en daarnaast 83 andere RCT's waren ook beschreven in de review van Pignon. Aangezien de review van Winkvist geen extra studies heeft ten opzichte van de review van Pignon, zijn alleen de resultaten uit de review van Pignon gebruikt ter beantwoording van vraagstelling 1.

Studies voor vraagstelling 1 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review van RCT's;
- patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied;
- vergelijking van radiotherapie met chemotherapie ten opzichte van alleen radiotherapie;
- de review heeft als uitkomst overleving, locoregionale tumorcontrole en/of toxiciteit.

Op 10-06-2013 is in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane voor vraagstelling 2 breed gezocht naar systematische reviews. Deze zoekactie leverde de zoekactie 11 treffers op, waarvan er vier op basis van titel en abstract werden geselecteerd. De systematische review van Zhang et al., 2012 was relevant voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. Deze review includeerde tien RCT's waarin verschillende epidermale groeifactor receptor remmers gecombineerd met chemo- of radiotherapie werden onderzocht. Eén van de geïncludeerde studies (Bonner et al., 2006) vergeleek het effect van radiotherapie in combinatie met Cetuximab ten opzichte van radiotherapie alleen op overleving en locoregionale tumorcontrole en complicaties. Vanwege het feit dat deze RCT precies aansluit op de gedefinieerde PICO is de bespreking van de resultaten beperkt door deze RCT.

Studies voor vraagstelling 2 werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review van RCT's OF;
- origineel gerandomiseerd vergelijkend onderzoek;
- patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied;
- vergelijking behandeling met cetuximab ten opzichte van alleen radiotherapie;
- de review/RCT heeft als uitkomst overleving, locoregionale tumorcontrole en/of toxiciteit.

De zoekverantwoordingen, tabellen met redenen voor exclusie en de evidencetabellen van de geselecteerde studies zijn te vinden in de bijlagen van dit hoofdstuk. Alleen de data die relevant zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn in de evidencetabellen opgenomen.

Samenvatting literatuur

Ad 1. Wat is het effect van chemoradiatie in vergelijking met radiotherapie alleen bij patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied op overleving?

Beschrijving studies

Er werd één systematische review geïncludeerd (Pignon et al., 2009). Deze onderzocht het effect van concomitante chemoradiatie bij patiënten met een tumor in de mondholte, oropharynx, hypopharynx en larynx waarvoor nog geen behandeling was gestart en die niet werden behandeld voor andere maligniteiten. Alleen studies waarvan de randomisatieprocedure adequaat was uitgevoerd werden geïncludeerd. Deze review

is gebaseerd op individuele patiënten data (>17.000) van een groot aantal prospectief gerandomiseerde studies die werden verricht in de periode van 1965 tot 2000, waarin radiotherapie is vergeleken met radiotherapie in combinatie met chemotherapie.

Resultaten concomitante chemoradiatie (algemeen)

De combinatie van radiotherapie en chemotherapie gaf een significante verbetering van de overleving ten opzichte van radiotherapie alleen met een hazard ratio (HR) van 0,88 (95% BI: 0,85 tot 0,92) met een verschil van 4,5% in overleving na vijf jaar.

Er was sprake van een significante interactie tussen het effect op de overleving en de sequentie van chemotherapie. Alleen concomitante chemoradiatie resulteerde in een significante verbetering van de overleving met een HR van 0,81 (95% BI: 0,78 tot 0,86) met een absoluut verschil van 6,5% na vijf jaar.

Een aanvullende analyse liet zien dat het voordeel van de toevoeging van concomitante chemotherapie aan radiotherapie afnam met een toename van de leeftijd. Boven de leeftijd van 70 jaar wordt geen voordeel meer gezien van chemotherapie (HR: -0.7 ± 3.9). Het positief effect van concomitante chemotherapie wordt bereikt middels een verbetering van de locoregionale tumorcontrole (HR: 0,77; 95%-BI: 0,64-0,92).

Het effect van concomitante chemoradiatie was het meest uitgesproken voor cisplatin, cisplatin of carboplatin in combinatie met 5-FU of polychemotherapie met cisplatin, carboplatin en/of 5-FU. In de meeste studies werd cisplatin 3 x 100 mg/m² op dag 1,22 en 43, gebruikt.

Het voordeel van concomitante chemoradiatie ten opzichte van radiotherapie is onafhankelijk van de primaire tumorlocatie. De studie had geen resultaten verzameld voor toxiciteit.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht werd niet verlaagd, vanwege de valide studieopzet, geen inconsistente resultaten, directe bewijslast, precieze resultaten en een laag risico op publicatie bias.

Conclusies

Hoog	<i>Overleving</i> Er is sterk bewijs dat concomitante chemoradiatie leidt tot de beste overleving door middel van een verbetering van de locoregionale tumorcontrole bij een patiënt jonger dan 70 jaar met stadium III-IV hoofd-halscarcinoom waarbij wordt gekozen voor een niet-chirurgische behandeling. <i>Bronnen (Pignon, 2009)</i>
-------------	---

--	<i>Toxiciteit</i> Er is geen vergelijkend onderzoek gevonden waarin de toxiciteit van chemoradiatie in vergelijking met radiotherapie werd onderzocht bij patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalssgebied.
----	---

Ad 2. Wat is het effect van radiotherapie met cetuximab in vergelijking met radiotherapie alleen bij patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalssgebied op overleving?

Beschrijving studies

De meerwaarde van radiotherapie met cetuximab werd in één RCT onderzocht (Bonner et al., 2006). Een update van deze studie verscheen in 2010 (Bonner et al., 2010). Deze studie werd uitgevoerd in meerdere centra in 14 verschillende landen.

Resultaten radiotherapie met cetuximab

De toevoeging van cetuximab aan radiotherapie geeft een significante verbetering van zowel de locoregionale tumorcontrole (HR: 0,68, 95%-BI: 0,52 tot 0,89) als de overleving (HR: 0,73, 95%-BI: 0,56 tot 0,95) (Bonner et al., 2010). De subgroep analyse suggereert dat dit positieve effect alleen werd bereikt indien de radiotherapie geaccelereerd of gehyperfractioneerd werd gegeven. In de behandelgroep met cetuximab werden niet meer toxiciteiten gerapporteerd dan in de radiotherapiegroep (geen kwantitatieve resultaten gerapporteerd). De studie was niet geblindeerd, maar gezien de heldere uitkomstmaat, overleven, is het onwaarschijnlijk dat dit de uitkomsten heeft vertekend. De sponsor van de studie was betrokken bij het ontwerpen en uitvoeren van de studie wat mogelijk tot overschatting heeft geleid van de resultaten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht werd verlaagd gezien de imprecisie van de resultaten en de mogelijkheid op publicatie bias/selectieve rapportage in de studie.

Conclusies

Matig	Er is beperkt bewijs dat toevoeging van cetuximab aan radiotherapie tot een significante verbetering van zowel de locoregionale tumorcontrole als overleven leidt. Bonner, 2006 en Bonner, 2010
---	Er is geen vergelijkend onderzoek gevonden waarin toxiciteit van radiotherapie met cetuximab in vergelijking met radiotherapie alleen bij patiënten met een vergevorderd (stadium 3 of 4) plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalssgebied.

Overwegingen

Concomitante chemoradiatie in combinatie met geaccelereerde/ gehyperfractioneerde radiotherapie

De combinatie van geaccelereerde of gehyperfractioneerde radiotherapie in combinatie met concomitante chemotherapie is in een beperkt aantal studies onderzocht.

The GORTEC verrichtte een RCT (GORTEC 99 tot 02) waarin patiënten met stadium III en IV (M0) plaveiselcelcarcinoom in het hoofdhalsg gebied werden gerandomiseerd tussen conventionele chemoradiatie (70 Gy in zeven weken in combinatie met drie kuren concomitante carbo-5FU), geaccelereerde concomitante chemoradiatie (70 Gy in zes weken met twee kuren concomitante carbo-5FU) en hypergeaccelereerde radiotherapie alleen (64 Gy b.i.d. in 3,5 week) [Bourhis, et al. Lancet Oncology 2012]. De locoregionale tumorcontrole (HR 0,77 (95%-BI: 0,59 tot 0,99); $p=0,045$) en overleving (HR 0,81 (95%-BI: 0,67 tot 0,99); $p=0,040$) na hypergeaccelereerde radiotherapie was significant slechter ten opzichte van de huidige standaard (conventionele chemoradiatie). Er werd geen significant verschil gevonden in locoregionale controle (HR 0,97 (95%-BI: 0,74 tot 1,26); $p=0,81$) en overleving (HR 1,05 (95%-BI: 0,86 tot 1,29); $p=0,60$) tussen geaccelereerde chemoradiatie en conventionele chemoradiatie. De auteurs concluderen dat hypergeaccelereerde radiotherapie niet kan compenseren voor conventionele chemoradiatie en dat er op geen rechtvaardiging is voor geaccelereerde chemoradiatie.

Inductiechemotherapie

In bovengenoemde meta-analyse naar de meerwaarde van chemotherapie werd geen verbetering gevonden van de overleving met inductiechemotherapie (HR: 0,96, 95%-BI: 0,90 tot 1,02; absoluut verschil na vijf jaar: 2,4%). Opgemerkt dient echter te worden dat studies die in deze meta-analyse waren meegenomen vooral hadden gekeken naar de meerwaarde van inductiechemotherapie met cisplatinum en 5-FU.

Het afgelopen decennium is in een aantal studies gekeken naar de meerwaarde van inductiechemotherapie met taxanen toegevoegd aan cisplatinum en 5-FU (TPF). Uit een meta-analyse van de MACH-HN zijn de resultaten van deze studies die TPF inductie chemotherapie gevolgd vergeleken met PF inductie chemotherapie [Blanchard 2012]. TPF inductie chemotherapie gaf een significante verbetering van de overleving ten opzichte van PF inductie chemotherapie (HR: 0,72, 95%-BI: 0,63 tot 0,83; absoluut verschil na vijf jaar 7,4%; $p<0,001$). Ook werd een significante verbetering gevonden van de locoregionale tumorcontrole (HR: 0,79, 95%-BI: 0,66 tot 0,94; $p=0,007$) en werd het aantal metastasen op afstand verminderd (HR: 0,63, 95%-BI: 0,45 tot 0,89; $p=0,009$).

TPF inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiatie geeft echter geen verbetering van resultaten in vergelijking met de huidige standaard, i.e. conventionele concomitante chemoradiatie (Hitt 2014).

De huidige standaard bij patiënten met een locoregionaal uitgebreide plaveiselcel carcinomen (dat wil zeggen stadium III-IV) in Nederland is primaire concomitante chemoradiatie. In eerdere richtlijnen werd concomitante chemoradiatie alleen aanbevolen bij inoperabele tumoren. Op basis van de update van de meta-analyse (Pignon 2009) moet platinum-bevattende concomitante chemoradiatie thans worden beschouwd als de standaard voor alle locoregionaal uitgebreide plaveiselcarcinomen in het hoofdhalsg gebied (i.e. stadium III en IV) bij patiënten tot en met 70 jaar, ongeacht de resectabiliteit. Boven de 70 jaar wordt echter geen voordeel meer gezien van de

toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie. Bij deze oudere patiënten is er daarom geen indicatie voor concomitante chemoradiatie.

Geaccelereerde concomitante chemoradiatie geeft geen verbetering van de resultaten van behandeling ten opzichte van conventioneel gefractioneerde chemoradiatie, maar leidt wel tot meer toxiciteit. Daarom dient bij concomitante chemotherapie de radiotherapie conventioneel te worden gefractioneerd, dat wil zeggen 70 Gy in zeven weken, vijf fracties per week.

TPF inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiatie geeft geen verbetering van resultaten in vergelijking met de huidige standaard, i.e. conventionele concomitante chemoradiatie. Ook is onduidelijk door welk regime TPF inductie dan gevolgd zou moeten worden, dat wil zeggen radiotherapie alleen, radiotherapie met cetuximab of concomitante chemoradiatie. Bovendien komt een deel van de patiënten die met inductie chemotherapie worden behandeld niet toe aan radiotherapie al of niet in combinatie met systemische therapie. Indien voor inductie chemotherapie zou worden gekozen blijft voorsnog onduidelijk op welke wijze de doelgebieden voor de radiotherapie exact moeten worden gedefinieerd. Om deze redenen kan TPF inductie chemotherapie niet als de standaard van dit moment worden beschouwd.

Patiënten met orofarynxcarcinomen kunnen worden ingedeeld in verschillende risicogroepen op basis van HPV status, roken en klier status (Ang, NEJM 2012). Hoewel niet-rokende patiënten met een NO HPV positieve tumor een veel betere prognose hebben dan de rokende HPV negatieve patiënten, is er geen reden om deze patiënten anders te behandelen dan bovengenoemde standaard. De mogelijkheid van de-escalatie bij deze patiënten wordt thans wel onderzocht in gerandomiseerde studies.

Wat betreft de chemotherapie gaat op basis van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar het klassieke schema van drie wekelijks 100 mg. In voorkomende gevallen kan het wekelijkse schema als tweede keus overwogen worden, maar er is geen directe evidentie dat de effectiviteit equivalent is en de toxiciteit minder is.

Alternatieven zijn wekelijks cisplatine (40 mg/m² per week) of carboplatine/5-FU, maar de bewijsvoering voor deze schema's is minder hard en een directe vergelijking met het klassieke schema zijn niet voorhanden.

In die gevallen waarin chemotherapie is gecontra-indiceerd, kan op basis van de uitkomsten van één gerandomiseerde studie, radiotherapie in combinatie met cetuximab overwogen worden (Bonner, 2010). Het grootste voordeel van deze combinatie werd gezien indien de radiotherapie geaccelereerd werd gegeven. Frequent wordt hierbij gekozen voor het zogenaamde DAHANCA schema is met 70 Gy, 6 keer per week in zes weken in combinatie met cetuximab 1 x 400 mg/m² oplaaddosis voor het starten van de radiotherapie gevolgd door 6 x 250 mg/m² 1 x per week tijdens de radiotherapie. Hoewel niet uit de search gekomen, zijn de toxiciteit en de kwaliteit van leven uitvoerig onderzocht in de studie van Curran et al. (Curran et al., 2007). Er was geen verlaagde kwaliteit van leven gerapporteerd bij de patiënten die waren behandeld met cetuximab en radiotherapie ten opzichte van radiotherapie alleen. Cetuximab en radiotherapie werd over het algemeen goed verdragen en de combinatietherapie heeft de frequentie van bijwerkingen geassocieerd met radiotherapie (zoals mucositis, droge mond, slikproblemen, pijn, afname in lichaamsgewicht) niet verhoogd. Meer dan 95%

van alle patiënten was in staat om de volledige cetuximab dosis te krijgen. Gezien het feit dat de meerwaarde van de combinatie cetuximab met radiotherapie in slechts één gerandomiseerde studie is aangetoond en er geen directe vergelijking is gedaan met concomitante chemoradiatie, dient deze behandeling alleen te worden overwogen indien chemotherapie gecontra-indiceerd is.

