

Larynxcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 3.0

Datum Goedkeuring: 15-08-2010

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Nederlandse
Werkgroep Hoofd-Hals tumoren
(NWHHT)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Diagnostiek	6
Diagnostiek primaire tumor	6
Beeldvormende diagnostiek	7
Volumetrie	7
Kraakbeeninvasie (CT en MRI)	8
Verslaglegging (het bipt)	10
Diagnostiek multiple tumoren	12
Diagnostiek metastasen	12
Radiologische diagnostiek van halskliermetastase	12
Radiologisch onderzoek naar metastasen en synchrone tumoren op afstand	17
Behandeling	18
Beleid bij ernstige dysplasie/carcinoma in situ	18
Beleid bij T1 tumoren	20
T1 glottisch larynxcarcinoom	20
T1 supraglottisch larynxcarcinoom	29
Beleid bij T2- en kleine T3-tumoren	34
Beleid bij T3- en T4-tumoren	40
Recidief van T2-T4-tumoren	48
Complicaties	54
Complicaties na chirurgie	55
Chyluslekkage na halsklierdissectie	55
Hypothyreoïdie	56
Toxiciteit en complicaties van (chemo-) radiotherapie	57
Ondersteunende zorg	62
Voorlichting en communicatie	62
Slikrevalidatie en stemrevalidatie	64
Beoordeling van stemkwaliteit	69
Gevolgen van totale laryngectomie	69
Stemrevalidatie na totale laryngectomie	71
Informatieverstrekking en begeleiding	72
Longrevalidatie	72
Reukrevalidatie	73
Vermoeidheid	73
Mantelzorg	74
Roken en alcohol	74
Fysiotherapie	75
Trismus	77
Mondzorg	77
Psychosociale zorg	84
Voeding en dieettherapie	86
Palliatieve zorg	94
Follow up	99
Referenties	101
Bijlagen	205
Notities	209
Disclaimer	211

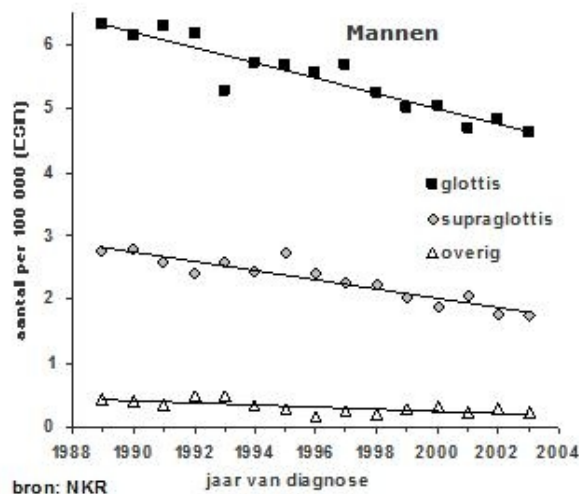
Algemeen

Literatuurbespreking:

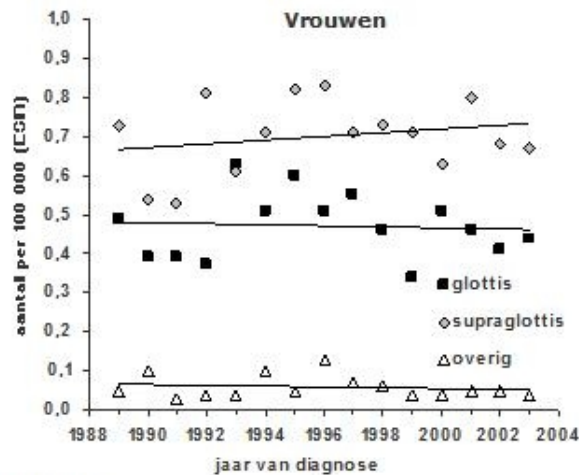
Bij de onderbouwing van de aanbevelingen wordt gebruikgemaakt van de gegevens van de Kankerregistratie¹ en gegevens uit het Transitieproject.² Verder worden aannamen gedaan met betrekking tot de aantallen huisartsen en KNO-artsen. Er zijn ongeveer 8.400 huisartsen in Nederland en 350 KNO-artsen: dit zijn gemiddeld 24 huisartsen per KNO-arts of 60-80 huisartsen per KNO-maatschap.

In het Transitieproject zijn gegevens verzameld van 1 februari 1985 tot 1 januari 1995 door in totaal 54 huisartsen op 23 locaties. Het eindresultaat is een referentiebestand van circa 50.000 mensen met 93.297 patiëntjaren, 236.027 zorgepisoden, 389.709 contactredenen en 617.805 (diagnostische en therapeutische) interventies, waaronder verwijzingen. De 'International Classification of Primary Care' (ICPC) maakt het mogelijk de meest voorkomende klachten, diagnoses en diagnostische en therapeutische interventies in de huisartspraktijk te benoemen en te ordenen.

Volgens cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie is het aantal nieuwe patiënten met een larynxcarcinoom al jaren stabiel op ongeveer 700 per jaar. Dat wil zeggen dat een huisarts eens per twaalf jaar een nieuwe patiënt krijgt met deze aandoening. Het aandeel van vrouwen is langzaam gestegen van ongeveer 11% eind jaren '80 tot ongeveer 16% in de periode 2001-2003. Bij een stabiel aantal patiënten en een groeiende bevolking nam het voor de leeftijdsopbouw gestandaardiseerde incidentiecijfer ('European standardized rate' ofwel ESR) per 100.000 mannen tussen 1989 en 2003 met een derde af (van 9,5 in 1989 tot 6,6 in 2003). Bij vrouwen is het incidentiecijfer al geruime tijd ongeveer stabiel (1,3 per 100.000 vrouwen in 1989, 1,2 per 100.000 vrouwen in 2003). Figuur 1A laat zien dat bij mannen zowel het incidentiecijfer van glottische als van supraglottische carcinomen is gedaald. Bij vrouwen (figuur 1B) is het incidentiecijfer van beide tumoren in de periode 1989-2003 vrijwel ongewijzigd gebleven (op de jaarlijkse schommelingen na).



Figuur 1A. Incidentie van larynxcarcinoom in Nederland bij mannen per sublokalisatie



bron: NKR

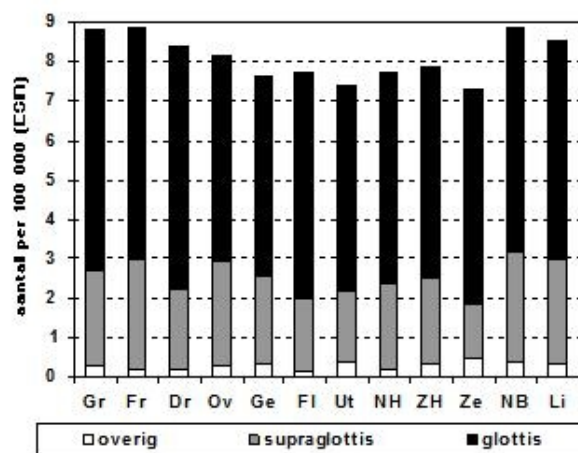
Figuur 1B. Incidentie van larynxcarcinoom in Nederland bij vrouwen per sublokalisatie

Een opvallend verschil tussen mannen en vrouwen is dat bij mannen glottische carcinomen het meeste voorkomen en bij vrouwen supraglottische carcinomen (tabel 1). Daarnaast zijn patiënten met een supraglottisch carcinoom gemiddeld drie tot vijf jaar jonger dan patiënten met een glottisch carcinoom. Subglottische carcinomen zijn zeer zeldzaam. Bij mannen komen er vijf tot tien per jaar voor, bij vrouwen twee of drie.

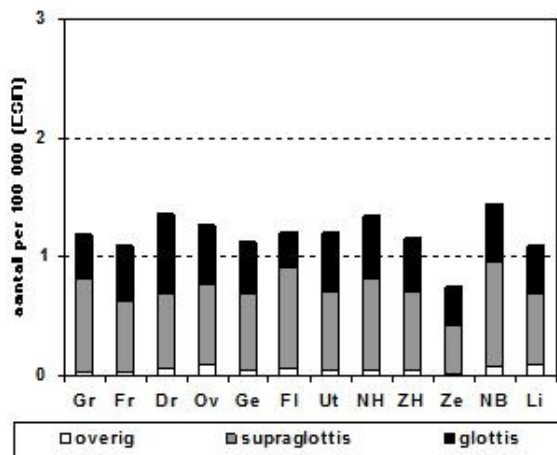
Tabel 1. Incidentie van larynxkanker naar sublokalisatie en geslacht in Nederland, 1989-2003						
Sublokalisatie	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
Glottis	6697	64%	6078	68%	619	40%
Supraglottis	3382	32%	2548	28%	834	54%
Subglottis	159	2%	122	1%	37	2%
Overig/niet nader omschreven	273	3%	231	3%	42	3%
Totaal	10511		8979		1532	

bron: Nederlandse Kankerregistratie

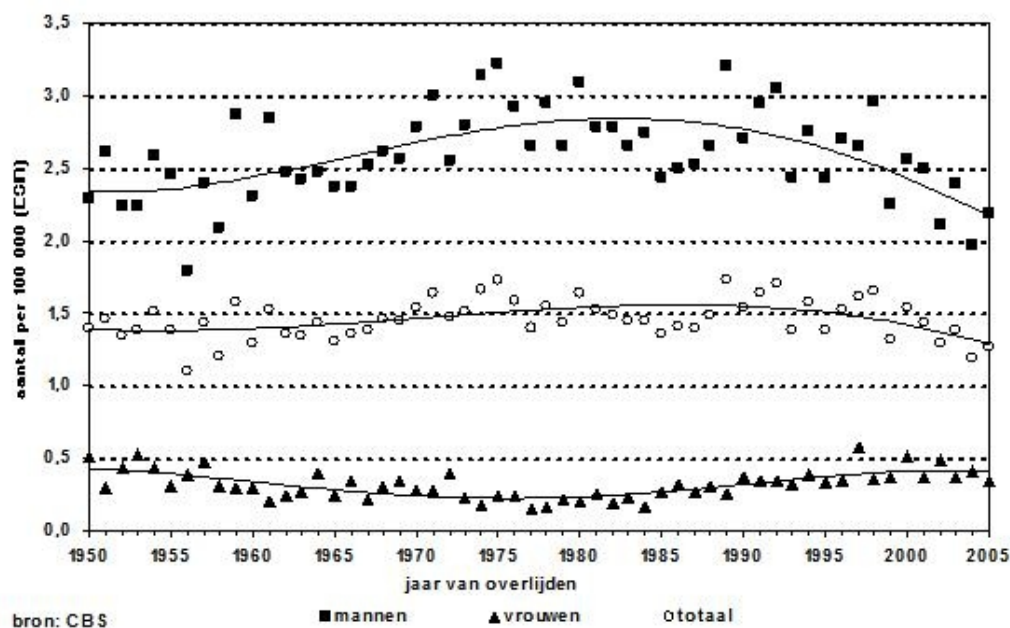
Larynxcarcinoom komt iets vaker voor bij mannen in Noord-Nederland, Brabant en Limburg dan in het midden en westen van ons land (figuur 2A). Bij vrouwen in Zeeland komt de aandoening het minst voor (figuur 2B).



Figuur 2A. Incidentie van larynxcarcinoom bij mannen in Nederland per provincie (1989-2003)



Figuur 2B. Incidentie van larynxcarcinoom bij vrouwen in Nederland per provincie (1989-2003)



Figuur 3. Sterfte ten gevolge van larynxkanker in Nederland, 1950-2005

Volgens de doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek is het totale sterftecijfer van larynxkanker in ruim 50 jaar tijd niet zoveel veranderd (figuur 3). Echter, parallel aan de daling van het incidentiecijfer bij mannen is een daling van het sterftecijfer zichtbaar in de laatste 10-15 jaar. Het totale aantal sterfgevallen bedroeg in die periode ruim 200 per jaar.

Glottische carcinomen

Bij ongeveer twee derde van de patiënten met een larynxcarcinoom is er sprake van een glottisch carcinoom (450 patiënten per jaar; één patiënt per huisarts in 19 jaar). Bij deze carcinomen is er doorgaans sprake van een duidelijk symptoom. Het is een bij huisartsen geaccepteerd beleid om bij langer dan drie weken persisterende heesheid te verwijzen naar de KNO-arts voor nadere diagnostiek. Uit de gegevens van de kankerregistratie blijkt dat tegen de 60% van de glottische carcinomen in stadium I wordt gediagnosticeerd (tabel 2). Persisterende heesheid is immers een specifieke klacht. Daarnaast bevindt ongeveer 30% zich op het moment van de diagnosestelling in stadium II, waarin curatie nog goed mogelijk is. De 5-jaarsoverleving van glottische carcinomen is dan ook relatief gunstig en bedraagt gemiddeld 84%. In stadium I is dat zelfs 96%, in stadium II 80% en in stadium III/IV nog ruim 50%.

Tabel 2. Incidentie en overleving van glottiscarcinoom naar TNM-stadium			
	incidentie Nederland 1989-2003		Relatieve 5-jaarsoverleving
	aantal	%	
			IKA
			IKZ
			1988-2004
			1989-2002

Stadium I	3726	56%	96%	
Stadium II	1898	29%	80%	
Stadium III	401	6%	56%	
Stadium IV	511	8%	53%	
onbekend	92	1%		
Totaal	6628		84%	84%
bron: Nederlandse Kankerregistratie, IKA en IKZ				

Een huisarts ziet 5,7/1.000 patiënten met heesheid (ICPC R23), dat wil zeggen ongeveer 12 patiënten per jaar. De einddiagnose is veelal 'heesheid' of functionele dysfonie. Eén op de acht patiënten wordt gedurende een dergelijke episode naar de KNO-arts verwezen.

Mocht het streven zijn om nog meer dan 85% van de glottische tumoren in een vroeg stadium te ontdekken, dan zou moeten worden bekeken wat de 15% die later komt, onderscheidt van de groep die wel snel wordt ontdekt. Is er sprake van 'doctor's delay', dan kunnen de huisartsen nogmaals worden geïnstrueerd het bestaande beleid consequent te volgen. Mogelijk hebben patiënten bij wie het glottisch carcinoom later wordt ontdekt, een ander klachtenpatroon of is er meer sprake van een 'patient delay'.

Supraglottische carcinomen

Supraglottische carcinomen (ruim 200 patiënten per jaar; één patiënt per huisarts in 42 jaar) zijn nog zeldzamer dan glottische en hebben geen specifiek klachtenpatroon. In twee derde van de gevallen is er dan ook al sprake van een tumor in stadium III of IV (tabel 3). De 5-jaarsoverleving is hierdoor veel lager dan die van glottische carcinomen en bedraagt gemiddeld ongeveer 50%. Ook in de afzonderlijke stadia is de overleving van supraglottische carcinomen over het algemeen lager dan van glottische.

Tabel 3. Incidentie en overleving van supraglottiscarcinoom naar TNM-stadium				
	incidentie		Relatieve 5-jaarsoverleving	
	Nederland 1989-2003		IKA 1988-2004	IKZ 1989-2002
	aantal	%		
Stadium I	324	10%	73%*	
Stadium II	718	22%	63%	
Stadium III	773	23%	58%	
Stadium IV	1464	44%	36%	
onbekend	54	2%		
Totaal	3333		49%	49%
bron: Nederlandse Kankerregistratie, IKA en IKZ				
* dit cijfer is gebaseerd op slechts 43 patiënten				

De klachten die vooraf kunnen gaan aan supraglottisch carcinoom zijn: slijm in de keel, slikklachten, globusgevoel, rauw gevoel, droge keel enz. (bron: folder NWHHT). Dit zijn zeer aspecifieke klachten. De jaarlijkse incidentie van bijvoorbeeld de ICPC-gecodeerde keelklachten R21 (keelpijn, droge keel, rauwe keel, rode keel, prop in keel, slijm in de keel, keelslijm, globusgevoel en globusklachten) bedraagt 47/1000 patiënten ofwel 110 patiënten per huisarts per jaar in een normpraktijk. Van hen heeft één patiënt per 15-20 jaar een keelmaligniteit. Dat is één op de 1600-2200 patiënten met deze klachten.

Bij de aanvang van een keelpijnperiode waarvoor de huisarts wordt geraadpleegd, variëren de einddiagnosen van bovensteluchtweginfecties tot bijwerkingen van geneesmiddelen. Van de patiënten met keelklachten wordt 3,1% in de loop van een episode verwezen: dat zijn drie tot vier patiënten per huisarts per jaar.

Deze aspecifieke klachten (episodelabel ICPC R21) blijken overigens bij 92% van de patiënten binnen vier weken te zijn afgenomen. Slechts 8% van de patiënten komt na vier weken nog terug.² Van sommigen is de diagnose bekend en duidelijk. Wanneer dit niet het geval is, zou de huisarts die patiënten moeten doorsturen voor verdere diagnostiek.

Een Engelse consensus voor het ontdekken en behandelen van hoofd-halstumoren stelt voor patiënten met keelklachten die na vier weken nog klachten hebben, door te sturen voor verder onderzoek om een hoofd-halstumor uit te sluiten of aan te tonen.³

Ook wanneer de huisarts de kans op het eerder herkennen van een hoofd-halstumor wellicht vergroot door gebruik te maken van de voorkennis over de patiënt (al dan niet frequent klagend enz.), zijn leefgewoonten (aan- of afwezigheid van alcohol- en/of nicotine-abusus) en het bestaan van carcinofoobie, blijft de

voorspellende waarde van de aspecifieke klachten gering.

Veel concrete mogelijkheden om de kans op vroegtijdige ontdekking van keeltumoren te vergroten zijn er dus niet. Intuïtie blijft een belangrijk hulpmiddel.

Van de huisarts kan wel worden gevraagd:

- Bij aspecifieke klachten zonder diagnose in ieder geval geen therapie in te stellen die kan leiden tot het maskeren van symptomen. Het beleid zou dan moeten zijn: afwachten en de patiënt na vier weken terug laten komen om de kans te vergroten dat meer duidelijkheid over het beeld kan worden verkregen.
- Bij patiënten met een hoger risico voor het ontstaan van tumoren (alcohol- en/of nicotine-abusus) en bij patiënten van wie bekend is dat zij zich sneller onttrekken aan medische controle nog eens met nadruk te wijzen op het belang van terugkomen op het spreekuur als de klachten niet verdwijnen.