Bij patiënten met een N3-hals kan, op basis van de beschikbare literatuur gegevens, geen definitieve conclusie worden getrokken hoe de hals het beste kan worden behandeld. Er kan zowel gekozen worden voor primaire chirurgie gevolgd door postoperatieve (chemo)radiatie van de hals alswel voor primaire chemoradiatie van de primaire tumor in de hals gevolgd door een halsklierdissectie bij residu tumor in de hals. Als primaire chemoradiatie niet mogelijk is, dan gaat de voorkeur uit naar primaire chirurgie gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

Aanbevelingen

Voor patiënten tot en met 70 jaar met een locoregionaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied (Stadium III-IV)):

- concomitante chemotherapie met cisplatin (100 mg/m^2 dag 1,22 en 43) in combinatie met conventioneel gefractioneerde radiotherapie (voorbeeld 70 Gy in zeven weken) is de standaard;
- geaccelereerde radiotherapie (voorbeeld 70 Gy in zes weken) in combinatie met cetuximab (400 mg/m^2 gevolgd door 250 mg/m^2 per week) is een alternatief indien concomitante chemoradiatie gecontra-indiceerd is;

Voor patiënten ouder dan 70 jaar of patiënten bij wie zowel chemoradiatie als bioradiatie niet mogelijk is:

- conventionele radiotherapie alleen is de standaard behandeling (zie Module Radiotherapie alleen).

Literatuur

- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011;100(1):33-40.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78. PubMed PMID: 16467544.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
- Curran D, Giralt J, Harari PM, Ang KK, Cohen RB, Kies MS, Jassem J, Baselga J, Rowinsky EK, Amellal N, Comte S, Bonner JA. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007; 25(16):2191-7.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14.

Bijlage 1 hoofdstuk 15

Database	Vraagstelling 1. BEHANDELING OROFARYNXCARCINOOM Module: 7.2. Behandeling T1-T2 N2a-N3 en T3-T4 N0-N3	Totaal
Medline (OVID) 2000-25 april 2013 Engels	9 *"Head and Neck Neoplasms"/ (31433) 10 *"Carcinoma, Squamous Cell"/ (70819) 11 9 and 10 (10293) 12 exp *Oropharyngeal Neoplasms/ or ((oropharyngeal or oropharynx or transoral or head or neck or tonsillar) adj3 (cancer* or Neoplasm* or carcinom* or tumor* or malignanc*)).ti. or OSCC.ti. or HNSCC.ti. (22875) 13 11 or 12 (25260) 14 expChemoradiotherapy/ (1883) 15 (Chemoradiotherap* or chemoradiat* or bioradiat*).ti,ab. (12064) 16 (chemo* adj3 (concomitant or concurrent or synchronous)).ti,ab. (5999) 17 14 or 15 or 16 (15640) 18 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adjanaly\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (124763) 20 13 and 17 (1864) 23 limit 20 to (english language and yr="2000 -Current") (1544) 24 18 and 23 (59)	59
	Searches kostenperspectief	
	26 exp "costs and cost analysis"/ (176014) 27 economics/ (26733) 28 exp economics, hospital/ (18906) 29 exp economics, medical/ (13365) 30 exp economics, nursing/ (3872) 31 exp economics, pharmaceutical/ (2527) 32 exp "fees and charges"/ (26444) 33 exp budgets/ (11816) 34 ec.fs. (324270) 35 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (480885) 36 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1259) 37 (expenditure not energy).ti,ab. (9802) 38 or/26-37 (741746) 39 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4440) 40 38 not 39 (737306) 41 24 and 40	2

Bijlage 2 hoofdstuk 15

Table of quality assessment – intervention studies

Research question: What is the effect of chemoradiation/ radiotherapy and cetuximab compared to radiotherapy on survival for patients with advanced head- or neck carcinoma?

Study	Concealment of allocation	Blinding of patients	Blinding care provider	Blinding outcome assessor	Drop-out rate and described acceptable	Analysis by intention-to-treat
Bonner 2006/2010 (via SR van Zhang 2012)	Yes	No	No	No	Yes	Yes

Table of quality assessment – systematic reviews

Research question: What is the effect of chemoradiation/ radiotherapy and cetuximab compared to radiotherapy on survival for patients with advanced head- or neck carcinoma?

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Pignon, 2009	No, the objective was not specified clearly	Yes	No, the exclusion process is not described.	Yes (in supplement)	Relevant subgroup analyses were performed.	No, risk of bias was not assessed.	Unclear, it is unclear which studies were included per meta-analysis	Yes, they put a lot of efforts into identification of unpublished work in which they succeeded several times.	No

Evidence table – intervention studies

Research question: What is the effect of chemoradiation/ radiotherapy and cetuximab compared to radiotherapy on survival for patients with advanced head- or neck carcinoma?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Bonner 2006/2010 (via SR van Zhang 2012)	Type of study: RCT (multicentre) Setting: University hospital Country: 73 centres in the United States and 14 other countries in Europe, North America, Africa, and Oceania. Source of funding: Supported by ImClone Systems (New York) and Merck (Darmstadt, Germany). Funding was provided for cetuximab treatments, data collection, statistical analysis, and the production of figures. The sponsors worked with the study chair (JAB) to develop the initial plan for randomisation. The sponsors contracted	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with stage III or IV, nonmetastatic, measurable squamous-cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx, or larynx. Medical suitability for definitive radiotherapy, a Karnofsky performance score of at least 60, and normal hematopoietic, hepatic, and renal function. Patients were ineligible if they had previously had cancer or had received chemotherapy within the preceding three years, or if they had undergone surgery or had previously received radiotherapy for HNSCC. <u>Exclusion criteria:</u> None reported. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 211 Control: 213 <u>Important prognostic</u>	High-dose radiotherapy plus weekly cetuximab at an initial dose of 400 mg per square meter of body-surface area, followed by 250 mg per square meter weekly for the duration of radiotherapy. Head and neck radiotherapy with curative intent (a seven-to-eight-week course of treatment) was administered to patients in both groups of the trial.	High-dose radiotherapy alone. Head and neck radiotherapy with curative intent (a seven-to-eight-week course of treatment) was administered to patients in both groups of the trial.	<u>Length of follow-up:</u> 5 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 13 (6%) Reasons (describe) Withdrew informed consent (n=9) and loss to follow-up (n=4) Control: 19 (9%) Reasons (describe) Withdrew informed consent (n=15) and loss to follow-up (n=4) Survival after 5 years: 76 (40%) (188 patients alive) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 1 (0.5%) Reasons (describe) Control: 1 (0.5%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size [95%CI]: Hazard ratio locoregional progression or death: 0.68 [0.52 to 0.89] Hazard ratio overall 5 year-survival: 0.73 [0.56 to 0.95] Three-year rates of locoregional control: I: 47% C: 34% P<0.01 Patients with oropharyngeal tumours, early AJCC T stage (T1–3), treatment in the USA, concomitant boost, advanced AJCC N stage (N1–N3), high KPS (90–100), male sex, and age less than 65 years were factors associated with a potential increased benefit from cetuximab combined with radiotherapy versus radiotherapy alone.	The trial was not powered for this subgroup analysis, and therefore these data should be interpreted with caution.

	PharmaNet to provide clinical trial support involving stratification of patients and collection of data. The corresponding author had full access to all the data and final responsibility to submit the manuscript for publication.	<u>factors²:</u> <i>For example</i> <i>Age [range]:</i> <i>I: 58 [35-83]</i> <i>C:56 [34-81]</i> <i>Sex:</i> <i>I: 79% M</i> <i>C: 81% M</i> Groups comparable at baseline? Yes, there were no significant difference between reported characteristics.					
Pignon, 2009	Type of study: IPD systematic review of RCT data. Setting: Not specified Country: France Source of funding: Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC No. 2015), Institut Gustave-Roussy, Ligue Nationale Contre le Cancer, Programme Hospitalier de Recherche Clinique	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with untreated tumours of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx and had not been treated for another malignancy. Trial that compared loco-regional treatment with loco-regional treatment plus chemotherapy accrual was completed before 31st December 2000. Each trial had to be randomised in a way avoiding the potential of allocation bias. <u>Exclusion criteria:</u>	Describe intervention : loco-regional treatment plus chemotherapy Timing of the chemotherapy could be concomitant, induction or adjuvant. Both poly and mono chemotherapy treatments were included: Poly: 5-FU and Platin	Describe control: loco-regional treatment	<u>Length of follow-up:</u> Median follow-up 5.6 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Not described. <u>Incomplete outcome data:</u> Not described.	Hazard ratio of death with loco-regional treatment plus chemotherapy (concomitant, induction or adjuvant) vs. loco-regional treatment [95%CI]: 0.88 [0.85 to 0.92] Absolut benefit in 5 years $\pm$ SD: 4.5% $\pm$ 0.8 Hazard ratio of recurrence or death with loco-regional treatment plus chemotherapy (concomitant, induction or adjuvant) vs. loco-regional treatment [95%CI]: 0.87 [0.84 to 0.90] Hazard ratio of death with	There was no clear evidence of a differential effect of induction chemotherapy on survival according to age, sex, performance, stage or tumour site.

	(No. IDF 95009), Sanofi-Aventis.	Trials including only nasopharyngeal carcinomas were excluded. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 8,808 Control: 8,685 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age (SD not reported):</i> <i>I:</i> < 50: 26% 51-60: 36% 61-70: 30% + 71: 8% <i>C:</i> < 50: 26% 51-60: 37% 61-70: 29% + 71: 8% <i>Sex:</i> <i>I:</i> 84% M <i>C:</i> 83% M Groups comparable at baseline? Yes	5_FU or Platin Other forms Mono: Mono platin Mono other			loco-regional treatment plus concomitant chemotherapy vs. loco-regional treatment [95%CI]: 0.81 [0.78 to 0.86] Absolut benefit in 5 years ± SD: 6.5% ± 1.0 Hazard ratio of death with loco-regional treatment plus induction chemotherapy vs. loco-regional treatment [95%CI]: 0.96 [0.90 to 1.02] Absolut benefit in 5 years ± SD: 2.4% ± 1.4 Hazard ratio of death with loco-regional treatment plus adjuvant chemotherapy vs. loco-regional treatment [95%CI]: 1.06 [0.95 to 1.18] Absolut benefit in 5 years ± SD: -1.0% ± 2.2 Hazard ratio of loco regional failure with loco-regional treatment plus induction chemotherapy vs. loco-regional treatment [95%CI]:	
--	-------------------------------------	---	---	--	--	---	--

						0.77 [0.64 to 0.92] In the poly-chemotherapy group, the effect of chemotherapy was not significantly different (p = 0.41) Hazard ratio of death with loco-regional treatment plus concomitant chemotherapy versus loco-regional treatment alone by patient per age group ± SD: <50 years: 9.8 ± 2.1 51-60 years: 7.8 ± 1.8 61-70 years: 3.0 ± 1.9 >70 years: -0.7 ± 3.9	
--	--	--	--	--	--	---	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Hoofdstuk 16 Follow-up

Uitgangsvragen

- 16.1 Hoe frequent en hoe lang dient de follow-up te zijn bij patiënten die in opzet curatief zijn behandeld?
- 16.2 Hoe dient de follow-up te zijn bij patiënten die in opzet curatief zijn behandeld?
- 16.3 Wat is de plaats van een PET-CT voor respons evaluatie en voor het detecteren van een recidief bij patiënten met een resectabel plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, die behandeld zijn met chemoradiatie of bioradiatie

Algemene inleiding

Definitie: het routinematig controleren van een patiënt die in opzet curatief is behandeld voor een maligne tumor in het hoofd-halsgebied. Het doel van de follow-up is het vroegtijdig opsporen van een lokaal en/of regionaal recidief, morbiditeit en tweede primaire tumoren.

Daarnaast kunnen als doelen kunnen worden genoemd:

- psychosociale begeleiding;
- begeleiding en revalidatie na behandeling;
- mogelijkheid van evaluatie van het eigen therapeutisch handelen.

Deze module betreft niet de directe therapie evaluatie.

Voor de diagnostiek en behandeling van recidieven en secundaire tumoren wordt verwezen naar de betreffende behandelhoofdstukken.

16.1 Frequentie/lengte follow-up opzettelijke curatieve behandelddeling

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

De waarde van follow-up voor de vroegtijdige behandeling van een lokaal en/of regionaal recidief of een tweede primaire tumor hangt af van de volgende parameters:

- bestaan van een curatieve of levensverlengende behandeling;
- recidief of tweede primaire tumor moet een betere prognose hebben bij vroegere ontdekking;
- frequentie van recidief of tweede primaire tumor moet niet te laag zijn;
- patiënt moet in staat zijn de behandeling voor het recidief of tweede primaire tumor te ondergaan;
- beschikbaarheid van een diagnostische test met idealiter de volgende kenmerken: een hoge sensitiviteit en specificiteit, weinig belastend voor de patiënt, betaalbaar en in staat een asymptomatisch recidief te herkennen.

Loco-regionale recidieven

Het optreden van een loco-regionaal recidief doet zich bij plaveiselcelcarcinomen voornamelijk voor in de eerste drie tot vijf jaar (IKNL, 2013). Het risico op recidieven is in

de eerste jaren na de primaire behandeling het hoogst. De frequentie van de follow-up dient daarom in de eerste jaren hoger te zijn en kan daarna tot vijf jaar na de primaire behandeling geleidelijk afgebouwd worden. Er zijn patiënten die na 5 jaar nog verhoogde risico's op tumorgroei en/of late morbiditeit hebben, zoals bepaalde typen speekselkliertumoren. Dit kan een reden zijn om sommige patiënten gedurende een langere periode te volgen.

Tweede primaire tumoren

Het risico op tweede primaire tumoren na de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom van de bovenste adem- en voedingsweg is na vijf jaar nog steeds verhoogd (het totale risico is ongeveer 20%) (Haring et al., 2009). Bij patiënten met een grote kans op tweede primaire tumoren kan daarom een follow-up van langer dan vijf jaar geïndiceerd zijn.

Hypothyreoïdie

Bij de behandeling van hoofd-hals tumoren treedt regelmatig hypothyreoïdie op bij patiënten bij wie de schildklier geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld heeft gelegen. Het is aan te bevelen om bij deze patiënten regelmatig (bijvoorbeeld elke zes maanden) de schildklierfunctie gedurende de gehele follow-up periode te controleren.

Aanbevelingen

Individualiseer de follow-up. Daarbij kan onderstaand controleschema voor plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-hals gebied worden aangehouden:

	Eerste jaar	Tweede jaar	Derde jaar	Vierde jaar	Vijfde jaar
Interval controles (mnd)	2-3	3	4-6	6	6

Volg patiënten met verhoogde risico's op tumorgroei en/of late morbiditeit, zoals bepaalde typen speekselkliertumoren, langer dan vijf jaar.

16.2 Follow-up opzettelijke curatieve behandeldeeling

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

In het kader van de follow-up bestaan er geen vergelijkende studies waarin de toegevoegde waarde van een diagnostische interventie wordt vergeleken met standaard zorg. Frequentie en uitvoering van follow-up is daarom vooral gebaseerd op expertise (geconcentreerde zorg).

Vanwege de multidisciplinaire behandeling van hoofd-halstumoren zullen alle disciplines die bij de behandeling betrokken zijn geweest in principe een rol spelen bij de follow-up. Er moet duidelijkheid zijn over welke discipline verantwoordelijk is voor welk deel van de follow-up.

Aanbevelingen

Voer in het kader van follow-up de volgende onderzoeken uit gericht op klachten passend bij recidief, morbiditeit en tweede primaire tumor:

Altijd: anamnese, lichamelijk onderzoek

Bij verdachte symptomen dient gericht onderzoek plaats te vinden.

Zorg voor duidelijke afspraken over wie verantwoordelijk is voor welke delen van de follow-up.

16.3 Plaats FDG PET-CT

Inleiding

Bij verdenking op een residu/recidief hoofd-halscarcinoom wordt standaard een endoscopisch onderzoek onder narcose verricht met nemen van bipten. De diagnostiek van een recidief tumor in een vroeg stadium verhoogt de kans op curatie. Radiotherapie veroorzaakt oedeem, fibrose en necrose, waardoor differentiatie tussen recidief tumor en post-therapeutische veranderingen bemoeilijkt wordt. Het nemen van bipten in bestraald weefsel kan leiden tot ontstekingen, slechte wondgenezing en oedeemvorming. Een FDG PET-CT scan is, in tegenstelling tot een scopie, een niet-invasief onderzoek. Bij voldoende hoge sensitiviteit en specificiteit kan de niet-invasieve FDG PET-CT scan bijdragen aan de selectie van patiënten voor het invasieve endoscopische onderzoek en onnodige scopiën onder narcose voorkomen. In dit hoofdstuk wordt de waarde en de kosteneffectiviteit van de FDG PET-CT scan voor het diagnosticeren van een recidief hoofd-halscarcinoom vergeleken met de huidige standaard: endoscopisch onderzoek.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling:

Wat is de betrouwbaarheid van de FDG PET-CT scan ten opzichte van endoscopisch onderzoek voor het diagnosticeren van een lokaal recidief bij patiënten die behandeld zijn met (chemo)radiatie of bioradiatie therapie voor een hoofd-halscarcinoom?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren van literatuur

In de Medline (OVID), Embase and Cochrane databases is zowel voor uitgangsvraag 1 als voor uitgangsvraag 2 breed gezocht naar systematische reviews over FDG PET-CT in de diagnostiek bij patiënten met een hoofd-halstumor en naar origineel onderzoek waarin het kostenperspectief voor FDG PET-CT in de diagnostiek bij patiënten met een (recidief) hoofd-halstumor werd meegenomen. Dit leverde 192 treffers op. Op basis van titel en abstract werden 33 artikelen geselecteerd, waarvan uiteindelijk geen systematische review geschikt bleek voor de beantwoording van de vraagstelling.

Aanvullend op systematische reviews werd er voor de vraagstelling gezocht naar origineel onderzoek van recentere data (vanaf januari 2006). Dit leverde 65 treffers op. Op basis van titel en abstract werden negen artikelen geselecteerd, waar na het lezen van de volledige teksten vier artikelen konden worden geïnccludeerd. Redenen voor exclusie waren een ongeschikte patiëntpopulatie (patiënten hadden geen of deels geen radiotherapie ondergaan: Rangaswamy et al. 2013; Bransetter et al. 2005 en Zimmer et al. 2005), diagnosestelling te kort na het einde van de radiotherapie (binnen vier weken: Shintani et al. 2008) geen origineel onderzoek (narratieve review: Becker et al. 2009).

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel onderzoek;
- patiënten met verdenking op een recidief tumor in het hoofd-halsgebied, die eerder behandeld zijn met chemoradiatie of bioradiatie therapie;
- diagnose met FDG PET-CT tenminste acht weken na de initiële radiotherapie;
- referentietest: biopsie of follow-up;
- de studie heeft als uitkomst de sensitiviteit en/of negatief voorspellende waarde voor het diagnosticeren van een recidief carcinoom

De zoekverantwoording en de evidence tabel van de geselecteerde studies zijn te vinden in de bijlagen van dit hoofdstuk. Alleen de data die relevant zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn in de evidence tabellen opgenomen

Samenvatting literatuur

Er werden vier retrospectieve cohort onderzoeken geïncludeerd (Kim et al. 2013, Zundel et al. 2011, Ong et al. 2008 en Fakhry et al. 2007 en een systematisch review van Brouwer et al 2008 betreffende het larynxca.)

Alle studies onderzochten patiënten, die behandeld zijn voor een primair hoofd-halscarcinoom. Alle studies hebben een hoog risico op verificatie bias omdat de gouden standaard: biopsie, afhankelijk van de resultaten van de indextest werd toegepast. Hierdoor zijn de resultaten mogelijk overschat.

Sensitiviteit en negatief voorspellende waarde

De sensitiviteit wordt uitgedrukt als het percentage terecht positieve testuitslagen onder alle patiënten die de ziekte hebben. Hoe hoger de sensitiviteit van een test, hoe groter de kans dat iemand die daadwerkelijk de ziekte heeft, een positieve testuitslag krijgt (weinig vals negatieve uitslagen). De studies rapporteerden een sensitiviteit van 71%, 93%, 94%, 96% en 100%. De sensitiviteit van 71% gerapporteerd door Ong et al. is een uitbijter die mogelijk verklaard kan worden door de relatief korte periode tussen het einde van de therapie en de FDG PET-CT scan (bij 35 van de 65 patiënten had het onderzoek binnen acht tot twaalf weken na de therapie plaats met een hoog risico op vals positieve bevindingen ten gevolge van een persisterend verhoogd metabolisme door de recente behandeling). Daarnaast rapporteerde Ong et al. op laesie niveau, terwijl de overige studies op patiëntniveau rapporteerden.

De negatief voorspellende waarde (NVW) geeft het percentage patiënten weer met een negatieve testuitslag, die de ziekte daadwerkelijk niet hebben. De studies rapporteerden NVWen van 89%, 97%, 98%, 99% en 100%.

De bewijskracht voor het inzetten van de FDG PET-CT scan als triagetest voor de diagnostiek van een recidief hoofd-halscarcinoom is zwak. De methodologie van de geïncludeerde studies had ernstige tekortkomingen, die mogelijk hebben geleid tot vertekening van de resultaten. De studies waren veelal klein en hadden over het algemeen een laag percentage pathologie.

Conclusie

Zwak bewijs	Een FDG PET-CT scan heeft een sensitiviteit van 71 tot 100% en een negatief voorspellende waarde van 89% tot 100% voor het diagnosticeren van een recidief hoofd-halscarcinoom. Een FDG PET-CT kan worden gebruikt als triagetest, waarbij het te rechtvaardigen is om patiënten met een niet-afwijkende FDG PET-CT scan klinisch te vervolgen. Patiënten met een positieve FDG PET-CT scan kan een scopie onder narcose met bipten niet worden onthouden. <i>Bronnen (Kim et al., 2013; Zundel et al., 2011; Ong et al., 2008; Fakhry et al., 2007; Brouwer et al., 2008)</i>
--------------------	---

Overwegingen

Wanneer de FDG PET-CT scan geen lokaal recidief hoofd-halscarcinoom opspoot, kan invasieve diagnostiek aanvankelijk achterwege gelaten worden, ondanks de klinische verdenking op een lokaal recidief. Een FDG PET-CT scan is potentieel minder belastend voor een patiënt dan een scopie onder narcose. Complicaties (ontstekingen, slechte wondgenezing en oedeemvorming) van een scopie onder narcose met nemen van bipten van eerder bestraald weefsel kunnen worden voorkomen wanneer een FDG PET-CT scan volstaat. Een FDG PET-CT scan is kosteneffectief, wanneer een scopie onder narcose in (dag)opname wordt beperkt tot met een FDG PET-CT scan voorgeselecteerde patiënten waarbij de scopie met nemen van bipten wordt gebruikt om de bevindingen van de FDG PET-CT scan te bevestigen (Uyl et al 2010).

Aanbevelingen

Evalueer de respons niet eerder dan drie maanden na de laatste bestraling wanneer er gekozen wordt voor een FDG PET-CT scan.

Verricht een FDG PET-CT-scan bij verdenking op een lokaal recidief hoofd-hals carcinoom en overweeg invasieve diagnostiek achterwege te laten wanneer de FDG PET-CT scan geen lokaal recidief opspoot .

Literatuur

- Kim JW, Roh JL, Kim JS, et al. (18)F-FDG PET/CT surveillance at 3-6 and 12 months for detection of recurrence and second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;109(12):2973-9.
- Rangaswamy B, Fardanesh MR, Genden EM, et al. Improvement in the detection of locoregional recurrence in head and neck malignancies: F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography compared to high-resolution contrast-enhanced computed tomography and endoscopic examination. *Laryngoscope* 2013;123(11):2664-9.
- Zundel MT, Michel MA, Schultz CJ, et al. Comparison of physical examination and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography 4-6 months after radiotherapy to assess residual head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):e825-32.
- Becker M, Burkhardt K, Allal AS, et al. [Pretherapeutic and posttherapeutic laryngeal imaging]. *Radiologe* 2009;49(1):43-58.

- Ong SC, Schöder H, Lee NY, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008;49(4):532-40.
- Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, et al. Systematic review: Accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy *Head and neck* 2008;889-897.
- Shintani SA, Foote RL, Lowe VJ, et al. Utility of PET/CT imaging performed early after surgical resection in the adjuvant treatment planning for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):322-9.
- Fakhry N, Lussato D, Jacob T, et al. Comparison between PET and PET/CT in recurrent head and neck cancer and clinical implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(5):531-8.
- Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, et al. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(1):23-34.
- Zimmer LA, Snyderman C, Fukui MB, et al. The use of combined PET/CT for localizing recurrent head and neck cancer: the Pittsburgh experience. *Ear Nose Throat J* 2005;84(2):104,106,108-10.
- Uyl-de Groot C, Senit A, de Bree R, et al. Chest CT and whole body 18F-FDG PET are cost effective in screening for distant metastases in head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2010;51:176-182.

Bijlage 1 hoofdstuk 16.3

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels 2007-feb 2014	2 exp "Head and Neck Neoplasms"/ (235707) 3 exp OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS/ (70211) 4 ((head adj7 cancer*) or (neck adj7 cancer*) or (oropharynx* adj7 cancer*) or (hypopharynx* adj7 cancer*) or (nasopharynx* adj7 cancer*) or (pharynx* adj7 cancer*) or (larynx* adj7 cancer*) or (throat adj7 cancer*) or (neck adj7 dissect*)).ti,ab. (37732) 5 (hnscc or (head adj7 carcinoma*) or (neck adj7 carcinoma*) or (oropharynx* adj7 carcinoma*) or (hypopharynx* adj7 carcinoma*) or (nasopharynx* adj7 carcinoma*) or (pharynx* adj7 carcinoma*) or (larynx* adj7 carcinoma*) or (throat adj7 carcinoma*)).ti,ab. (33270) 6 ((head adj7 tumor*) or (head adj7 tumour*) or (neck adj7 tumor*) or (neck adj7 tumour*) or (oropharynx* adj7 tumor*) or (oropharynx* adj7 tumour*) or (pharynx* adj7 tumor*) or (hypopharynx* adj7 tumor*) or (hypopharynx* adj7 tumour*) or (nasopharynx* adj7 tumor*) or (nasopharynx* adj7 tumour*) or (pharynx* adj7 tumour*) or (larynx* adj7 tumor*) or (larynx* adj7 tumour*) or (throat adj7 tumor*) or (throat adj7 tumour*)).ti,ab. (20038) 7 (hnscc or scchn).ti,ab. (4804) 8 (head adj7 (neck adj7 surg*)).ti,ab. (6966) 9 or/2-8 (262930) 10 limit 9 to (yr="2007 -Current" and (dutch or english or german)) (62083) 14 exp Tomography, Emission-Computed/ (76060) 15 ((FDG adj2 PET) or (PET adj2 CT)).ti,ab. (18611) 16 "positron emission tomography".ti,ab. (34053) 17 PET.ti,ab. (53584) 19 14 or 15 or 16 or 17 (100025) 20 10 and 19 (2699) 21 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (201139) 24 exp "Sensitivity and Specificity"/ (405988) 25 (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. (2779969) 26 (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. (919626) 27 (likelihood or LR*).ti,ab. (108278) 28 exp Diagnostic Errors/ (92960) 29 (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. (230053) 30 reproducibility.ti,ab. (49031) 31 (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. (15443) 32 "Reproducibility of Results"/ (266503) 33 accuracy.ti,ab. (223075)	32

	34 Diagnosis, Differential/ (374769) 35 Validation Studies.pt. (65603) 36 or/24-35 (4405358) 37 20 and 36 (1460) 38 Recurrence/ (156902) 39 Neoplasm Recurrence, Local/ (80827) 40 Neoplasm, Residual/ (6682) 41 (Recur* or residual or persistent).ti,ab. (638562) 42 38 or 39 or 40 or 41 (746039) 72 (radiotherapy or radiat* or irradiat*).ti,ab. or radiotherapy.fs. or exp Radiotherapy/ (535478) 80 42 or 72 (1213604) 82 37 and 80 (738) 94 21 and 82 (35) – 32 uniek	
--	---	--