Tijdens de voorbereiding van de eerste versie van de richtlijn werd in 1999 een enquête gehouden onder KNO-artsen in de verzorgingsgebieden van IKA, IKR, IKZ, IKL, IKMN en IKN (respons: n = 53, 70% van de maatschappen vertegenwoordigend). Hieruit bleek dat weinigen mogelijkheden zagen voor vervroeging van de diagnose door huisarts en/of KNO-arts. Een overzicht hiervan staat in *bijlage 7*.

Conclusies:

Glottische carcinomen

Het bij huisartsen geaccepteerde beleid om patiënten met een langer dan drie weken bestaande heesheid voor verdere diagnostiek door te verwijzen, leidt tot een relatief hoog percentage van glottisch carcinoom in stadium I en II (respectievelijk 56 en 29%). Er zijn geen motieven om dit beleid te veranderen.

Niveau 4: D

Supraglottische carcinomen

Overwegende

- De hoge frequentie van aspecifieke keelklachten en de geringe incidentie van het supraglottisch larynxcarcinoom,
- De geringe voorspellende waarde van de klachten,
- Dat 92% spontaan geneest binnen vier weken,
- Dat twee weken uitstel waarschijnlijk niet leidt tot een veel ongunstiger stadium, maar wel veel onnodige verwijzingen en onnodige onrust (iatrogene schade) voorkomt, lijkt de meest redelijke optie: verwijzen naar de KNO-arts als de klachten langer dan zes weken bestaan.

Niveau 4

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Diagnostiek primaire tumor

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat elk larynxcarcinoom in een centrum moet worden gestadieerd. Bij de evaluatie is endoscopie onder narcose onmisbaar.

D ([niveau 4](#))

Literatuurbespreking:

Inleiding klinisch onderzoek en endoscopie

Bij het eerste poliklinische bezoek dient elke patiënt met verdenking (of inmiddels bewezen) larynxcarcinoom na de anamnese lichamelijk onderzocht te worden. Aanvullend onderzoek bestaat doorgaans uit beeldvormende diagnostiek en endoscopisch onderzoek onder narcose. Bij dit endoscopisch onderzoek wordt ook een biopsie van de afwijking genomen. Voor de meeste onderzoeken geldt dat er zeer weinig vergelijkend onderzoek over bekend is. In zijn algemeenheid hebben deze tests hun waarde in de loop van de tijd bewezen. Bovendien zijn er geen alternatieven voorhanden.

Klinisch onderzoek

Door vrijwel alle auteurs wordt de combinatie van anamnese en het (klinisch) KNO-onderzoek (inclusief inspectie van de mond-keelholte, indirecte / flexibele laryngoscopie en palpatie van de hals) de hoeksteen van de diagnostiek genoemd. Tot voor kort waren er ook geen alternatieven voorhanden, maar sinds de introductie van moderne beeldvormende technieken heeft er wel enig vergelijkend onderzoek plaatsgevonden. Deze onderzoeken waren meestal gericht op de detectie van uitbreiding naar diepere structuren (kraakbeen, paraglottische ruimte, pre-epiglottische ruimte en extralaryngeale weke delen). Zoals verwacht mag worden, bleek beeldvormend onderzoek meer dan klinisch onderzoek geschikt voor het vaststellen van een dergelijke uitbreiding (zie ook het gedeelte over radiologische diagnostiek).¹⁴ Ten aanzien van aantasting van de voorste commissuur en het vaststellen van subglottische uitbreiding lijken beeldvormend en klinisch onderzoek elkaar aan te vullen.

Als onderdeel van de beoordeling van de mucosale uitbreiding staat het klinisch onderzoek niet ter discussie.¹⁵ Verminderde beweeglijkheid van een larynxhelix kan doorgaans goed bij het klinisch onderzoek worden beoordeeld.

Gezien het grote belang dat de werkgroep hecht aan het klinisch onderzoek, is zij van mening dat ook de patiënten met een 'klein' larynxcarcinoom in een centrum moeten worden gestadieerd. Dit heeft een tweeledig doel:

- In de eerste plaats kan aldaar bepaald worden of (laser)chirurgie als behandelingsmodaliteit in aanmerking komt.
- In de tweede plaats is vaststelling van de exacte uitbreiding vóór het starten van de radiotherapie van belang om, indien zich een recidief voordoet, de mogelijkheden van (partiële) larynxchirurgie te inventariseren.

Flexibele laryngoscopie heeft met name waarde bij patiënten die niet kunnen zitten of een hoge wurgreflex, trismus, overhangende epiglottis of bewegingsbeperking van de nek hebben. Daarnaast kunnen met een flexibele laryngoscoop foto's en/of video's voor onderwijs, bespreking en follow-up worden gemaakt. Literatuur om dit te ondersteunen is niet voorhanden.

Met behulp van videolaryngostroboscopie kan het mucosale trillingspatroon van de stembanden beoordeeld worden. Hiermee kan onderscheid gemaakt worden tussen oppervlakkige tumoren, die geschikt zijn voor behandeling door middel van excisie, en tumoren met uitgebreidere infiltratie van onderliggende weefsels.

Endoscopie - primaire tumor

Endoscopie onder narcose is noodzakelijk voor het verkrijgen van weefsel voor histologisch onderzoek. Idealiter vindt endoscopie na toepassing van beeldvormende technieken plaats: manipulatie en biopteren kunnen oedeemvorming en reactieve lymfkliervorming veroorzaken. Bovendien kunnen bij beeldvormende diagnostiek afwijkingen worden gevonden die histologische verificatie behoeven. Aangezien dat laatste in veel gevallen het gemakkelijkst onder narcose plaatsvindt, verdient het aanbeveling de beeldvormende diagnostiek vóór de endoscopie onder narcose te plannen. Stroboscopie kan worden verstoord door oedeem- en littekenvorming. Dit onderzoek moet dan ook voorafgaand aan endoscopie (met biopt) plaatsvinden.

Endoscopie onder narcose geeft aanvullende informatie bij het algemeen KNO-onderzoek. Gebruik van optieken (bijvoorbeeld 30° en 70°) levert additionele informatie op, met name ten aanzien van de subglottische uitbreiding, uitbreiding in de sinus van Morgagni en, in sommige gevallen, van de laryngeale zijde van de epiglottis. In sommige gevallen kan het onderzoek in narcose tevens worden gebruikt voor 'debulking' van de tumor. Bovenstaande zijn ervaringsfeiten die historisch gegroeid zijn en niet of nauwelijks wetenschappelijk zijn gestaafd.

Conclusies:

Klinisch onderzoek is een essentieel onderdeel van de diagnostiek bij patiënten met een larynxcarcinoom. Mucosale uitbreiding en beweeglijkheid van de larynxhelften kunnen hiermee het meest betrouwbaar worden vastgesteld. Voor het opsporen dan wel uitsluiten van aantasting van kraakbeen, paraglottische ruimte, pre-epiglottische ruimte en extralaryngeale weke delen is CT of MRI onontbeerlijk.

[Niveau 2](#): B Zbären^{4 5}

Beeldvormende diagnostiek

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de techniek en uitvoering van CT en MRI onderzoek aan strikte, hierin geformuleerde minimumeisen moeten voldoen.

D [niveau 4](#)

Literatuurbespreking:

Radiologische diagnostiek van het primaire larynxcarcinoom

Techniek en uitvoering

De kwaliteit van beeldvorming is sterk verbeterd door de introductie van spiraal- en multidetector-CT en nieuwe ontwikkelingen als fast scanning MRI. Een optimaal CT of MRI onderzoek dient aan een aantal voorwaarden wat betreft techniek en uitvoering te voldoen. De patiënt dient geïnstrueerd te worden rustig door te ademen en niet te kuchen en/of te slikken. Er dienen eisen te worden gesteld betreffende vlak van scannen (axiaal, bij voorkeur parallel aan de stembanden), coupedikte (maximaal 4 mm) en 'field-of-view' (zo klein mogelijk).

Onderzoeken met (slik-) artefacten waarbij geen pogingen zijn gedaan om die te vermijden, mogen niet geaccepteerd worden. Dit geldt ook voor onderzoeken met een coupedikte van meer dan 5 mm, een verkeerd (niet axiaal) ingestelde scan richting, of onvolledig in beeld brengen van de totale uitbreiding van de laesie. Voor een optimale afgrenzing van het tumorproces wordt het CT onderzoek uitgevoerd na toediening van intraveneus contrast door middel van een bolus en 'drip'-infuus.

Voor het MRI onderzoek van de larynx wordt een speciale halsspoel gebruikt. De sequenties zijn zowel spin-echo T2 opnames als T1 opnames voor en na intraveneus contrast. Beide sequenties dienen op exact dezelfde niveaus te worden vervaardigd. Een MRI onderzoek met bewegingsartefacten of onderzoeken waarbij één van bovengenoemde sequenties ontbreekt, is niet geschikt voor adequate beoordeling.