Bijlage 2 hoofdstuk 16.3

Geselecteerd op volledige tekst	Inclusie / exclusie	Reden van exclusie
Kim 2013	Inclusie PET/CT vs physical	Biopt
Rangaswamy 2013	Exclusie	Patienten hadden chirurgie ondergaan
Zundel 2011	Inclusie PET/CT vs physical exam	Biopt
Becker 2009	Exclusie	Narrative review
Ong 2008	Inclusie PET/CT vs physical exam	Biopt
Shintani 2008	Exclusie	PET/CT median 27 dagen na chirurgie
Fakhry 2007	Inclusie PET/CT vs PET (median 25 Months)	Biopt
Bransetter 2005	Twijfel:	Heterogene groep patiënten (Patients were referred for staging of known malignancies ($n = 11$), for detecting recurrence of treated tumors ($n = 46$), or for identifying unknown primary lesions in the setting of nodal metastases ($n = 8$). PET/CT timing is onbekend
Zimmer 2005	Exclusie:	Patiënten hebben chirurgie en/of chemotherapie gehad
Kowalski 2007	Onderbouwing	
Basu 2007	Onderbouwing	
Rumboldt 2006	Onderbouwing	

Bijlage 3 hoofdstuk 16.3

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Research question: What is the diagnostic accuracy of PET/CT compared to endoscopy for diagnosing recurrent primary head and neck tumors

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kim, 2013	Type of study: Retrospective cohort Setting: Hospital Country: Republic of Korea Conflicts of interest: The study was granted by the Asan Institute for Life Science and Basic Science Research Program through the National Research Foundation (NRF) of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology (Grant No. 2012R1A1A2002039), Seoul, Korea (to J-L Roh). The authors declare no conflict of interest.	Inclusion criteria: Previously untreated HNSCC, undergoing curative treatment, 3–6- or 12-month post-treatment imaging with whole-body 18F-FDG PET/CT, and complete follow-up of at least 18 months after completion of treatment. Exclusion criteria: Patients with distant metastasis at the initial staging and those treated with palliative intent. N= 143 Median age (Range): 63 (20-83)	Describe index test: Whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT scans using a multi-slice PET/CT camera system (Biograph Sensation 16 and Truepoint 40, Siemens Medical System, Knoxville, TN, USA; or Discovery STE 8, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) equipped with 16-, 40-, or 8-slice CT scanners after 3-6 and 12 months. Cut-off point(s): Imaging with implicit threshold.	Describe reference test: Test positives: biopsy and follow-up. Test negatives: follow-up Cut-off point(s): No threshold reported.	Endpoint of follow-up: Median 30 months (range 19 to 45 months) For how many participants were no complete outcome data available? 3-6 months 10 (7%) 12 months 24 (17%) Reasons for incomplete outcome data described? At the last follow-up, 18 (13%) patients had died of HNSCC, 3 (2%) had died of other causes, 20 (14%) were alive with disease, and 102 (71%) had no evidence of disease.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): 3-6 months after treatment: Sens: 96% (89 to 100%) Spec: 91% (85 to 96%) PPV: 72% NPV: 99% LR+: 10,2* LR-: 0,04* 12 months after treatment: Sens: 93% (83 to 100%) Spec: 95% (89 to 99%) PPV: 83% NPV: 98% LR+: 17,0* LR-: 0,08*	

		Sex: % M 79% male Primary site: Larynx: 27% Oral cavity 24% Oropharynx 20% Hypopharynx 15% Nasopharynx 9% Nasal cavity 6%					
Zundel, 2011	Type of study: Retrospective cohort Setting: Hospital Country: Milwaukee, USA Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.	Inclusion criteria: Histologically confirmed carcinoma of the oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, or larynx, and patient choice of definitive RT for cure, with or without concurrent chemotherapy Exclusion criteria: Previous resection of primary disease intended for cure, recurrent HNC, RT of HNC intended for palliation, previous history of irradiation, or neck metastasis from unknown primary	Describe index test: FDG-PET/CT after 4-6 months Cut-off point(s): Residual fluorodeoxyglucose (FDG) uptake with an SUV of ≥ 2.5 and associated soft-tissue mass on the accompanying CT was defined as a positive PET/CT scan. Equivocal PET/CT was defined as residual FDG uptake with an SUV > 2.5 and no associated soft-tissue mass on the accompanying CT, or FDG uptake with an SUV < 2.5 with a suspicious soft-	Describe reference test: Patients with suspicious findings by physical examination or positive/equivocal findings by PET/CT were recommended for a tissue biopsy. Patients who refused biopsy were followed clinically for signs of disease with serial physical examinations, under the assumption that undetected residual disease or recurrence was unlikely given a sufficiently	Endpoint of follow-up: > 29 months For how many participants were no complete outcome data available? 0 (0%) For the purposes of this study, all scans categorized as equivocal were treated statistically as positive scans on the basis of the assumption that residual neoplasm could not be ruled out in those patients. Twelve of these 21 patients (12 of 21, 57%) with positive or equivocal scans underwent biopsy procedures to determine residual disease status after this post-RT PET scan; 4 had positive	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): 4-6 months after treatment: Sens: 100% (100 to 100%) Spec: 65% (51 to 78%) PPV: 19% NPV: 100% LR+: 2,8* LR-: 0,00*	

		cancer. N= 52 Mean age (rang): 56 (24-81) Sex: % M 69% male Primary tumor site: Oral cavity 6% Oropharynx 56% Nasopharynx 4% Larynx 25% Hypopharynx 5%	tissue lesion present on the accompanying CT. Negative PET/CT was defined as SUV <2.5 and absence of soft-tissue lesions on the accompanying CT images.	Test negatives: serial negative physical examinations over the follow-up period. long follow-up time. Cut-off point(s): No threshold reported.	biopsies for persistent disease, and 8 had negative biopsies. The remaining 9 subjects (9 of 21, 43%) declined a biopsy procedure but had negative serial otolaryngologic examinations and exhibited no clinical evidence of disease as of the most recent follow-up. Scans for these patients were therefore presumed to be false positives.		
Ong, 2008	Type of study: Retrospective cohort Setting: Cancer Centre Country: New York, USA Conflicts of interest: Not reported.	Inclusion criteria: Patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with definitive chemo-radiotherapy who had histologically confirmed HNSCC with neck lymph node metastases, no evidence of distant metastases (M0) (26), definitive treatment with concurrent chemoradiotherapy, and posttherapy 18F-FDG PET/CT no later than 6 mo after the end of	Describe index test: 555 MBq (15 mCi) of ¹⁸F-FDG injected intravenously. Images were acquired from the skull base to the upper thighs at a minimum of 45 min after 18F-FDG injection. The median time interval between the end of therapy and 18F-FDG PET/CT was 12 wk (range, 8–27 wk). In 35 patients, the 18F-FDG PET/CT scans were	Describe reference test: Biopsy, histopathology of neck dissection specimens (<i>n</i> 5 18), or clinical and imaging follow-up (median, 37 mo). Cut-off point(s): Not reported	Endpoint of follow-up: 37 months (range 8-60 months) For how many participants were no complete outcome data available? 19 (29%) Reasons for incomplete outcome data described? Died during follow-up (median time to death, 19 mo; range, 8–41 mo); 15 of these 19 individuals died of their disease, 3 of unknown cause, and 1 of a ruptured carotid artery secondary to radionecrosis. Of the 15	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): 2 - 5 months after treatment: Sens: 71% (38 to 100%) Spec: 89% (82 to 96%) PPV: 39% NPV: 97% LR+: 6,7* LR-: 0,32*	

		therapy. Exclusion criteria: Patients with cancer of the nasopharynx, paranasal sinuses, and salivary glands and patients who were treated with irradiation only and those treated with palliative intent. N= 65 Mean age ± SD: 57 ± 9 Sex: % M 89% male Primary tumor site: Oropharynx 75% Larynx 14% Hypopharynx 11%	obtained between 8 and 12 wk, in 28 patients between 13 and 20 wk, and in 2 patients .20 wk after the end of therapy. Cut-off point(s): Implicit threshold; F-FDG uptake was considered abnormal when it was focal (rather than diffuse), outside normal anatomic structures seen on companion CT, and of intensity greater than background blood-pool activity or uptake in adjacent normal tissue. Maximum standardized uptake values (SUVs) were measured for these lesions. Background SUV was also obtained for the contralateral normal neck side		patients who died of disease, 13 died from distant metastases, 1 from local disease, and 1 from local and regional disease.		
--	--	--	---	--	--	--	--

			and at the treated disease site.				
Fakhry, 2007	Type of study: Retrospective cohort Setting: University hospital Country: France Conflicts of interest: Not reported.	Inclusion criteria: All patients had undergone specific curative treatment (including radiotherapy) for head and neck squamous cell carcinoma. Exclusion criteria: Not reported N= 32 Mean age (range): 62.4 (42-78) Sex: % M 88% male Primary tumor site: Oropharynx 19% Hypopharynx 12% Oral cavity 28% Larynx 41%	Describe index test: PET and PET/CT imaging were performed using a Discovery ST camera (GE Medical System, Waukesha, USA) approximately 60 min after intravenous injection of 260–333 MBq of FDG. The interval between end of treatment and PET ranged from 6 to 95 months (mean, 25 months). Cut-off point(s): Imaging with implicit threshold.	Describe reference test: biopsy and/or clinical follow-up of at least 8 months Cut-off point(s): None reported.	Endpoint of follow-up: In patients without histological evidence follow-up was carried out after 8 months (range 8-19; mean 14). For how many participants were no complete outcome data available? None reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mean 25 months after treatment: Sens: 94% (84 to 100%) Spec: 57% (32 to 83%) PPV: 74% NPV: 89% LR+: 2,2* LR-: 0,1*	

***Interpreting Likelihood Ratios:**

0 excludes disease, infinity excludes normality

LR > 10 or < 0.1 = large change in likelihood

LR 5-10 or 0.1-0.2 = moderate change

LR 2-5 or 0.2-0.5 = small change

LR of 1 = no change

Table of quality assessment – diagnostic test accuracy studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2003). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question:

Study reference (first author, year of publication)	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?	Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard and vice versa?	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Were uninterpretable/intermediate (unclear) test results reported?	Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence
	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	yes/no/unclear	
Kim, 2013	Yes	Yes biopsy is the gold standard	Yes	Yes	No, verification bias is likely.	No, it was based on the results of the index test	No	Yes	No	No	B
Zundel, 2011	Yes	Yes biopsy is the gold standard	Yes	Yes	No, verification bias is likely.	No, it was based on the results of the index test	No	Yes	No	No	B
Ong, 2008	No, they excluded patients with cancer of the nasopharynx, paranasal	Yes biopsy is the gold standard	Yes	Yes	No, verification bias is likely.	No, it was based on the results of the index test	Yes	Yes	Yes	Yes	B

	sinuses, and salivary glands.										
Fakhry, 2007	Yes	Yes biopsy is the gold standard	Yes	Yes	No, verification bias is likely.	No, it was based on the results of the index test	No	Yes	Yes	No	B

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

A2: Index test compared to reference test (reference standard); cut-offs were defined a priori; independent interpretation of test results; an adequate number of patients were enrolled consecutively; all patients received both tests.

B: Index test compared to reference test, but without all the features mentioned for level A2.

C: Non-comparative studies

Hoofdstuk 17 Neveneffecten en toxiciteit

Uitgangsvragen

- 17.1 Op welke wijze kan radiatieschade na radiotherapie behandeld te worden?
- 17.2 Wat is het beleid ten aanzien van routinematige profylactische PEG-sonde plaatsing bij patiënten met een hoofd-halstumor die chemoradiatie ondergaan?

17.1 Behandeling radiatieschade na radiotherapie

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Radiatieschade en vooral late schade moet zorgvuldig en zo compleet mogelijk worden gegradeerd en geregistreerd.

Ter preventie van late radiatieschade is het bij toepassen van geaccelereerde bestraling essentieel dat het interfractie-interval lang genoeg is: tenminste zes uur en bij voorkeur acht uur.

Ter preventie van osteoradionecrose dienen tandheelkundige ingrepen voor aanvang van radiotherapie te zijn uitgevoerd.

Hyperbare zuurstof therapie kan overwogen worden bij de behandeling van ernstige laryngeale chondronecrose en osteoradionecrose van de mandibula.

17.2 Beleid routinematige profylactische PEG-sonde plaatsing hoofd-halstumor

Inleiding

Veel patiënten met hoofd-halstumoren hebben moeite met orale intake door de tumor en/of door de behandeling. Voor patiënten jonger dan 70 jaar met een stadium III-IV hoofd-halstumor geldt dat de locoregionale controle en overleving verbeterd door het toevoegen van chemotherapie aan de standaard behandeling met radiotherapie. Dit veroorzaakt echter wel een hogere morbiditeit, waaronder mucositis, odynophagie en dysphagie. Deze morbiditeit zorgt ervoor dat de meeste patiënten tijdens de behandeling op enig moment sondevoeding nodig hebben. Sondevoeding kan toegediend worden via een neusmaagsonde (NMS), een percutane endoscopische gastrostomie (PEG) of percutane radiologische gastrostomie (PRG). In dit hoofdstuk zal de term PEG gebruikt worden voor zowel het gebruik van een PRG, als een PEG.

Methode literatuuranalyse

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstellingen: “Wat is het effect van het plaatsen van een profylactische PEG-sonde in vergelijking met een PEG-sonde op indicatie bij patiënten met een hoofd-halstumor die chemoradiatie ondergaan?”

De volgende belangrijke uitkomstmaten werden gedefinieerd: voedingsstatus, kwaliteit van leven, dysfagie op korte en lange termijn, duur sondevoeding en complicaties.

In de databases Medline (OVID) en Embase is gezocht naar PEG-sonde bij patiënten met een hoofd-halstumor die chemoradiatie ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlagen van dit hoofdstuk. De literatuurzoekactie leverde 81 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Gerandomiseerd onderzoek;
- Systematische review van gerandomiseerd onderzoek;
- Vergelijking van PEG sonde met reguliere intake;
- Literatuur van 2000 tot en met heden;
- Nederlandse en Engelse literatuur.

Op basis van titel en abstract zijn 24 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst voldeed één gerandomiseerd onderzoek (Salas et al, 2009) aan de selectiecriteria. De reden voor exclusie van de andere studies is te vinden in de bijlagen. De zoekverantwoordingen en de evidencetabellen van de geselecteerde studies zijn tevens te vinden in de bijlagen van dit hoofdstuk. Alleen de data die relevant zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn in de evidence tabellen opgenomen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Salas et al., (2009) vergelijkt patiënten met chemoradiatie die profylactisch een PEG-sonde krijgen (N=21) met patiënten die de PEG-sonde niet profylactisch, maar alleen op indicatie krijgen (N=18). Van deze laatste groep hebben 13 patiënten een PEG-sonde

gekreken. De follow-up duur is 6 maanden. Mediane duur van de sondevoeding was 1,5 maand na eind van de behandeling (range één tot twee maanden).

Voedingsstatus

Salas et al., (2009) vonden zes maanden na behandeling met chemoradiatie een BMI-afname van $2,5(\pm 1,9)$ in de groep met een profylactische PEG-sonde ten opzichte van een afname van $1,8(\pm 1,4)$ in de groep met een PEG-sonde op indicatie. Dit verschil was niet significant ($p=0.36$).

Kwaliteit van leven

Salas et al., (2009) hebben de kwaliteit van leven gemeten met de vragenlijsten SF-36 en EORTC QLQ-C30. Met de SF-36 vragenlijst werden zowel op de korte termijn (direct na de behandeling) als op de langere termijn (zes maanden na de behandeling) geen verschillen gevonden voor de fysieke component. Voor de mentale component was er op de korte termijn een significant verschil in het voordeel van de profylactische PEG-sonde. Op de lange termijn werd geen significant verschil meer gevonden. Met de EORTC QLQ-C30 vragenlijst werden zowel op de korte als op de lange termijn geen verschillen gevonden in kwaliteit van leven.

Dysfagie op korte en lange termijn

Deze uitkomstmaat is niet onderzocht.

Duur sondevoeding

Deze uitkomstmaat is niet onderzocht.

Complicaties

Deze uitkomstmaat is niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor voedingsstatus en kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd omdat het de enige studie is, van beperkte omvang, die deze uitkomstmaat heeft onderzocht (imprecisie).

Conclusies

Laag	<i>Voedingsstatus</i> Zowel direct als na zes maanden na behandeling met chemoradiatie lijkt er geen verschil te zijn in de afname in BMI tussen patiënten met een profylactische PEG-sonde en een PEG-sonde op indicatie. <i>Bronnen (Salas et al., 2009)</i>
-------------	--

Laag	<i>Kwaliteit van leven</i> De profylactische PEG-sonde lijkt ten opzichte van de PEG-sonde op indicatie direct na behandeling met chemoradiatie een gunstig effect te hebben op de kwaliteit van leven op mentaal domein. Voor de kwaliteit van leven op fysiek domein lijkt er geen verschil te zijn. Op de lange termijn (zes maanden na behandeling met chemoradiatie) lijkt er geen verschil te zijn in het effect op de kwaliteit van leven. <i>Bronnen (Salas et al., 2009)</i>
	<i>Dysfagie op korte en lange termijn, duur sondevoeding, complicaties en kosten</i> Er is geen vergelijkend onderzoek waarin bij patiënten met een hoofd-halstumor is onderzocht of er een verschil is tussen de profylactische PEG-sonde en de PEG-sonde op indicatie in het effect op dysfagie op korte en lange termijn, duur van de sondevoeding en complicaties.

Overwegingen

Door het beperkte wetenschappelijk bewijs is het niet mogelijk om harde uitspraken te doen omtrent het profylactisch dan wel op indicatie plaatsen van een PEG-sonde bij patiënten met een hoofd-halstumor die behandeld worden met chemoradiatie.

Uit bovenstaande literatuur lijkt er geen verschil te zijn in gewichtsverlies tussen een profylactische PEG-sonde en een PEG-sonde op indicatie. Vergelijkbare resultaten worden ook gevonden in een retrospectieve studie van Strom et al. (2013). In deze studie werd geen significant verschil in gewichtsverlies gevonden tussen het profylactisch plaatsen van de PEG-sonde of een PEG-sonde op indicatie (N=300) één maand en drie maanden na chemoradiatie. Voor het plaatsen van een PEG-sonde op indicatie werden de volgende risicofactoren gevonden: geaccelereerde fractionering van de radiotherapie (OR 4.3), tumor stadium III of IV, cumulatieve cisplatinum dosering ≥ 200 mg/m² (OR 6,2) en BMI < 25 (OR 5.8). Hierbij dient te worden opgemerkt dat het plaatsen van een PEG-sonde in deze studie relatief laat wordt gedaan en de indicatie mogelijk eerder een late complicatie betreft dan acute toxiciteit. Bij de meeste patiënten ontstaat de indicatie voor een PEG-sonde al gedurende de behandeling.

Het besluit tot plaatsing van een PEG-sonde zal tijdens multidisciplinaire bespreking aan de orde dienen te komen, waarbij parameters uit het onderzoek van Strom et al. (2013) een handvat kunnen bieden voor het moment van PEG –plaatsing. Gezien het relatief lage percentage van PEG-plaatsing op indicatie (11,7%) in de studie van Strom et al. (2013), lijkt plaatsing van een PEG-sonde op indicatie bij patiënten met een hoofd-halstumor die worden behandeld met chemoradiatie een verantwoorde keuze. Hierbij spelen de mogelijke complicatierisico's van een PEG-sonde ook een rol.

Aanbevelingen

Bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom met een indicatie voor chemoradiatie:

Plaats niet routinematig een PEG sonde, maar alleen op indicatie.

Literatuur

- Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology* 2008;52(5):503-10.
- Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, et al. The prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):503-9.
- Strom T, Trotti AM, Kish J, Rao NG, McCaffrey J, Padhya TA, Lin HY, Fulp W, Caudell JJ. Risk factors for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement during chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surgery* 2013;139(11):1242-46.

Bijlage 1 hoofdstuk 17.2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000-aug. 2013 Engels, Nederlands	1 exp *"Head and Neck Neoplasms"/ (199382) 2 exp *OTORHINOLARYNGOLOGIC NEOPLASMS/ (57479) 3 ((head adj7 cancer*) or (neck adj7 cancer*) or (oropharynx* adj7 cancer*) or (pharynx* adj7 cancer*) or (larynx* adj7 cancer*) or (throat adj7 cancer*) or (neck adj7 dissect*)).ti. (18591) 4 (hnscc or (head adj7 carcinoma*) or (neck adj7 carcinoma*) or (oropharynx* adj7 carcinoma*) or (pharynx* adj7 carcinoma*) or (larynx* adj7 carcinoma*) or (throat adj7 carcinoma*)).ti. (13399) 5 ((head adj7 tumor*) or (head adj7 tumour*) or (neck adj7 tumor*) or (neck adj7 tumour*) or (oropharynx* adj7 tumor*) or (oropharynx* adj7 tumour*) or (pharynx* adj7 tumor*) or (pharynx* adj7 tumour*) or (larynx* adj7 tumor*) or (larynx* adj7 tumour*) or (throat adj7 tumor*) or (throat adj7 tumour*)).ti. (4858) 6 (hnscc or scchn).ti. (261) 7 (head adj7 (neck adj7 surg*)).ti. (2182) 8 or/1-7 (209173) 9 exp Chemoradiotherapy/ (2739) 10 (Chemoradiotherap* or chemoradiat* or bioradiat*).ti,ab. (14004) 11 (chemo* adj3 (concomitant or concurrent or synchronous)).ti,ab. (6910) 12 (chemo adj2 radio*).ti,ab. (3662) 13 9 or 10 or 11 or 12 (21389) 19 Intubation, Gastrointestinal/ (8307) 21 ("percutaneous endoscopic gastrostom*" or PEG* or PPEG* or "Percutaneous radiological gastrostom*" or PRG or "radiologically inserted gastrostom*" or RIG).ti,ab. (42516) 22 19 or 21 (50389) 23 8 and 13 (6056) 24 22 and 23 (82) 25 limit 24 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (73) 26 exp "costs and cost analysis"/ (181194) 27 economics/ (27033) 28 exp economics, hospital/ (19278) 29 exp economics, medical/ (13474) 30 exp economics, nursing/ (3878) 31 exp economics, pharmaceutical/ (2587) 32 exp "fees and charges"/ (26927) 33 exp budgets/ (11949) 34 ec.fs. (333266) 35 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (501510) 36 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1326) 37 (expenditure not energy).ti,ab. (10270) 38 or/26-37 (767749) 39 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (4630) 40 38 not 39 (763119) 41 25 and 40 (9) – 8 uniek 42 25 not 41 (64) – 57 uniek 43 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209413) 44 41 and 43 (4) – filter SR en kosten overlappen.	81
Embase (Elsevier)	'head and neck tumor'/exp/mj OR (head NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (pharynx* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (larynx* NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (throat NEAR/7 cancer*):ab,ti OR (neck NEAR/7 dissect*):ab,ti OR (head NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (neck NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (pharynx* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (larynx* NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (throat NEAR/7 carcinoma*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (head NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (neck NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (oropharynx* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (oropharynx*	

	NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (pharyn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (laryn* NEAR/7 tumour*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumor*):ab,ti OR (throat NEAR/7 tumour*):ab,ti OR hnscc:ab,ti OR scchn:ab,ti AND ('chemoradiotherapy'/exp/mj OR chemoradiotherap*:ab,ti OR chemoradiat*:ab,ti OR bioradiat*:ab,ti OR (chemo* NEAR/1 (concomitant OR concurrent OR synchronous)):ab,ti OR (chemo near/2radio*):ab,ti AND ('percutaneous endoscopic gastrostomy'/exp/mj OR 'percutaneous endoscopic gastrostomy':ab,ti OR peg*:ab,ti OR ppeg*:ab,ti OR 'percutaneous radiological gastrostomy':ab,ti OR prg:ab,ti OR 'radiologically inserted gastrostomy':ab,ti OR rig:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND [2000-2014]/py 6 SR, 3 kosten ('health care cost'/exp/mj OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti) – 3, 1 SR (uniek) 65 referenties, 16 uniek	
--	---	--

Bijlage 2 hoofdstuk 17.2

Geselecteerd op volledige tekst	Reden van exclusie
Corry, 2008	Voldoet niet aan de vraagstelling
Koyfman, 2012	Geen systematische review
Langius, 2013	Eén van de 2 geïnccludeerde RCT's voldoet niet aan de selectie criteria.
Nugent, 2010	Voldoet niet aan de vraagstelling
Nugent, 2010	2x hetzelfde artikel
Assenat, 2011	Geen RCT
Atasoy, 2012	Geen controlegroep
Corry, 2009	Geen RCT, geen andere uitkomstmaat dan RCT
Ishiki, 2012	Andere PICO
Kakuta, 2011	Andere taal
Magne, 2001	Geen RCT, geen andere uitkomstmaat dan RCT
McAllister, 2013	Andere vraagstelling (inbrengmethode)
McLaughlin, 2010	Andere vraagstelling
Mekhail, 2001	Retrospectief
Morton, 2009	Geen controlegroep
Nguyen, 2006	Geen controlegroep
Oozeer, 2011	Geen RCT, geen andere uitkomstmaat dan RCT
Peerawong, 2012	Andere taal
Romesser, 2012	Retrospectief
Rutter, 2011	Andere vraagstelling (timing PEG-sonde)
Takahashi, 2012	Andere taal
Wiggenraad, 2007	Geen controlegroep
Williams, 2012	Geen RCT, geen andere uitkomstmaat dan RCT
Zaals, 2013	Niet de juiste PICO, andere vraagstelling

Bijlage 3 hoofdstuk 17.2

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials) & Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Wat zijn de indicaties voor het plaatsen van een PEG sonde bij patiënten met een hoofd-halstumor die chemoradiatie ondergaan?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Salas, 2009	Computer generated randomized list	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

7. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
8. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
9. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
10. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
11. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
12. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Bijlage III: Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Salas, 2009	Type of study: Randomized controlled open study Setting: Hospital Country: France Source of funding: institutional grants from the 2003 Programme Hospitalier Recherche Clinique National. The sponsor was represented by Assistance Publique, Hôpitaux de Marseille	<u>Inclusion criteria:</u> Age >18 y; Stage III/IV head and neck cancer; BMI ≥20 kg/m²; <10% weight loss during last 6 mo; Karnofsky performance index ≥70 <u>Exclusion criteria:</u> contraindication for PEG; metastasis at diagnosis <u>N total at baseline:</u> Intervention: 21 Control: 18 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See table 1</i>	Systematic percutaneous gastrostomy Note: prophylactic PEG feeding before start CRT	No systematic gastromy Note: only enteral tube feeding by PEG if required (dysphagia or severe odynophagia, dehydration and/or loss of weight ≥15%, (n =13) during CRT	<u>Length of follow-up:</u> 6 months <u>Loss-to-follow-up:</u> No loss-to-follow-up <u>Excluded from analysis:</u> Two died in the control group and two died in the intervention group	Nutritional status: <u>Overall change in the BMI differences at 6 months:</u> I (N=19): -2.5 (± 1.8) C (N=16): -1.8 (± 1.4) P=NS Complications: Not measured Median duration time of the tube and range: Not measured Quality of life: <u>Mean change of the physical composite score of the SF-36 from baseline to End-RT:</u> I: -0.4 (± 10.3) C: -0.8 (± 10.5) P=NS <u>Mean change of the physical composite score of the SF-36 from baseline to 6 months post-RT:</u> I: 2.0 (± 10.2) C: -0.6 (± 12.0) P=NS <u>Mean change of the mental composite score of the</u>	

		<i>patient characteristics</i> Groups comparable at baseline? There are no significant differences between the two groups. Uncertain due to small research population.				<u>SF-36 from baseline to End-RT:</u> I: -0.2 (± 10.3) C: -11.1 (± 15.8) P= 0.04 <u>Mean change of the mental composite score of the SF-36 from baseline to 6 months post-RT:</u> I: 1.4 (± 15.1) C: -1.1 (± 20.1) P=NS <u>Mean change of EORTC QLQ-C30 domain score of the SF-36 from baseline to End-RT:</u> I: -0.8 (± 28.7) C: -4.2 (± 23.1) P=NS <u>Mean change of EORTC QLQ-C30 domain score of the SF-36 from baseline to 6 months post-RT:</u> I: 15.9 (± 30.6) C: -4.5 (± 36.4) P=NS Costs: Not measured	
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

5. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
6. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
7. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
8. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Hoofdstuk 18 Ondersteunende zorg

Uitgangsvragen

- 18.1 Hoe kan een gedragsverandering wat betreft roken en alcohol worden bereikt?
- 18.2 Hoe kan een gedragsverandering wat betreft roken en alcohol worden bereikt?
Aan welke eisen moet de voorlichting aan patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied voldoen?
- 18.3 Op welke wijze dient revalidatie van de slik- en stemfunctie plaats te vinden?
- 18.4 Bij welke patiënten met een hoofd-halstumor is fysiotherapie geïndiceerd?
- 18.5 Op welke wijze dient een trismus behandeld te worden bij patiënten met een hoofd-halstumor?
- 18.6 Welke mondzorg is vereist voor patiënten met hoofd-halstumoren?
- 18.7 Wat is de voedingsbehoefte van patiënten met een hoofd-halstumor die behandeld worden met (chemo)radiotherapie?
- 18.8 Welke psychosociale zorg is vereist voor patiënten met hoofd-halstumoren?