De keuze tussen CT of MRI zal met name worden bepaald door de ervaring van de radioloog met één van deze modaliteiten, aan de andere kant zal een wachttijd deze keuze ook beïnvloeden waarbij veelal de voorkeur zal uitgaan naar de CT beeldvorming.

Volumetrie

Literatuurbespreking:

Tumorumvolumina worden in toenemende mate gebruikt als mogelijke voorspeller voor de kans op lokale

tumorcontrole. De tumordiameter lijkt een onnauwkeurige schatting van het werkelijke tumorvolume op te leveren.^{14 15 16 17} Er zijn recentelijk post processing technieken ontwikkeld waarmee het relatief gemakkelijk is om tumorvolumina te berekenen. Deze zijn echter nog niet overal beschikbaar. Het klinisch nut van een volumemeting hangt ook af van de reproduceerbaarheid van de metingen door dezelfde 'observer' op verschillende tijden of door verschillende observers zoals beschreven door R. Hermans.¹⁸ In deze studie is de belangrijkste component van de totale variabiliteit de 'interobserver' variatie, terwijl de 'intra-observer' variatie beperkt is. Het terugbrengen van de variatie in deze metingen lijkt van groot belang. Dit kan worden bereikt door dezelfde observer de metingen te laten uitvoeren. Een observer met ervaring in hoofd-halsradiologie kan het laryngeale tumorvolume met een aanzienlijk lagere variabiliteit meten dan andere observers. Voor MRI lijken gelijke condities te gelden.¹⁹ Een overzicht van de voorspellende waarden van tumorvolumina ten aanzien van tumorrecidief na bestraling wordt weergegeven in *tabel 1*.

Tabel 1. Predictieve waarde van tumorvolumina voor het optreden van tumorrecidief na bestraling.

Auteurs	Aantal patiënten	Locatie	Tumor volume	'Cut-off point'
Gilbert (1987) ²⁰	37	glottisch en supraglottisch	+	6 cc
Mancuso (1994) ²¹	63	supraglottisch	+	
Mukherji (1995) ²²	27	T2 glottisch	-	
Castelijns (1995) ¹⁹	42	glottisch en supraglottisch	+	5 cc
Hermans (1998) ¹⁸	82	glottisch	+	
	30	supraglottisch	+	
Pameyer (1997) ²³	42	T3 glottisch	+	3,5 cc

+ = statistisch significante voorspellende waarde; - = niet-statistisch significante voorspellende waarde.

Conclusies:

Het tumorvolume is een relevante prognostische factor voor het optreden van tumorrecidief na bestraling. Glottische en supraglottische tumoren dienen afzonderlijk te worden geëvalueerd.

Niveau 4: A1 Van den Broek,^{16 17} Hermans,¹⁸ Castelijns¹⁹

Kraakbeeninvasie (CT en MRI)

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat CT of MRI geïndiceerd is bij alle larynxtumoren, 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.

D (**Niveau 4**)

Literatuurbespreking:

Door de sterke variabiliteit in verbenings patronen worden er hoge eisen gesteld aan de beeldvormende techniek en de radioloog om invasie van het laryngeale kraakbeen door tumorweefsel te detecteren. CT beeldt het contrast tussen bot en weke delen goed af; MRI brengt met name het wekedelen contrast duidelijk in beeld. Dit uit zich in verschillende criteria voor het aantonen van invasie in het kraakbeen. Op CT is extra-laryngeale uitbreiding een laat maar betrouwbaar teken. Asymmetrische sclerose is een sensitief maar aspecifiek teken van kraakbeeninvasie. Erosie en/of lysis lijken specifieke tekenen voor invasie te zijn.²⁴ De combinatie van verschillende CT criteria (extra-laryngeale uitbreiding, erosie of lysis in het thyroïd, cricoïd en arytenoïd, gecombineerd met sclerose in het cricoïd en arytenoïd maar niet thyroïd), worden als criteria gehanteerd voor detectie van kraakbeeninvasie op CT.²⁴ Op MRI kan kraakbeeninvasie het best worden gedetecteerd met behulp van een combinatie van T1- en T2-gewogen beelden op een exact corresponderend niveau. Zowel tumorweefsel als niet verbeend kraakbeen heeft een laag signaal op T1-gewogen beelden, maar tumorweefsel heeft een duidelijk hoger signaal op T2-gewogen beelden.^{25 26} CT heeft een lagere sensitiviteit en een hogere specificiteit, terwijl MRI een hogere sensitiviteit en een

lagere specificiteit voor de detectie van kraakbeeninvasie laat zien.²⁷ MRI zou in een redelijk aantal gevallen tot fout positieve bevindingen leiden, omdat fibrose en peritumoraal ontstekingsweefsel niet goed genoeg van tumorweefsel te onderscheiden zou worden.²⁷ Met name in het gebied van de commissura anterior wordt met MRI vaak een abnormaal signaal aangetoond bij kleine tumoren.¹⁹ Bovengenoemde data zijn gebaseerd op literatuur van relatief oudere datum. De resultaten voor CT of MRI lijken in een aantal gevallen inwisselbaar, dit bemoeilijkt echter de keuze van modaliteit waarbij de expertise van de radioloog voor één hiervan doorslaggevend zal zijn.

Invasie van kraakbeen wordt vanouds beschouwd als een ongunstig teken voor het optreden van tumorrecidief na bestraling en wijst op een toegenomen risico op complicaties, zoals oedeem of necrose.²⁸ Met name door Million is bovenstaande bewering in twijfel getrokken.²⁹

Uit het grote aantal studies dat hiernaar is verricht, kunnen geen conclusies worden getrokken wat betreft afwijkingen betreffende cartilago thyroidea en cricoidea bij supraglottische tumoren. De reden hiervoor is dat er slechts een beperkt aantal patiënten met afwijkingen in deze kraakbeenderen is.

Ook de effectiviteit van bestraling in geval van zogenaamd 'abnormaal signaal' op MRI is niet uitgebreid onderzocht. Minimale aantasting bij patiënten met kleine tumoren (<5 cc) lijkt geen omineuze bevinding. Anderzijds lijkt abnormaal signaal in combinatie met grote tumoren (>5 cc) de prognose sterk te verminderen. Ernstige complicaties zoals radionecrose lijken slechts zelden op te treden. Een overzicht van de voorspellende waarden van invasie in bepaalde laryngeale compartimenten voor het optreden van tumorrecidief na bestraling wordt weergegeven in *tabel 2*.

Tabel 2. Predictieve waarde van invasie in laryngeale compartimenten voor het optreden van tumorrecidief na bestraling

			Pgs	Pes	Sub	Pc	Ac
Freeman (1990) ³⁰	CT	T3 supraglottisch	-				
Castelijns (1995) ¹⁹	MRI	glottisch en supra glottisch		-			
Pameijer (1997) ²³	CT	T3 glottisch	+				-
Hermans (1998) ¹⁸	CT	glottisch	+	+		+	-
	CT	supraglottisch		+	+		

Pgs = paraglottische ruimte;

pes = pre-epiglottische ruimte;

sub = subglottische ruimte;

pc = commissura posterior;

ac = commissura anterior;

gl = glottisch;

supra = supraglottisch;

+ = statistisch significante voorspellende waarde;

- = niet-statistisch significante voorspellende waarde.

De correlatie van invasie in larynxkraakbeenderen door tumorweefsel en het optreden van tumorrecidief na bestraling wordt weergegeven in *tabel 3*.

Tabel 3. Correlatie van invasie in larynxkraakbeenderen door tumorweefsel en het optreden van tumorrecidief na bestraling

		Alle kraak-beenderen	Aryt	Cr	Cr-aryt	Thyr
Tart (1994) ³¹	CT		-			
Mukherji (1995) ²²	CT					-
Castelijns (1996) ³²	MRI	Corr	-	-		Corr
Becker (1997) ²⁴	CT		-			
Pameijer (1997) ²³	CT		-			
Hermans (1998) ¹⁸	CT	-	-	Corr	Corr	

Aryt = cart. arytenoidea;

cr = cart. cricoidea;

cr-aryt = kraakbeenderen t.p.v. het crico-arytenoïde gewricht;

thyr = cart. thyroidea;

corr = positieve correlatie tussen invasie in aangegeven kraakbeen en optreden van tumorrecidief;

- = geen correlatie tussen invasie in aangegeven kraakbeen en optreden van tumorrecidief

Conclusies:

MRI heeft een hogere sensitiviteit dan CT in het aantonen van kraakbeenaantasting, maar een lagere specificiteit.

Niveau 1: A2 Castelijns,¹⁹ Becker²⁷

Wat betreft de prognostische betekenis van invasie in verschillende compartimenten, zoals zichtbaar op CT of MRI, spreken de literatuurgegevens elkaar tegen.

Niveau 1: A1 Freeman,³⁰ Castelijns,¹⁹ Pameijer,²³ Hermans¹⁸

Over de prognostische betekenis van kraakbeeninvasie alleen voor het optreden van tumorrecidief na bestraling is de literatuur niet geheel eenduidig. Een combinatie van kraakbeeninvasie met een groot tumorvolume is wel voorspellend voor een slechtere prognose na bestraling.

Wat betreft de prognostische betekenis van kraakbeeninvasie in de afzonderlijke onderdelen van het larynxkraakbeen, zoals zichtbaar op CT of MRI, is er geen conclusie te trekken.