18.1 Gedragsverandering roken en alcohol bereiken

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Het is van belang een actief anti-rookbeleid en alcoholontwenningsbeleid te voeren.

Elke patiënt met een hoofd-halscarcinoom die rookt, dient adviezen te krijgen om te stoppen met roken. Hulp bij stoppen kan worden gegeven door gesprekken, nicotinesubstitutie, medicamenteuze ondersteuning en folders.

Om te voorkomen dat patiënten ontweningsverschijnselen krijgen door alcoholonthouding, is het aan te bevelen om een protocol te hanteren, waarin interventies beschreven worden, zoals het geven van medicatie, folders en verwijzingen naar de huisarts en hulpverleningsinstanties.

18.2 Voorlichting patiënten met kanker hoofd-halsgebied

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Aan de patiënt met kanker in het hoofd-halsgebied en aan diens naasten moet structureel gestandaardiseerde voorlichting worden aangeboden.

De voorlichting aan patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied moet niet alleen betrekking hebben op medisch biologische aspecten van diagnose en behandeling, maar ook op de gang van zaken rond de behandeling, de prognose en vooruitzichten en de te verwachten gevolgen voor het dagelijkse leven op kortere en langere termijn.

Aanbevolen wordt om de verpleegkundige een belangrijke rol te laten spelen in de voorlichting over de behandeling en over het omgaan met de beperkingen als gevolg van ziekte en behandeling. Daarnaast is ook een rol weggelegd voor andere professionals met wie de patiënt te maken krijgt.

Naast mondelinge informatie moet ook schriftelijke informatie gegeven worden. Het gebruik van moderne ict-technologie kan bijdragen aan verbetering van de informatievoorziening. Deze vormen van aanvullende informatie dienen te worden gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.

De voorlichting is het meest effectief wanneer deze aansluit bij de behoeften van de patiënt. Het gebruik van een gestandaardiseerde kwaliteit van leven lijst voor de screening van aanwezige (somatische en psychosociale) problematiek is behulpzaam voor het opsporen van problemen en wordt aanbevolen.

18.3 Revalidatie slik- en stemfunctie

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat:

- de logopedist deel dient uit te maken van het begeleidings- of revalidatieteam van patiënten met een hoofd-halscarcinoom;
- de logopedist voorafgaand aan de behandeling reeds ingeschakeld kan worden bij te verwachten ernstige slikproblemen en/of stemproblemen ten gevolge van (chemo)radiatie om de patiënt voor te lichten en te adviseren;
- er in de follow-up goede signaleringsmomenten ingebouwd dienen te worden met aandacht voor slik- en stemproblematiek;
- de stem- en slikrevalidatie na oncologische behandeling wordt gestart vanuit een op dit gebied deskundige logopedische setting bij voorkeur verbonden aan het centrum waar de primaire behandeling heeft plaatsgevonden.

18.4 Indicatie fysiotherapie hoofd-halstumor

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om bij patiënten die een halsklierdissectie hebben ondergaan de functie van de m. trapezius descendens te evalueren. Bij uitval van de m. trapezius descendens wordt fysiotherapie geadviseerd.

18.5 Behandeling trismus

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat het regelmatig meten van de mondopening (interincisale afstand) bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom zinvol is.

Het verdient aanbeveling patiënten, bij wie de mondopening afneemt tijdens de behandeling, te oefenen.

18.6 Mondzorg hoofd-halstumoren

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

Patiënten met een hoofd-halscarcinoom dienen voorafgaande aan de oncologische behandeling, voor focusonderzoek en behandeling van foci, te worden gezien door een tandheelkundig team.

Dentale patiënten, die in het hoofd-halsgebied worden bestraald, dienen ter preventie van bestralingscariës, naast het zorgen voor een goede mondhygiëne, om de dag 1% neutrale NaF gel op het gebit aan te brengen, bijvoorbeeld met fluoridekappen.

18.7 Voedingsbehoefte hoofd-halstumor na behandeling (chemo)radiotherapie

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbeveling

Tijdens radiotherapie en chemoradiatie dient 130% tot 150% van het basaalmetabolisme aan energie en 1,0 - 1,5 gram eiwit per kg lichaamsgewicht per dag te worden toegediend (BMI 18,5 - 27).

Screening op ondervoeding is verplicht.

18.8 Psychosociale zorg hoofd-halstumoren

Vanwege de gedateerdheid van deze module is alle onderbouwende tekst komen te vervallen. De richtlijncommissie hoofd-halstumoren adviseert deze module op korte termijn te reviseren. Alleen de aanbevelingen die de richtlijncommissie als actueel heeft beoordeeld, worden hier gepresenteerd.

Aanbevelingen

De patiënt met een hoofd-halscarcinoom wordt, naast de medisch specialist, bij voorkeur gezien door een oncologieverpleegkundige of een maatschappelijk werker, welke gespecialiseerd zijn ten aanzien van psychosociale oncologische problematiek bij de patiënt met tumoren in het hoofd-halsgebied.

Bij psychosociale problematiek dient er een verwijzing plaats te vinden naar een psycholoog, psychiatrisch verpleegkundige of psychiater.

Hoofdstuk 19 Transmurale overdracht

Uitgangsvragen

- 19.1 Bij wie kan de patiënt terecht met vragen of problemen waarbij het in eerste instantie niet duidelijk is wie de patiënt kan helpen?
- 19.2 Wat koppelt de specialist minimaal terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener voorafgaand aan de behandeling?
- 19.3 Wat koppelt de specialist minimaal aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener terug na de behandelfase?
- 19.4 Wat koppelt de specialist minimaal aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener terug aan het einde van de follow-up periode?

Inleiding (algemeen)

Waar in deze modules over transmurale overdracht huisarts staat geschreven, kan ook een andere eerstelijns zorgverlener, zoals de specialist ouderengeneeskunde, de tandarts of de AVG-arts, worden gelezen.

De huisarts blijkt in de praktijk vaak onvoldoende betrokken te worden in diverse fasen van het ziekte- en behandeltraject, vooral bij het opstellen en uitvoeren van het behandelplan, van een patiënt met een hoofd-halstumor. Het betreft laag-volume hoog complexe zorg bij patiënten met veel comorbiditeit. Continuïteit van informatie naar en van de huisarts en diens betrokkenheid is tijdens alle fasen van het zorgproces van belang, vooral bij kwetsbare (oudere) patiënten en patiënten met complexe somatische comorbiditeit en/of psychosociale problematiek. Het doel van deze module is om in het belang van de patiënt de overdracht en samenwerking tussen de specialist en huisarts optimaal te organiseren zowel tijdens de behandelfase als gedurende de follow-up.

19.1 Patiënt met vragen of problemen

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Tijdens de behandelfase zal de patiënt in het algemeen terug vallen op de specialist die op dat moment de hoofdbehandelaar is, vb. de hoofd-halschirurg, radiotherapeut of medisch oncoloog, dan wel een daartoe aangewezen contactpersoon (coördinerend verpleegkundige of case manager). Mensen vallen nu vooral na de behandelfase soms tussen wal en schip en weten niet goed wie zij dan aan moeten spreken, de mantelzorger, huisarts of specialist?

Aanbevelingen

Geef de patiënt de contactgegevens van zijn of haar aanspreekpunt in het ziekenhuis.
--

19.2 Terugkoppeling specialist aan de huisarts voor behandeling

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

In de periode voorafgaand aan de behandeling kan de patiënt contact opnemen met de huisarts/eerstelijns zorgverlener om aan de hand van de gegeven adviezen door de specialist de behandelopties te bespreken. Vandaar dat de huisarts door de specialist op de hoogte dient te worden gebracht van de diagnose en de overwegingen die hebben geleid tot een behandelvoorstel. In het behandelvoorstel dient ook de wijze van voedselinname benoemd te worden. Het belang van leefstijladviezen zoals stoppen met roken en overmatig alcoholgebruik vormt hiervan een onderdeel. Uitgebreide beschrijving over de prognose zal meestal niet kunnen worden gegeven omdat deze afhankelijk is van de resultaten (histologische bevindingen, respons op therapie) in de behandelfase.

Aanbevelingen

Koppel voorafgaand aan de behandeling minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener:

- de diagnose, overwegingen en het behandelplan;
- leefstijladviezen

19.3 Terugkoppeling specialist huisarts na behandeling

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Aan het einde van de behandelfase kan de patiënt nog veel klachten hebben van bijwerkingen. De patiënt kan dan met nog veel vragen blijven zitten, zoals medicatie die moet worden aangepast of afgebouwd. De patiënt heeft te maken (gehad) met veel zorgverleners. De patiënt zal met vragen vaak contact zoeken met de huisarts/eerstelijns zorgverlener. De huisarts/eerstelijns zorgverlener dient dan ook op de hoogte te worden gebracht wie er betrokken zijn bij de behandeling van de patiënt en wie waarvoor de contactpersoon is. Het verwachte verloop van de bijwerkingen en, indien relevant, de wijze van nabehandeling kan in de brief na de behandelfase worden aangegeven.

Aanbevelingen

Koppel na de behandelfase minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener:

- welke (para)medische specialismen betrokken zijn bij de patiënt;
- contactgegevens van het aanspreekpunt van de patiënt binnen het ziekenhuis;
- belangrijke gespreksonderwerpen, zoals leefstijladviezen;
- actuele problematiek;
- aanpassingen van medicatie voor comorbiditeit, zoals COPD of diabetes;
- medicatie, toedieningswijze en eventuele afbouwschema's;
- Te verwachten verloop van meest frequente bijwerkingen en advies daarbij;
- alert zijn op aanwezigheid van de volgende klachten of symptomen die langer dan drie weken bestaan:
 - zweren in de mond;
 - slikklachten;
 - heesheid;
 - zwellingen in de hals;
 - eenzijdige oorpijn;
 - eenzijdige bloedige afscheiding uit de neus;
 - veranderingen in klachtenpatroon.

19.4 Terugkoppeling specialist huisarts einde follow-upperiode

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Patiënten met een hoofd-hals tumor worden in het algemeen gedurende 5 jaar gecontroleerd door de specialist, primair gericht op recidief tumoractiviteit en (vroeg) gevolgen van de behandeling. Na deze periode wordt de kans op een recidieftumor dusdanig laag geschat dat de controles worden gestaakt. De huisarts/eerstelijns zorgverlener dient in de ontslagbrief te worden geïnformeerd over mogelijk blijvende bijwerkingen van de behandeling en de mogelijkheid van late complicaties zoals hypothyreoïdie en radionecrose na (chemo)radiatie. Zo dient de huisarts/tandarts ook alert te zijn op het risico op osteoradionecrose bij tandheelkundige ingrepen. In overleg met de radiotherapeut kan hiervoor een risicoschatting worden gemaakt afhankelijk van de lokaal gegeven dosis. Het gebruik van antibiotica profylaxe bij bloedige tandheelkundige ingrepen kan zijn aangewezen.

Patiënten met een hoofd-hals tumor betreffen veelal oudere mensen met veel comorbiditeit en/of met een ongezonde levensstijl (roken en overmatig alcoholgebruik). Hierdoor is het risico op secundaire tumoren verhoogd, vooral in het hoofd-hals gebied. In een ontslagbericht dient op deze aspecten te worden gewezen, waarin afhankelijk van de toekomstverwachting kan worden verwezen naar de richtlijnen pijnbestrijding, palliatieve zorg, stoppen met roken en de zorgstandaard kanker.

Aanbevelingen

Koppel aan het einde van de follow-up periode minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener:

- alert zijn op aanwezigheid van de volgende klachten of symptomen die langer dan drie weken bestaan:
 - zweren in de mond;
 - slikklachten;
 - heesheid;
 - zwellingen in de hals;
 - eenzijdige oorpijn;
 - eenzijdige bloedige afscheiding uit de neus;
 - veranderingen in klachtenpatroon.
- alert zijn op late gevolgen van de behandeling, zoals verdenking op osteoradionecrose;
- alert zijn op het risico op osteoradionecrose bij tandheelkundige ingrepen. In overleg met de radiotherapeut kan hiervoor een risicoschatting worden gemaakt afhankelijk van de lokaal gegeven dosis. Het gebruik van antibiotica profylaxe bij bloedige tandheelkundige ingrepen kan zijn aangewezen;
- alert zijn op verhoogd risico op schildklierdysfunctie (vooral hypothyreoïdie) en eventueel behandeling instellen;
- alert zijn op symptomen die duiden op een mogelijke secundaire tumor.

Hoofdstuk 20 Implementatieplan en indicatoren

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn hoofd-halstumoren. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdspad voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per januari 2016 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.

Voor de volgende aanbevelingen dient echter een langer implementatietermijn van drie jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat per januari 2018 iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen:

Indien er een indicatie is voor een chirurgische stadiëring van de hals bij patiënten met cT1-2N0 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte:

- verricht indien mogelijk een schildwachtklieprocedure. Bij patiënten met een positieve schildwachtklier zal in principe in een tweede operatie alsnog een halsklierdissectie worden uitgevoerd;

Bij een primaire reconstructie van de zenuw bij zenuwbeschadiging na parotischirurgie:

- gebruik statische correcties zo nodig in aanvulling op reïnnerverende ingrepen;
- gebruik locale, regionale of vrije spierlappen (dynamische correcties) als reïnnerverende ingrepen niet mogelijk zijn.

Verricht, indien technisch mogelijk, een endoscopische resectie bij T3-4 tumoren in de neusbijholte.

Bovenstaande aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren. De implementatie van bovenstaande aanbeveling kent daarom een langere implementatietermijn.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit echter wel. In onderstaande tabel wordt per module beschreven welke aanbevelingen een mogelijk effect met zich meebrengen op de zorgkosten en welk effect dit is.

Aanbeveling	Verwachte impact op zorgkosten
Verricht een PET-CT-scan bij verdenking op een lokaal recidief hoofd-hals carcinoom en overweeg invasieve diagnostiek achterwege te laten wanneer de PET-CT scan geen lokaal recidief opspoort.	Het minder verrichten van invasieve diagnostiek levert mogelijk een kostenbesparing op.
Indien er een indicatie is voor een chirurgische stadiëring van de hals bij patiënten met cT1-2N0 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte: - verricht indien mogelijk een schildwachtklierprocedure. Bij patiënten met een positieve schildwachtklier zal in principe in een tweede operatie alsnog een halsklierdissectie worden uitgevoerd; - een electieve halsklierdissectie is een goed alternatief voor bovenstaande.	Het verzorgen van de juiste expertise en faciliteiten voor het verrichten van de schildwachtklierprocedure vereisen mogelijk een eenmalige investering. Het daarna minder verrichten van halsklierdissecties zou een kostenbesparing met zich mee kunnen brengen.
Overweeg minimaal invasieve chirurgie (TORS of laser) bij carcinoom van de tonsil of tongbasis stadium I of II bij patiënten, die middels proefendoscopie geschikt zijn bevonden.	Het beschikbaar stellen van robotchirurgie vraagt om een eenmalige investering van de instelling. Daarnaast komen hier jaarlijkse onderhoudskosten en kosten per patiënt aan disposables bij kijken. Dit maakt dat deze aanbeveling nu nog niet kosten-efficiënt is. Voor het opereren van hoofd-halstumoren hoeft dan ook niet ieder centrum over een robot te beschikken, maar kan beter voor centralisatie worden gekozen.
Verwijs patiënt, zo nodig, naar een centrum waar minimaal invasieve behandeling beschikbaar is.	Deze aanbeveling betekent dat voor sommige patiënten een extra consult nodig is. Dit kan extra kosten met zich meebrengen.
Overweeg protonentherapie of bestraling met koolstof ionen bij patiënten met een irresectabele speekselkliertumor indien de gewenste dosis radiotherapie met fotonen niet kan worden gegeven zonder de gebruikelijke drempeldoses in	Behandeling met protonentherapie is duurder dan behandeling met protonen. Wel kunnen er ook kosten worden bespaard door het minder optreden van recidieven en behandelcomplicaties.

de kritieke structuren te overschrijden.	
Verricht, indien technisch mogelijk, een endoscopische resectie bij T3-4 tumoren in de neusbijholte.	Vanwege de verlaagde morbiditeit wordt verwacht dat het endoscopisch opereren een kostenbesparing met zich meebrengt. Wel is hier een investering voor nodig voor de eventuele aanschaf en het onderhoud van apparatuur.
Behandel tumoren in het hoofd-halsgebied met een indicatie voor (chemo)radiotherapie bij voorkeur met IMRT.	Hoewel het behandelen met IMRT al standaard zorg hoort te zijn, zou het voor sommige ziekenhuizen die hier nog niet aan voldoen een investering kunnen vereisen.
Zorg voor duidelijke afspraken over wie verantwoordelijk is voor welke delen van de follow-up.	Deze aanbeveling zou onnodige verwijzingen kunnen voorkomen en daarmee een kostenbesparend effect kunnen hebben.
<i>Bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom met een indicatie voor chemoradiatie:</i> Plaats niet routinematig een PEG sonde, maar alleen op indicatie.	Van deze aanbeveling wordt een kostenbesparend effect verwacht.
Geef de patiënt de contactgegevens van zijn of haar aanspreekpunt in het ziekenhuis.	Het aanstellen van een oncologieverpleegkundige of andere hulpverlener die als contactpersoon kan optreden brengt extra kosten met zich mee.
Koppel na de behandel fase minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener: – welke (para)medische specialismen betrokken zijn bij de patiënt; – contactgegevens van het aanspreekpunt van de patiënt binnen het ziekenhuis; – belangrijke gespreksonderwerpen, zoals leefstijladviezen; – actuele problematiek; – aanpassingen van medicatie voor comorbiditeit, zoals COPD of diabetes; – medicatie, toedieningswijze en eventuele afbouwschema's; – Te verwachten verloop van meest frequente bijwerkingen en advies daarbij; – alert zijn op aanwezigheid van de volgende klachten of symptomen die langer dan drie weken bestaan: – zweren in de mond; – slikklachten; – heesheid; – zwellingen in de hals; – eenzijdige oorpijn; – eenzijdige bloedige afscheiding uit de neus; veranderingen in klachtenpatroon.	De uitgebreide terugkoppeling naar huisartsen en eventueel andere eerstelijns zorgverlener zal mogelijk meer tijd van de behandelaar vragen. Hiervoor moet een vergoeding zijn opgenomen in de DOT.
Koppel aan het einde van de follow-up periode minimaal de volgende gegevens terug aan de huisarts en eventueel andere eerstelijns zorgverlener: – alert zijn op aanwezigheid van de volgende klachten of symptomen die langer dan drie weken bestaan: – zweren in de mond; – slikklachten; – heesheid; – zwellingen in de hals; – eenzijdige oorpijn; – eenzijdige bloedige afscheiding uit de neus; – veranderingen in klachtenpatroon. – alert zijn op late gevolgen van de behandeling, zoals verdenking op	

osteoradionecrose; - alert zijn op verhoogd risico op schildklierdysfunctie (vooral hypothyreoïdie) en eventueel behandeling instellen; alert zijn op symptomen die duiden op een mogelijke secundaire tumor.	
---	--

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVKNO, NHG, NIV, NVMKA, NVRO, NVNG, NVvP, NVvR, NVPC, V&VN)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, onder andere voor het verrichten van de schildwachtklieproceduur, het verrichten van endoscopische resectie bij T3-4 tumoren in de neusbijholte, het verrichten van een zenuwreconstructie na zenuwbeschadiging bij parotischirurgie.
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/keuzehulpen.
- Behandeling met protonentherapie wordt op dit moment nog niet aangeboden in Nederland. Patiënten dienen daarvoor naar het buitenland te reizen, wat voor sommige patiënten bezwaarlijk is. Het opstellen van verwijsprotocolen voor protonentherapie door de NVRO kan het beschikbaar komen van protonentherapie in Nederland bevorderen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisite.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van de financiering van de zorg voor patiënten met hoofd-halstumoren wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn hoofd-halstumoren en deze toepassen in de praktijk. Het verzorgen van een goed ingericht ziekenhuisinformatiesysteem kan bijdragen aan de implementatie van de aanbevelingen die betrekking hebben op de verslaglegging van beeldvormend en pathologie-onderzoek en de terugkoppeling aan huisartsen en eventueel andere eerstelijns zorgverleners.

Van zorgverleners wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Toevoegen van richtlijn aan richtlijnendatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Indicatoren

Voor deze richtlijn zijn geen indicatoren ontwikkeld. Tegelijkertijd met de ontwikkeling van de richtlijn hoofd-halstumoren liep een traject voor het, op basis van richtlijnen, opstellen van een multidisciplinaire indicatorenset in het kader van de landelijke audit voor hoofd-halstumoren.

Bijlage 1 Belangenverklaringen

Werkgroep	Functie	Nevenfuncties	Belangen
Langendijk	Hoofd afdeling Radiotherapie UMCG	Voorzitter Landelijk Platform Protonen Therapie (LPPT) (onbetaald) Chair EORTC Head and Neck Cancer Group (onbetaald)	geen
Leemans	Hoogleraar/ Afdelingshoofd KNO-heelkunde/hoofd-halschirurgie VUMC		geen
De Boer	Hemato-oncoloog Oncoloog	Beide functies in dienstverband werkzaam met zowel klinische als research taken	geen
Smeele	NKI/AVL 0,6 fte AMC 0,4 fte	voorzitter Nederlandse Werkgroep Hoofd-hals Tumoren (onbetaald)	geen
Van der Laan	Lid richtlijncommissie	geen	geen
Van Bongers	Nucleair geneeskundige Diakonessenhuis Utrecht		geen
Pameijer	Radioloog, UMCU		geen
Verbist	Radioloog (hoofdhals- en neuro): '- Leids Universitair Medisch Centrum (80%) '- Radboud Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen (20%)	-	geen
Terhaard	- radiotherapeut - oncoloog - opleider	geen	geen
Roodenburg	Kaakchirurg - oncoloog UMCG Voorzitter werkgroep Hoofdhals-tumoren Voorzitter visitatiecommissie Nederlandse werkgroep Hoofdhals-tumoren Voorzitter Oncologie commissie NVMKA	Reserve officier Koninklijke Landmacht Rang: l. kol. Functies: - docent opleiding alg. mil. Arts - docent Battlefield atls - clinical director veldhospitaal	geen
Bloemena	klinisch patholoog (0,6), hoogleraar Orale Pathologie (0,4)		geen
Van Herpen	internist-oncoloog	geen	geen
Klomp	Verpleegkundig specialist KNO/kaakchirurgie	-	Geen

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Belangen</i>
<i>Werker</i>			geen

Bijlage 2 Verslag invitational conference

Datum: Woensdag 20 juni 2012 van 18.00 tot 21.00 uur.

Aanwezig: Ad de Bruine (NSvG), Petra Verdouw (NSvG), Ella van Dienst (Stichting Klankbord), J.T. Tamsma (NFU), Jos van Loenhout (Nefarma), Jan Oltvoort (Nefarma), Marthein Gaasbeek Janzen (CVZ), Hermien Goderie (Verenso), Marjolein Verkammen (PWHHT), B. Verbist (NVVR), F.A. Pameijer (NVVR), Chris Terhaard (NVRO), Vivian Bongers (NVNG), Elisabeth Bloemena (Nederlandse Vereniging Pathologie), Carolien van Andel (NVKNO), Bernard van der Laan (NVKNO), Lilly Ann Van Der Velden (NFU/LUMC), H. Kuijpers (Coöperatie VGZ), Theo Kuiper (Achmea), René Leemans (NVKNO), Ludi Smeele (NVMKA), Jan Paul de Boer (NIV), Teus van Barneveld (OMS) en Irene Loman (verslag, OMS).

1. Opening en kennismaking

René Leemans opent de bijeenkomst. De aanloop naar de huidige richtlijn, financiering, kaders en voorbereidingsgroep worden geïntroduceerd. Er volgt een voorstelronde waarin alle aanwezigen zich voorstellen.

2. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling

Teus van Barneveld licht het doel van de avond toe en schets een beeld van het proces van de richtlijnontwikkeling hoofd-halstumoren. Hij benadrukt de modulaire opbouw van de richtlijn en het aansluiten bij het veld.

3. Afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen

René Leemans licht het raamwerk van de te ontwikkelen richtlijn toe. Dit raamwerk is in een subgroep vanuit vier direct betrokken specialismen ontwikkeld. Graag wil de werkgroep hierop commentaar tijdens de discussie vanavond.

4. Discussie

Algemeen:

- er wordt gevraagd of de kwaliteitscriteria, zoals deze zijn opgesteld door Stichting Klankbord en de NSvG, ook meegenomen worden in de te ontwikkelen richtlijnen. Antwoord: zeker evenals de kwaliteitscriteria van de NWHHT en IGZ;
- er wordt gevraagd of er ook zorgpaden aangegeven worden in de richtlijn. Antwoord: de richtlijn biedt bouwstenen voor zorgpaden;
- er wordt aandacht gevraagd voor het risico van ‘te visionair’ denken, de aanbevolen zorg dient wel realistisch te zijn. Er zou een scheiding van visionair denken en de toestand van de huidige zorg moeten zijn;
- de zorg rondom hoofd-halstumoren is al sterk gecentraliseerd en gespecialiseerd. De verwachting is dat praktijkvariatie daardoor laag is;
- er wordt gevraagd of er expertise ingeschakeld gaat worden om een budgetimpact analyse mee te nemen in de richtlijn. Teus van Barneveld antwoordt dat er enkele UMC's zijn die hier ruime ervaring mee hebben;

- de verzekeraars zijn blij met het voornemen om normering mee te nemen in de richtlijn;
- is er aandacht voor therapie bij een recidief/residu;
- graag aandacht voor transmurale overdracht tussen het gespecialiseerde ziekenhuis en de zorgverleners in de directe omgeving (zoals de huisarts). Hierbij kan gekeken worden hoe dit bij andere ziektes geregeld is, zoals Parkinson. Het zou helpen om de richtlijn op de dit gebied zo concreet mogelijk te maken, zodat hulpverleners beter kunnen inschatten of zij aan de gevraagde zorg kunnen voldoen.

Hieronder staat beschreven welke opmerkingen er gegeven zijn over het raamwerk.

Algemeen – epidemiologie:

- over dit onderwerp is al veel geschreven, bijvoorbeeld in rapport van de kankerbestrijding;
- graag aandacht voor de trends in risicofactoren, zodat preventiemaatregelen hierop genomen kunnen worden;
- het aantal gevallen van keelkanker stijgt, dit is te wijten aan HPV besmettingen. Daarom misschien een bredere inzet van HPV vaccinatie;
- het aantal mensen met hoofd-halstumoren is een relatieve kleine groep, daardoor dreigt de aandacht soms verloren te gaan voor dit onderwerp. Aan de hand van de richtlijn zou weer aandacht gevraagd kunnen worden voor deze groep.

Diagnostiek:

- er wordt gevraagd of er ook aandacht is voor de implementatie in de modulaire structuur van de recente containerrichtlijn unknown primary tumors, deze is slecht leesbaar wat betreft de toepasbaarheid voor hoofdhals tumoren. Antwoord: in deze richtlijn zal aandacht zijn voor tumoren met bekende primary. Recent is een richtlijn voor unknown primary ontwikkeld onder leiding van NVVP;
- graag aandacht voor uniforme PA-verslagen. Nu is er variatie welke bepalingen gedaan worden binnen verschillende Nederlandse centra. Daardoor mogelijk verschil in incidentie tussen regio's;
- pathologie is nu versplinterd binnen de verschillende hoofdstukken van de richtlijn weergegeven. Graag, conform Oncoline, één hoofdstuk pathologie;
- CVZ wil graag aandacht voor onnodige diagnostiek. Antwoord: er wordt gewerkt aan een audit systeem, waarbij hiervoor ook aandacht zal zijn;
- er wordt gediscussieerd over de waarschijnlijkheid dat in de toekomst het budget voor zorg zal krimpen, gezien de explosieve stijging van zorgkosten:
 - dure geneesmiddelen komen vanuit het ziekenhuisbudget. Budgetimpact analyse is daarom belangrijk in een richtlijn;
 - het is niet meer alleen een medische beslissing om een behandeling wel/niet aan te raden. De tijd is veranderd en er is minder geld beschikbaar;
 - keuzes dienen gemaakt te worden aan de hand van evidence based medicine en budget impact analyse;
 - een clinicus kan zijn ogen niet meer sluiten voor kosten. Zij zouden onzinnige zorg moeten afraden en zinvolle zorg moeten aanraden;
 - lastige discussie, want de 'baten' van de gezondheidszorg vallen buiten de gezondheidszorg, zoals kwaliteit van leven, kunnen werken, etc.
- voor de PET zijn goede indicaties gegeven in de vorige richtlijnen. Naar het kostenplaatje is echter geen onderzoek gedaan;

- raamwerk 2.2.1 (beeldvorming diagnostiek): orofarynx dient hier toegevoegd te worden;
- enkele onderdelen van het raamwerk zouden samengevoegd kunnen worden: (kraak)benig aantasting + prevertebrale fascia uitbreiding + PET + diagnostiek primaire tumor.