Niveau 1: A1 Tart,³¹ Mukherji,²² Castelijns,³² Becker,²⁴ Pameijer,²³ Hermans¹⁸

Verslaglegging (het biopt)

Aanbevelingen:

Een larynxbiopsie dient uitsluitend te geven over het al dan niet bestaan van een invasief plaveiselcelcarcinoom. In geval van een epitheliale hyperplasie dient een dusdanige omschrijving van het histologisch beeld te worden gegeven dat een zo nauwkeurig mogelijke positionering van de afwijking in het continuüm van hyperplasie zonder atypie tot carcinoma in situ mogelijk is. Een protocollaire invullijst is wenselijk.

D (Niveau 4)

Landelijke uniformering van de gehanteerde terminologie is wenselijk. Vanwege de eenvoud verdient de indeling van Delemarre de voorkeur. Een nauwkeurige histologische beschrijving maakt desgewenst vertaling naar een andere classificatie mogelijk.

D (Niveau 4)

Negatieve bipten bij het vermoeden van (pre)maligniteit vereisen overleg tussen biptterend clinicus en patholoog.

D (Niveau 4)

De werkgroep is van mening dat bij verwijzing van een patiënt naar een speciaal centrum, het desbetreffende biopt dient te worden herbeoordeeld door de patholoog die aan het centrum is verbonden.

D (Niveau 4)

Literatuurbespreking:

Uitsluiten of bevestigen van maligniteit

Als onderdeel van de diagnostische benadering van een patiënt met een veronderstelde larynx maligniteit wordt een biopt van het tumorproces genomen ter uitsluiting dan wel bevestiging van maligniteit. De beelden die bij deze histologische beoordeling kunnen worden aangetroffen vallen in te delen in drie categorieën:

- Normaal epitheel
- Hyperplastisch epitheel
- Invasief groeiend epitheel

In geval van normaal epitheel wordt het klinische vermoeden op een maligniteit niet bevestigd. In een dergelijk geval rijst evenwel de vraag of representatief weefsel is verkregen tijdens de biopsie. Overleg tussen de clinicus die het nemen van het biopt heeft uitgevoerd en de patholoog is dan vereist.

In geval van invasief groeiend plaveiselepitheel is het klinisch vermoeden op maligniteit bevestigd.

Histologisch onderzoek dient in dit geval aanvullende informatie te geven over de diepte van infiltratie:

- Is er sprake van micro-invasief carcinoom waarbij de infiltratie zich beperkt tot enkele tumorveldjes in de lamina propria
- Is er sprake van superficieel groeiend carcinoom dat als een breed tapijt de gehele lamina propria opvult
- Is er sprake van een klassiek infiltrerend carcinoom dat reikt tot in de spierlaag of zelfs in het kraakbeen?⁸⁰

Additioneel onderzoek van het bipt met betrekking tot expressie van tumorgeassocieerde eiwitten, waaronder p53, EGFr enz., voegt aan de met conventionele histologie verkregen gegevens niets toe als het gaat om het vaststellen dan wel uitsluiten van een maligniteit.

Vaak toont het bipt geen normale epitheliale bekleding, maar ook geen invasief groeiend plaveiselcarcinoom, dit is ondubbelzinnig gedefinieerd als penetratie van epitheel door de basaalmembraan en ingroei in de vorm van strengen of losse veldjes in het subepitheliale stroma. In dat geval is er sprake van een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel, al dan niet gepaard gaande met vorming van een oppervlakkige hoornlaag, de zogenaamde hyperkeratose.

Maligne ontaarding

In hoeverre plaveiselcellige hyperplasie een verhoogd risico vormt voor het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom is controversieel, niet in het minst door een gebrek aan goede omschrijvingen en definities van de verschillende histologische aspecten van de plaveiselcellige hyperplasie en de schaarste van prospectieve studies waarin specifieke veranderingen bij onbehandelde patiënten worden gerelateerd aan later ontstane carcinomen.^{96 97 98} Ter illustratie, percentages van maligne ontaarding variëren van 3 tot 34%.⁸⁴

Door nauwkeurige omschrijving van de epitheliale veranderingen (zie [bijlage 2](#)) en de hierop gebaseerde classificaties (zie [bijlage 3](#)),^{85 86 87 88 89 90 91 92 93} is in het verleden geprobeerd binnen de grote groep van laryngeale plaveiselcellige hyperplasie subgroepen te onderscheiden met een toegenomen risico op maligne ontaarding. De resultaten hiervan laten zich als volgt samenvatten:

- Er is een continuüm van plaveiselcellige larynxhyperplasie zonder atypische kenmerken naar een plaveiselcellige hyperplasie, waarbij het epitheel over de volle breedte atypische kenmerken laat zien en met name mitosen in de bovenste epitheellagen en dyskeratose in alle epitheellagen belangrijke histologische kenmerken zijn.
- Toename van de proportie epitheel ingenomen door atypie gaat gepaard met een toename van de kans op maligniteit.
- Oppervlakkige keratinisatie komt bij alle vormen van laryngeale hyperplasie voor en heeft geen specifieke betekenis.
- Onderscheid tussen carcinoma in situ en ernstige dysplasie is niet relevant in de zin van een verschil in kans op maligne ontaarding.
- Over de histologische afgrenzing van carcinoma in situ ten opzichte van ernstige dysplasie bestaat geen communis opinio.
- De afgrenzing van de intermediaire groep naar enerzijds hyperplasie zonder atypie en anderzijds ernstige dysplasie is slecht omschreven.

Expressie van oncogen gerelateerde eiwitten is geassocieerd met de mate van epitheliale atypie, maar vormt geen onafhankelijke voorspellende parameter.⁹⁴ Simultaanvoorkomen van p53-eiwit-overexpressie en door middel van DNA-cytometrie vastgestelde ploïdie-afwijkingen bleek progressie tot maligniteit beter te voorspellen dan de conventioneel bepaalde dysplasiegraad; p53-overexpressie alleen had deze voorspellende waarde niet.⁹⁵

Conclusies:

Bij larynxafwijkingen met een histologie passend bij ernstige dysplasie of carcinoma in situ bestaat een indicatie voor behandeling vanwege een grote kans op maligne ontaarding tot invasief carcinoom. Voor minder uitgebreide afwijkingen volstaat een expectatief beleid, hoewel ook in deze groepen soms progressie tot maligniteit wordt gezien.

Niveau 2: B Hintz,⁹⁶ Stenersen,⁹⁷ Dorman.⁹⁸

Diagnostiek multiple tumoren

Literatuurbespreking:

Endoscopie - multipole primaire tumoren

De prevalentie van multipole primaire tumoren bij patiënten met hoofd-halscarcinoom is blijkens een meta-analyse 15,2%.³ De prevalentie van synchrone tumoren is in prospectieve studies hoger dan in retrospectieve: 9,0% vs. 4,5%. Van de metachrone tumoren (prevalentie 8,6%) treedt de helft binnen twee jaar na de indextumor op, maar ook na vijf jaar en langer kunnen dergelijke tumoren worden gezien. Opvallend is dat de incidentie van synchrone tweede tumoren in de Benelux lager lijkt te zijn dan elders in de wereld: variërend van 1,5 tot 3,4%.^{6 7}

Voor larynxcarcinoom geldt dat er een relatief grote kans bestaat op een tweede tumor in de long (prevalentie 5,2%) en een iets minder grote kans in het hoofd-halsgebied (2,3%). Bovendien worden relatief frequent tumoren buiten de lucht- en voedselweg gezien (4,5%).

Het risico van een tweede tumor kan ook in een jaarlijkse incidentie worden uitgedrukt: glottisch larynxcarcinoom 1,3% en supraglottisch larynxcarcinoom 4%.^{8 9}

De opbrengst van een starre bronchoscope bij een patiënt met een normale thoraxfoto is laag: 0-3%.^{10 11}

De waarde van flexibele bronchoscope bij screening op tweede primaire tumoren is niet duidelijk.

Bronchiale lavage voor cytologie heeft naast een lage opbrengst ook nog eens een relatief groot aantal fout-positieve resultaten.³ De waarde van een CT-thorax voor het opsporen van een nog niet bekende longtumor is superieur aan die van een routine X-thorax. De incidentie occulte primaire longtumoren bij screening van patiënten met risicofactoren is 1,3-2,7%.^{12 13}

De opbrengst van oesofagoscopie is ook betrekkelijk laag: de meeste studies rapporteren 1-2%, een enkele studie rapporteert 6-8%. Deze lage incidentie van synchrone slokdarmtumoren moet worden afgezet tegen de kans op een iatrogene perforatie: 0,2-0,8%.

Inspectie van de mondholte en orofarynx tijdens endoscopie is niet belastend. Over de meerwaarde boven het KNO-onderzoek zijn geen gegevens bekend. De neusholte en nasofarynx zijn geen voorkeurslokalisaties voor een synchrone tumor.