Behandeling mondholte en orofarynx carcinoom:

- graag aandacht voor behandelingsmodaliteit van de superselectieve halsklierdissectie en sentinel node procedure;
- aandacht wordt gevraagd hoe om te gaan met de buitenprotocolaire behandeling van hoofd-hals tumoren. Ca. 30% van de patiënten kan niet volgens de richtlijn behandeld worden.

Larynx carcinoom:

- graag ook aandacht voor grote en kleine T4 tumoren. Met namen aandacht voor bestraling en daarna opereren in relatie tot kwaliteit van leven;
- T4b toevoegen.

Hypofarynx carcinoom:

- geen opmerkingen over.

Speekselklier carcinoom:

- is er ook aandacht voor benigne tumoren, want hier is momenteel nog geen richtlijn over. Het antwoord hierop luidt dat de afbakening van de richtlijn gericht is op maligne tumoren en dat benigne tumoren niet mee genomen worden;
- er wordt aangegeven dat het waarschijnlijk is dat oncologische chirurgen uit een perifeer ziekenhuis benigne speekselkliertumoren behandelen. Indien zij maligne speekselkliertumoren tegenkomen zouden zij moeten verwijzen naar een specialistisch centrum. Eventueel zouden verzekeraars hierop alert kunnen zijn;
- de incidentie van primaire speekselkliertumoren is zeer laag. In Nederland worden regelmatig naar de glandula parotis gemetastaseerde metastasen gezien.

Neus, neusbijholte carcinoom:

- er wordt gevraagd of nasofarynx carcinoom in de richtlijn wordt opgenomen. Antwoord hierop is dat dit niet binnen de scope van de richtlijn valt, maar eventueel in de toekomst toegevoegd kan worden.

Neveneffecten en toxiciteit:

- er wordt gevraagd of fistelvorming ook wordt meegenomen in de richtlijn, omdat er regionale verschillen lijken te zijn in voorkomen. Er wordt geantwoord dat tijdens de audits hiervoor ook aandacht zal zijn;
- in dit hoofdstuk zou aandacht moeten zijn voor kwaliteit van leven en de keuze van de patiënt hierin aan de orde laten komen.

Protonentherapie:

- in Nederland is men bezig een of meerdere protonenfaciliteiten van de grond te krijgen. Momenteel moeten patiënten voor zo'n behandeling naar het buitenland. Men vraagt zich af of voor de protonentherapie voldoende evidence is.

Ondersteunende zorg:

- graag eenduidige benamingen voor de paramedici gebruiken;
- kan worden samengevoegd als één module;
- graag aandacht voor schouderklachten na chirurgie en de psychosociale zorg na een hoofd-halstumor;
- graag aandacht voor voorlichting in de spreekkamer; keuzes van de patiënt en gevolgen voor kwaliteit van leven;
- lotgenotencontact is erg belangrijk. Alle relevante patiëntenverenigingen dienen genoemd te worden;
- bij stemrevalidatie graag de patiënten voor de operatie zien, zodat bekend is hoe de stem klonk voor de operatie.

(Vroeg) palliatieve en terminale zorg:

- als patiënten uitbehandeld zijn dan gaan zij terug naar de eerstelijns zorg. De patiëntenverenigingen merken op dat de eerstelijns zorg weinig ervaring heeft met hoofd-halstumoren. Goede overdracht is daarom erg belangrijk. Aan de eerstelijns zorg moet bij de overdracht worden aangegeven dat zij indien nodig altijd kunnen terugvallen op het specialistisch centrum. Het is niet gewenst dat de palliatieve zorg door het specialistisch centrum wordt uitgevoerd, omdat dit vaak ver weg is;
- de mediane overleving in de palliatieve fase bedraagt ca. zes maanden. Voor algemene klachten kunnen patiënt goed terecht in de eerste lijn. Maar kennis van orgaan specifieke klachten is gering in de eerste en tweede lijn. Zodoende zal expertise op dit gebied zeer gewenst zijn in de centra;
- behandeladviezen met betrekking tot ‘blow-out’ dient toegevoegd te worden aan de richtlijn, want het veld heeft behoefte aan een richtlijn hierover.

Follow-up:

- dit hoofdstuk is wellicht beter op zijn plek na het hoofdstuk behandeling.

Aan de aanwezigen wordt gevraagd om één prioriteit en één onderwerp te noemen die geen prioriteit heeft:

Prioriteit	Geen prioriteit
Goede richtlijn ontwikkelen waar de clinicus iets aan heeft.	Visionaire visies
Richtlijn speekselklier carcinoom	Epidemiologie, want deze is al voldoende beschreven.
Kwaliteitscriteria voor paramedici	Palliatieve zorg, want deze is al voldoende beschreven
De rol van patiëntenverenigingen. Voorlichting, begeleiding en samenkomen medisch expertise met ervaringsdeskundigheid.	Het kostenaspect
Paramedische zorg	Epidemiologie
Richtlijn hoofd-halstumoren	Palliatieve zorg
Eén overzicht van minimale dataset PA-verslag	Additionele markers
Eén overzicht van minimale dataset radiologie-verslag	
Goede afstemming nucleaire en radiologische zorg	
Kader met stukje over patiëntveiligheid van zorg (top 3 risico's voor patiënten).	
Buiten protocolaire patiënten, zoals wilsonbekwamen en patiënten met morbiditeit.	Psychosociale en palliatieve zorg, al veel over geschreven.
Normen	Niks, als iemand het belangrijk vindt voor de richtlijn dan graag erin.
Advies over aantal centra, normen aantal patiënten	Preventie, de richtlijn gaat over behandeling.
Goede onderbouwing. Aandacht voor ‘stepped care’ in behandeling. Preventie.	Witte raven, de uitzonderingen
Palliatieve zorg, omdat het andere zorg betreft dan de	

Prioriteit	Geen prioriteit
reguliere palliatieve zorg.	
Overdracht en terugverwijzing naar ziekenhuis	
Waarde en keuze diagnostiek, ook in follow-up.	Epidemiologie
PET bij controle chemotherapie	
Voorlichting en communicatie, vooral bij diagnosestelling. Eén aanspreekpunt voor de patiënten in een ziekenhuis.	
Modulair: gecombineerde en systemische behandeling	Eruit: wat is vergelijking met de vorige richtlijn obsoleta is geworden, bijvoorbeeld in kader.
Minimalen uitkomsten van MDO, wat vastgelegd en afgesproken moet worden.	
Implementatie: gebruiksvriendelijke richtlijnen en audits ter controle van de implementatie.	
Uitkomstmaten voor literatuurbewoordeling, ook voor audits en evaluatie van behandeling (PROMS).	
De plaats van de sentinel node procedure voor in elk geval mondholte carcinoom worden onderzocht en beschreven, waarbij de uitkomst van een binnenkort te verwachten grote studie liefst moet worden meegenomen om te voorkomen dat de richtlijn op korte termijn al weer achterhaald raakt.	

5. Vervolgprocedure

De aanwezigen van de invitational conference krijgen het concept verslag van de bijeenkomst via de mail toegestuurd. Zij kunnen dan eventueel wijzigingen en toevoegingen voorstellen. Als de richtlijn in concept gereed is zullen de deelnemers deze ontvangen. Zij kunnen ook hierop input leveren.

6. Rondvraag

Geen vragen.

7. Afsluiting

Teus van Barneveld dankt de aanwezigen voor hun input en sluit de bijeenkomst.

8. Toegezonden stukken

De volgende reacties zijn toegezonden naar aanleiding van de invitational conference.

Nefarma:

Het proces betreft het maken van een update van een bestaande richtlijn en zal voor de komende jaren relevant moeten zijn. Bij behandeling van gemetastaseerde ziekte en van recidieven hebben zich de afgelopen jaren zich toch belangrijke ontwikkelingen voor gedaan en zullen zich voordoen. Dat maakt dat een/het hoofdstuk daarover meer aandacht vraagt dan bij de vorige versie.

- bij de diagnostiek vragen wij extra aandacht voor het aanvullend onderzoek op het histologisch materiaal om naar subtypering van tumoren op basis van moleculaire kenmerken zoals Mutaties, receptoren, etc.) en op virale drivers zoals HPV. Wellicht is ook biobanking een goede manier om betere inzichten te verkrijgen in respons en uitkomst van behandeling;

- de overleving wordt langer, inzicht in en weging van langere termijn effecten van behandelingen worden belangrijker, ook om patiënten beter bij keuzes te betrekken;
- in het verlengde hiervan dienen korte en lange termijn bijwerkingen en ook kwaliteit van leven gegevens expliciet mee genomen te worden bij de wegingsfactoren;
- de rol en plaats van (neo) adjuvante behandelingen met targeted therapies en (radio)chemotherapie;
- herbehandeling en salvage radiotherapie vormen een probleem waar veel vragen over de effectiviteit en de mogelijkheden zijn;
- het is goed om in de samenvatting aandacht te vragen voor de effecten van systemische therapie. Wellicht kan er een apart hoofdstuk worden ingegaan op de situatie anno 2012 (inclusief de neo-adjuvante behandeling) waar belangrijke actuele gegevens komen te staan. In de overige hoofdstukken kan hier dan naar verwezen worden.

NHG:

1. Epidemiologie en symptomen voor vroegdiagnostiek (bv heesheid > 3 weken is aanleiding om diagnostiek te doen) overigens vind ik dat er dan ook de mogelijkheid zou moeten zijn om snel een scopie te laten doen als diagnosticum voor de huisarts en het daar dan bij te kunnen laten (soort transmurale afspraak). Dit geldt des te meer voor klachten als Globus gevoel. (Frequentie heesheid en schorheid bij huisartsen is groot; kans op kanker is klein in zijn populatie.);
2. Er zou heel apert stil gestaan moeten worden bij de vraag: wel of niet behandelen. Hoe mutilerend is de ingreep en wat zijn de reële kansen op curatie. Hoe ellendig kan het leven na een dergelijke ingreep zijn. Mijn ervaring is dat dit haast nooit besproken wordt; (“nee wij gaan proberen alles zo goed mogelijk weg te halen; ja uiteraard beschadigen wij daarbij wel maar...” en daar wordt dan overheen gepraat) Kortom: grenzen aan de behandeling; Niet alles moet wat kan; soms is het beter om iets niet te doen. Optimale behandeling is niet hetzelfde als maximale behandeling. (dit geldt mutatis mutandis voor veel meer tumoren. Gelukkig besteedt de KNMG er binnenkort een symposium aan). Huisartsen zijn mogelijk te vaak te somber over de prognose. Specialisten mogelijk vaak te optimistisch over het nut van curatieve maar ook palliatieve behandelingen;
3. Nazorg zou in samenspraak met de eerste lijn plaats kunnen (en moeten?) vinden. Ik pleit voor om en om controles specialist/huisarts. In de ontslagbrief zou moeten staan wat risico's zijn waar de huisarts op zou moeten letten. Kans op recidieven (statistisch) zou ook informatie zijn waar ik als huisarts in geïnteresseerd zou zijn.

NVNG:

Rol PET bij diagnostiek:

In de vorige richtlijnen is de rol van 18F-FDG-PET(-CT) vrijwel onbesproken. Enkel in de richtlijn hypopharynxcarcinoom wordt over de PET besproken, zonder krachtige aanbevelingen te doen. Er staat in de oude richtlijnen dat er onvoldoende PET scanners beschikbaar zijn in Nederland. Dat is allang achterhaald. Wel moet worden uitgezocht of er voldoende evidence is om PET aan te bevelen voor diverse indicaties (respons op chemotherapie, screening op afstandsmetastasen/ tweede primaire tumoren bij patiënten die zodanig at risk zijn dat screening zinvol is.)

Voor (kraak)benige aantasting en prevertebrale fascia uitbreiding eventueel geïntegreerde PET-CT diagnostiek gebruiken, maar PET is niet geschikt voor aantonen van (kraak)benige aantasting en prevertebrale fascia uitbreiding.

Sinds het verschijnen van de vorige richtlijnen is er waarschijnlijk meer evidence voor PET voor het al dan niet hebben van een bijdrage aan de diagnostiek voor:

- primaire diagnostiek (waarschijnlijk geen evidence);
- recidief ziekte;
- diagnostiek afstandsmetastasen bij risicopatiënten;
- responsmeting op radio-, chemotherapie.

Dit item moet dus worden herzien in de nieuwe richtlijn.

Vereniging van Nederlandse Fabrikanten van Kinder- en Dieetvoedingsmiddelen (VNFKD):

De huidige bestaande richtlijnen voor hypofarynx, larynx en mondholte-orofarynxcarcinoom vertonen aanzienlijke verschillen in de uitwerking van het onderdeel voeding en dieettherapie. Een update van de richtlijn zou er voor moeten zorgen dat dit onderdeel voor de verschillende typen carcinomen met elkaar in overeenstemming wordt gebracht met in acht neming van de laatste inzichten en richtlijnen op dit gebied. Het uitkomen van de richtlijn ondervoeding bij patiënten met kanker in maart 2012 verdient als zodanig aandacht in een update van de hoofdhals richtlijn.

In de behandeling en opvolging van ondervoeding en gewichtsverlies bij patiënten met hoofd-halskanker zou het belang van een multidisciplinaire aanpak, waarbij ook de eerste lijn betrokken is, benadrukt moeten worden. Aandacht voor een goede transmurale overdracht van voedingszorg is hierbij belangrijk.

Gezien de complexe voedingsproblematiek bij patiënten met hoofdhals tumoren wordt nu al geadviseerd de diëtist direct na diagnose in te schakelen. Het belang van protocolering van de voedings- en dieettherapie als ook de screening op ondervoeding /gewichtsverlies, waarin de rol van specialisten, verpleegkundigen en diëtisten duidelijk zijn opgenomen, verdient aandacht.