Conclusies:

Bij patiënten met een larynxcarcinoom is de prevalentie van synchrone tumoren in de bovenste lucht- en voedselweg 4,5-9%. De meeste tweede tumoren bevinden zich in de long. Hoewel de opbrengst van een bronchoscope bij een normale thoraxfoto laag is, kan bronchoscope, mede gezien de geringe morbiditeit, toch worden overwogen. Er zijn aanwijzingen dat een CT-thorax een hoger rendement heeft. Er zijn geen redenen om inspectie van de mondholte en orofarynx tijdens endoscopie na te laten. Bij glottisch larynxcarcinoom is voor routine oesofagoscopie, gezien de geringe opbrengst en de niet te verwaarlozen kans op iatrogene schade, geen plaats. Rhinoscopie en nasofaryngoscopie zijn niet geïndiceerd.

Niveau 3: C Dhooge,⁶ Henschke,¹² Hordijk,⁷ Leipzig,¹⁰ Maisel,¹¹ Wagenfeld^{8 9}

Diagnostiek metastasen

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Radiologische diagnostiek van halskliermetastase

Aanbevelingen:

Bilaterale stadiering van de hals met behulp van beeldvormende technieken is bij alle patiënten met een larynxcarcinoom obligaat, uitgezonderd de T1 tumoren.

Voor de levels I-VI heeft echografie de voorkeur, eventueel aangevuld met een cytologische punctie. De werkgroep adviseert om echografie met cytologische puncties bij voorkeur te verrichten in een centrum, uitgevoerd door een radioloog met hoofdhal oncologische ervaring.

Voor de beeldvorming van retrofaryngeale lymfklieren is CT en/of MRI noodzakelijk. De werkgroep adviseert om een punctie uit te voeren bij lymfklieren met korte as diameter vanaf 5 mm. Indien vanwege het grote aantal lymfklieren tot een selectie voor een punctie moet worden overgegaan, worden in ieder

geval lymfklieren in de eerste klierstations gepuncteerd en ipsilateraal gelegen lymfklieren. Bij de keuze van de klieren dient men zich te laten leiden door het drainagepatroon van het larynxcarcinoom. De werkgroep is van mening, dat de techniek en uitvoering van echografie met cytologische punctie aan strikte criteria dienen te voldoen en dat dit onderzoek daarom bij voorkeur dient te worden uitgevoerd in een centrum, door een radioloog met hoofdhalsoncologische ervaring. De cytologische diagnose "onvoldoende materiaal" betekent dat er geen betrouwbare diagnose mogelijk is over de lymfklierstatus. De werkgroep is van mening dat in deze situatie de punctie moet worden herhaald.

D ([Niveau 4](#))

Techniek van echografie met punctie

Onderzoek naar lymfklier metastasen in de hals dient bilateraal in alle regio's I-VI te worden uitgevoerd (regio-indeling volgens de American Academy of Otolaryngology). (Robbins)

Echografisch onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van een hoog frequente 'linear array' transducer van ten minste 7,5 MHz.

Degene die het echografisch onderzoek met punctie uitvoert, dient op de hoogte te zijn van de klinische bevindingen en de resultaten van beeldvorming van de primaire tumor.

Materiaal verkregen bij een echogeleide cytologische punctie kan als uitslag "onvoldoende materiaal" opleveren. Afhankelijk van de klinische relevantie en de tolerantie van de patiënt, dient de punctie te worden herhaald.

Sensitiviteit en specificiteit van palpatie, CT en MRI voor detectie van lymfkliermetastasen

De werkgroep is van mening dat er naar een optimale klinische en radiologische staging van de hals gestreefd dient te worden, ongeacht of er therapeutische consequenties aan worden verbonden.

D ([niveau 4](#))

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Prognose en behandeling van patiënten met een larynxcarcinoom worden in belangrijke mate bepaald door de lymfklierstatus. Optimale diagnostiek naar halsklier metastasen is daarom belangrijk. Alleen palpatie van de hals is een onvoldoende betrouwbaar onderzoek.^{33 34 35}

Uit een recente meta-analyse betreffende de detectie van halsklier metastasen, waarbij echografie, echografie met cytologische punctie, CT en MR beeldvorming met elkaar worden vergeleken, blijkt dat echografie met cytologische punctie de meest betrouwbare techniek is en MRI de minst betrouwbare techniek. Naast deze radiologische technieken kan ook gebruik gemaakt worden van PET en PET-CT.³⁶ De schildklier procedure is nog experimenteel en bij het larynxcarcinoom slechts zeer beperkt toegepast. Deze diagnostische modaliteiten voor de detectie van halsklier metastasen zijn in technisch opzicht aanzienlijk verbeterd. Toch blijkt dat de kleine, prognostisch ook belangrijke, halsklier metastasen vaak niet kunnen worden gedetecteerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

CT en MRI

Beide modaliteiten kunnen zowel de primaire tumor als de regionale halsklieren in beeld brengen. Voor het definiëren van voor metastase verdachte lymfklieren, worden de minimale axiale diameter 11 mm subdigastrisch en 10 mm elders en de aanwezigheid van centrale necrose als criteria gehanteerd.

Het "grootte criterium" blijft echter controversieel. Het is gebleken dat er bij histologisch onderzoek wel degelijk tumorcellen kunnen worden aangetroffen in wat betreft grootte niet verdachte lymfklieren. Deze lymfklieren worden dus niet als suspect herkend bij CT of MRI onderzoek. De sensitiviteit van CT en MRI is daardoor relatief laag (50-80%); dit geldt met name voor de klinische N0-hals waarbij er grote verschillen zijn tussen de publicaties.^{37 38 39 40}

De sensitiviteit en specificiteit van CT en MRI zijn beide laag en verschillen onderling weinig.^{41 42 43} Het criterium "centrale necrose" speelt een minder belangrijke rol omdat centrale necrose meestal wordt gezien in lymfklieren groter dan 10 mm, deze lymfklieren zijn al op grond van het "grootte criterium" verdacht voor metastase en dienen voor cytologisch onderzoek gepuncteerd te worden.

Echografie met punctie

In geval van een negatieve hals bij palpatie is bilateraal echografisch onderzoek noodzakelijk. Ook in geval van bewezen unilaterale metastasering moet de contralaterale zijde van de hals worden onderzocht. Bij patiënten met bij palpatie beiderzijds positieve halsklier metastasen heeft echografie met punctie meestal geen toegevoegde waarde.

Met de introductie van echografisch onderzoek gecombineerd met echografisch geleide cytologische punctie is er een methode gevonden die zowel een hoge sensitiviteit als een hoge specificiteit biedt. De sensitiviteit in de N0-hals varieert tussen 25 en 73%, afhankelijk van de patiëntenpopulatie en de onderzoeker; de specificiteit is 100%.^{44 45 46 47 48 49 50 51} Uitgaande van de minimale axiale diameter is aangetoond dat de kans op metastasen toeneemt met de grootte van de lymfklier.⁵² Een cytologische punctie van kleine lymfklieren kan de sensitiviteit verhogen.⁵² Voor een optimale sensitiviteit dienen lymfklieren vanaf 4 mm in de subdigastrische regio en 3 mm elders, te worden gepuncteerd. Omdat deze expertise niet overal aanwezig is, adviseert de werkgroep een punctie bij lymfklieren vanaf 5 mm. Indien vanwege het hoge aantal lymfklieren tot selectie moet worden overgegaan, dienen in ieder geval de grootste lymfklieren in de eerste klierstations te worden gepuncteerd. Hiernaast is, in verband met eventuele radiotherapie voor de bepaling van het doelgebied, beoordeling door middel van een cytologische punctie van de laagst gelegen afwijkende lymfklier in de hals noodzakelijk. Onder de laagst gelegen vergrote lymfklieren in de hals wordt verstaan lymfklieren in regio IV, V of VI. Onderzoek van de laagjugulaire (regio IV) en paratracheale (regio VI) vergrote lymfklieren is verder belangrijk aangezien de aanwezigheid van metastasen in deze regio's risicofactoren zijn voor metastasen op afstand, bijvoorbeeld pulmonaal.^{53 54} Als opmerking moet vermeld worden dat de paratracheaal gelegen klieren onder echogeïde moeilijk aangeprikt kunnen worden.

PET

Positronemissie tomografie met fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET) kan lymfklier metastasen detecteren.⁵⁵ Helaas is de sensitiviteit van FDG-PET bij de N0-hals laag.^{56 57} PET heeft op dit moment geen meerwaarde boven de radiologische beeldvormende technieken en heeft als nadeel dat het geen anatomische informatie geeft. PET-CT geeft deze anatomische waarde wel en zou voor de detectie van halsklier metastasen mogelijk betrouwbaarder zijn dan CT.⁵⁸ Opgemerkt dient te worden dat in de gerapporteerde PET en PET-CT studies bijna uitsluitend patiënten met een mondholte / orofarynxcarcinoom geïnccludeerd zijn.

Radiologische criteria voor differentiatie tussen aan- of afwezigheid van lymfekliermetastasen bij N0- en N+ hals

Onderscheid tussen al dan niet maligne geïnvadeerde klieren dient te worden gemaakt op grond van criteria die gebaseerd zijn op grootte en aspect. Er is een groot aantal studies gedaan, gebaseerd op CT- en/of MRI- en/of echo-bevindingen, waarin de criteria zonder meer gepostuleerd zijn zonder duidelijke argumentatie en waarin de geformuleerde criteria elkaar tegenspreken. Slechts in vier studies zijn criteria geformuleerd op basis van een radiologisch-histopathologische correlatie. In het algemeen wordt 'irregulaire aankleuring' hierbij als criterium genoemd. In *tabel 4* wordt een overzicht gegeven van de morfologische kenmerken van pathologische klieren.

Tabel 4 Grootte en morfologische criteria van pathologische lymfklieren voor verschillende radiologische modaliteiten.

Auteur	Modaliteit	Grootte criterium	Morfologische criteria
Haberal (2004) ³⁵	US	>10 mm ax-max	Contour irregulariteit
		Ax-max/ax-min diameter <2	heterogenous pattern
	CT	10-15 mm diameter	Contour irregulariteit, heterogeniciteit, necrose
van den Brekel (1998) ⁶⁰	US	7 mm (level II) en 6 mm andere levels	-
Takeuchi (1999) ⁶¹	US	Ax-min/ax-max diameter (geen cut off point gedefinieerd)	interne irregulariteit
Danninger (1999) ⁴⁹	US	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd
van den Brekel (1993) ³⁸	US	N0 7 mm, N+ 9 mm	-
	US-FNAC	N0 3-4 mm, N+ 13-14 mm	-
	CT	>11 mm (level II) en >10 mm	Necrose
	MRI	>11 mm (level II) en >10 mm	Necrose
Steinkamp (1991) ⁴⁶	US	>10 mm ax-max	Ovaal, hypo echogeniciteit
Steinkamp (1992) ⁴⁸	US	long/short ratio <2	-
	CT	>10 mm ax-max	irregulariteit / hypo densiteit
Knappe (2000) ⁵²	US-FNAC	> 8-10 mm, ax-max/ax-min ratio <2	Rond, geen hilus, centraal lucent.

Takes (1998) ⁴⁴	US-FNAC	>5 mm ax-min	-
		>7 mm ax-min	Rond > ovaal, centraal hypoechoog, geen hilus
	CT	>10 mm	rond, necrose.
Curtin (1998) ⁴²	CT	10 - 15 mm ax-max	
	MRI	10 - 15 mm ax-max	
McGuirt (1995) ⁵⁵	CT	>15 mm level II, 10 mm andere levels	necrose, contour irregulariteit
Carvalho (1991) ⁶²	CT	>15 mm ax-max	Rand aankleuring
Freire (2003) ⁴⁰	CT	15 mm level II, 10 mm andere levels	Centrale necrose
Braams (1995) ⁶³	MRI	>11 mm ax-min level II, 10 mm andere levels	irregulaire of rand aankleuring
		clusters van >3 klieren 9 - 11 mm in level II	
		clusters van >3 nodes 8 - 9 mm andere levels	
Anzai (1994) ⁶⁴	MRI-USPIO	Ax-min op T1 WI?	irregulariteit op T2 WI
Feinmesser (1990) ⁴¹	MRI	>15 mm ax-max	necrose op T2 WI
Sigal (2002) ⁶⁵	MRI	>10 mm ax-min op T1 WI	
	MRI-USPIO	-	hyper intensiteit op T2*

* Criteria betreffende grootte, vorm en groepering van lymfklieren zoals vermeld door verschillende auteurs gebaseerd op een radiologisch-histopathologische vergelijking.

long = longitudinale diameter;

ax-max = maximale axiale diameter;

ax-min = minimale axiale diameter.

Sensitiviteit en specificiteit van palpatie, CT en MRI voor detectie van lymfkliermetastasen

Sensitiviteit en specificiteit van palpatie, CT en MRI voor detectie van lymfkliermetastasen in de (klinisch N0 en N+)-hals.

In de literatuur is een groot aantal studies verricht waarin een vergelijking is gemaakt tussen de mogelijkheden van palpatie, CT, MRI en echogelegeide punctie voor detectie van lymfkliermetastasen (*tabel 5*).

Tabel 5. Vergelijking CT en MRI bevindingen voor de detectie van halsklier metastasen in (N0- en N+)-hals

Auteur	Modaliteit	Sens.	Spec.	Aantal neckdissecties
Moreau (1990) ⁶⁶	CT	79	83	63
Hillsamer (1990) ⁶⁷	CT	84	71	26
Friedman (1990) ⁶⁸	CT	87	86	150
Bergman (1994) ⁶⁹	CT	55	90	40
Merritt (1997) ⁷⁰	CT	81	86	53
Yucel (1997) ⁷¹	MRI	57	92	20
Adams (1998) ⁷²	MRI	80	79	70
Van den Brekel (1993) ³⁸	CT	83	70	178
	MRI	82	81	174
Curtin (1998) ⁴²	CT	80	63	
	MRI	70	69	

Sensitiviteit en specificiteit van palpatie, CT, MRI en echogelegeide punctie voor detectie van lymfkliermetastasen in de klinisch negatieve hals.

In de literatuur is een groot aantal studies verricht waarin een vergelijking is gemaakt tussen de mogelijkheden van palpatie, CT, MRI en echogelegeide punctie voor detectie van lymfkliermetastasen in de klinisch negatieve hals (*tabel 6*).

Tabel 6. Vergelijking tussen CT, MRI en echogelegeide punctie (US-FNAC) voor de detectie van halsklier metastasen in de klinisch negatieve hals.

Auteur	Modaliteit	Sens.	Spec.	
--------	------------	-------	-------	--

				Aantal neckdissecties
Stern (1990) ⁷³	CT	40	92	53
Watkinson (1991) ⁷⁵	CT	14	89	16
	Tc-99	43	67	16
Friedman (1993) ⁶⁸	CT	68	90	68
	MRI	80	82	16
Feinmesser (1990) ⁴¹	MRI	29	-	12
Van den Brekel (1993) ³⁸	CT	49	78	86
	US	58	75	88
	MRI	55	88	83
	US-FNAC	73	100	43
Hillsamer (1990) ⁶⁷	CT	60	83	11
	MRI	66	83	9
John (1993) ⁷⁵	US	50	82	28
Takes (1996) ⁴⁵	US-FNAC	42	100	118
Righi (1997) ⁷⁶	CT	60	100	25
	US-FNAC	50	100	25
Moreau (1990) ⁶⁶	CT	50	86	32
Yucel (1997) ⁷¹	MRI	57	92	20

Conclusies:

Beeldvormende modaliteiten als echografie met cytologische punctie, spiraal CT en MRI hebben vergeleken met palpatie van de hals een hogere sensitiviteit voor de detectie van halsklier metastasen.

Niveau 1: A1 De Bondt,³⁶ Baatenburg de Jong³³

A2 Van den Brekel,³⁸ Takes,^{44 45} Haberal,³⁵ Feinmesser,⁴¹ Freire⁴⁰

B Hodder,³⁴ Leslie,⁴⁰ Stuckensen.³¹

Echografie kan gemakkelijk met cytologisch onderzoek worden gecombineerd, hierdoor heeft het gecombineerde onderzoek een hoge specificiteit.

Niveau 1: A1 Baatenburg de Jong³³

A2 Van den Brekel,³⁸ Takes,^{44 45} Steinkamp,^{46 47 48} Danninger,⁴⁹

B Hodder,³⁷ Leslie,⁴³ Stuckensen.³⁴

Met echogeïde cytologische punctie kan, afhankelijk van onderzochte patiënten populatie en uitvoerend onderzoeker, 25-75% van de occulte metastasen in de klinisch negatieve hals worden gedetecteerd.

Niveau 1: A2 Van den Brekel,^{38 50} Takes,⁴⁴ Nieuwenhuis,⁵¹

B Hodder,³⁷ Stuckensen.³⁴

Er is vooralsnog geen plaats voor FDG-PET bij de detectie van halsklier metastasen.

Niveau 2: A2 McGuirt,⁵⁵ Brouwer,⁵⁷ Wensing.⁵⁶

Radiologische criteria voor differentiatie tussen aan- of afwezigheid van lymfekliermetastasen bij N0- en N+ hals

Regulaire aankleuring en necrose lijken morfologische criteria die gebruikt kunnen worden voor differentiatie tussen aan- of afwezigheid van metastase in lymfklieren. Er is in de literatuur geen eenduidigheid ten aanzien van het grootste criterium.

Niveau 1: A2 Alle in de tabel 4 genoemde studies.^{35 38 40 41 42 44 46 48 49 52 55 60 61 62 63 64 65}

Sensitiviteit en specificiteit van palpatie, CT en MRI voor detectie van lymfkliermetastasen

CT heeft een iets betere sensitiviteit en specificiteit dan MRI voor de detectie van halskliermetastasen.

Niveau 2: A De Bondt³⁶

(alle in tabel 4 genoemde studies betreffende CT en MRI ^{35 38 40 41 42 44 49 55 62 63 64 65} en alle in de tabel 5 genoemde studies ^{38 42 66 67 68 69 70 71 72})

CT en MRI hebben een lagere sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van lymfkliermetastasen in de klinisch negatieve hals dan echogeïde punctie. Bij een CT- of MRI onderzoek zonder vergrote klieren

(minimale axiale diameter >4 mm subdigastrisch en groter dan 3 mm elders) bij een klinisch negatieve hals is aanvullende echografie met eventuele punctie niet nodig.

Niveau 1: A2 Alle in tabel 6 genoemde studies [38](#) [41](#) [45](#) [66](#) [67](#) [68](#) [71](#) [73](#) [74](#) [75](#) [76](#)

Overwegingen:

Voor de detectie van retrofaryngeale lymfklieren is echografie niet het geschikte onderzoek. Omdat metastasen in deze regio vrijwel altijd door middel van CT en/of MRI in beeld worden gebracht, zijn dit de aangewezen modaliteiten voor evaluatie van deze lymfklierstations.

Wanneer er sprake is van grote lymfklierconglomeraten in de hals is het van belang om preoperatief de relatie tot de arteria carotis vast te stellen. De belangrijkste vragen hierbij zijn of er ingroei is in de vaatwand, en zo ja, over welke lengte. Voor beantwoording van deze vragen volstaan meestal een CT of MRI. In sommige gevallen kan echografie aanvullende informatie geven over de mobiliteit van de tumor ten opzichte van de vaatwand en over eventuele ingroei in de intima. Men moet zich hierbij realiseren dat microscopische ingroei nooit met behulp van macroscopische beeldvormende technieken kan worden vastgesteld.

Radiologisch onderzoek naar metastasen en synchrone tumoren op afstand

Literatuurbespreking:

De kans op metastasen op afstand bij de initiële presentatie van de patient wordt bepaald door het tumorstadium en dan in het bijzonder door het al dan niet aanwezig zijn van lymfkliermetastasen in de hals. Onderzoek naar metastasen op afstand bij een larynxcarcinoom beperkt zich in de praktijk tot het screenen op longmetastasen. De incidentie van metastasen op andere locaties (lever, bot, hersenen) is te laag om een routine screening te rechtvaardigen. De incidentie van synchrone pulmonale tumoren en metastasen op de CT scan, zoals gerapporteerd vanuit de literatuur, varieert sterk van 0%,⁷⁷ 9%,⁷⁸ 15%,⁷⁹ tot 37,5%.⁵⁷ ⁸⁰ De incidentie hangt sterk af van bovengenoemde risicofactoren, dit verklaart derhalve de spreiding in de verschillende studies. Opgemerkt dient te worden dat het studies betreft van tumoren van verschillende sites en niet beperkt tot de larynx. Voor de detectie van zowel pulmonale metastasen als tweede primaire tumoren is een CT thorax de beste modaliteit.

Indien bij een patiënt een curatieve behandeling door middel van radiotherapie of chirurgie wordt overwogen en de kans op metastasen op afstand groot wordt geacht, kan een CT thorax worden gedaan ter evaluatie van eventuele longmetastasen.¹² ¹³ Het primaire doel hierbij is om een patiënt een onnodige, sterk mutilerende ingreep of therapie te besparen.

Indicaties voor een CT thorax zijn het N-stadium, N2_c, N3 en drie of meer lymfkliermetastasen en de locatie van de cervicale lymfkliermetastasen, met name de laag jugulaire en supraclaviculaire regio's.⁵⁴ ⁵⁷

De resultaten van een recente publicatie van Ljumanovic et al. tonen aan dat, naast de locatie van lymfkliermetastasen in de hals, de aanwezigheid van extra-nodale tumorgroei een sterke risicofactor is voor het ontstaan van pulmonale metastasen.⁸¹ In deze groep patienten is een CT thorax in ieder geval geadviseerd.

De waarde van de PET scan voor de detectie van synchrone tumoren of metastasen in de long dient door andere studies te worden bevestigd.⁸²

Conclusies:

Indien curatieve behandeling (bestraling, chirurgie) wordt overwogen, dan is in het geval van een N stadium, N2_c, N3 en drie of meer lymfkliermetastasen of bij pathologische lymfklieren laag in de hals, een CT thorax geïndiceerd.

Niveau 3: A2 Ljumanovic⁸¹

Een CT thorax kan worden overwogen voor de detectie van een tweede primaire tumor in de long.

Niveau 1: A2 Henschke¹² ¹³

Behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Beleid bij ernstige dysplasie/carcinoma in situ

Aanbevelingen:

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.

(B, Hintz,⁹⁹ Stenersen,¹⁰⁰ Dorman.¹⁰¹)

Literatuurbespreking:

Inleiding

Uitgangspunt voor de werkgroep was het feit dat de kans op maligne ontaarding toeneemt met de ernst van de dysplasie. Besloten werd om lichte en matige dysplasie van de larynx in deze bespreking buiten beschouwing te laten. Naar het oordeel van de werkgroep betreft dit namelijk een specifiek aan KNO-artsen voorbehouden behandeling, die geen multidisciplinaire bespreking behoeft. Tevens vond de werkgroep een onderscheid tussen carcinoma in situ en ernstige dysplasie met betrekking tot de behandeling niet zinvol. De reden hiervoor is de vergelijkbare kans op maligne ontaarding en het ontbreken van een eenduidig onderscheid op histologische gronden.

Besloten werd alleen in te gaan op de premaligne afwijkingen die zich op glottisch niveau bevinden, aangezien afwijkingen uitsluitend op supraglottisch of subglottisch niveau vrijwel nooit worden gezien. Dit is mogelijk een gevolg van het ontbreken van klachten.

Bij het beoordelen van de resultaten van specifieke behandelingen werden als belangrijkste criteria in ogenschouw genomen: lokale controle en morbiditeit/functionele consequenties van de behandeling. Zo werd bijvoorbeeld 'gezien de functionele consequenties' uitgebreide partiële en soms zelfs totale laryngectomie verricht als primaire behandeling van ernstige glottische dysplasie/carcinoma in situ, niet in beschouwing genomen.

Als aanvullend criterium gold verder nog de invloed van de initiële behandeling op de (on)mogelijkheid van een larynxsparende behandeling op een later tijdstip in geval van een eventueel lokaal recidief dan wel een tweede primaire tumor in het behandelde gebied.

Kans op maligne ontaarding

De kans op maligne ontaarding bij ernstige dysplasie/carcinoma in situ op glottisch niveau wordt in de literatuur zeer verschillend opgegeven. De redenen voor deze verschillen zijn de verschillend gehanteerde histologische criteria, het ontbreken van prospectieve studies bij onbehandelde patiënten en de vereiste lange follow-up. De best interpreteerbare studies worden hieronder samengevat.

Studies

Het onderzoek van Hintz et al. betreft een retrospectieve studie bij 45 patiënten met een carcinoma in situ, van wie 18 initieel bestraald.⁹⁹ Bij 27 patiënten werd na de biopsie alleen geobserveerd. Van hen ontwikkelden 17 een infiltratief carcinoom, gemiddeld 9 maanden na de initiële biopsie. De 10 patiënten die geen infiltratief carcinoom ontwikkelden, werden gevolgd met een mediane follow-up van 50 maanden. Hierbij kan worden opgemerkt dat de follow-up kort is geweest, zeker in het licht van de publicatie van Stenersen (zie hieronder).

Stenersen et al. verrichtten een retrospectieve studie bij 75 patiënten met een ernstige dysplasie/carcinoma in situ van de ware stemplooien, met een gemiddelde follow-up van 51 maanden.¹⁰⁰ De patiënten werden in drie groepen verdeeld, waarvan groep A (16 patiënten) werd bestraald (lokale controle, met behoud van larynx bij 13 patiënten). Selectiecriteria voor de indicatie 'bestraling' zijn niet duidelijk aangegeven. Groep B (18 patiënten) onderging geen andere behandeling dan biopsie en observatie, maar ontwikkelde binnen een jaar een invasief carcinoom. Groep C (41 patiënten) werd na (eventueel herhaalde) biopsie alleen geobserveerd gedurende gemiddeld 100 maanden. Uit groep C ontwikkelden 19 patiënten een invasief carcinoom, gemiddeld 50 maanden na de initiële biopsie. Hierbij

dient te worden aangemerkt dat bij 7 van de 19 de lokalisatie van het invasieve larynxcarcinoom een andere was dan de oorspronkelijke biopsieplaats.

Ondanks het feit dat het hier een retrospectieve studie betreft, zijn de criteria en follow-up zodanig dat van een waardevolle studie mag worden gesproken.

Dorman en Lambie berichtten over 29 patiënten met ernstige dysplasie/carcinoma in situ die na het nemen van een biopsie alleen werden gevolgd.¹⁰¹ Zij beschouwden in de follow-up micro-invasief carcinoom niet als echt invasief plaveiselcelcarcinoom en kwamen, deze gevallen buiten beschouwing latend, op een conversie van 24%. Als micro-invasief carcinoom wel als invasief zou worden meegerekend, zou dit conversiepercentage op 45% komen in 7 tot 68 maanden (gemiddeld 25 maanden).

Conclusie

De conclusie die uit deze studies kan worden getrokken is dat ernstige dysplasie/carcinoma in situ op glottisch niveau, indien onbehandeld, een groot risico vormt (>40%) voor conversie naar invasief carcinoom.

Behandeling

Over de aard van de in te stellen behandeling bij ernstige dysplasie/carcinoma in situ op glottisch niveau bestaat in de literatuur geen consensus. De voorgestelde behandelingen lopen uiteen van microlaryngoscopische behandeling met paktang en schaar (excisiebiopsie) tot zelfs totale of partiële laryngectomie. Het merendeel van de in de recente literatuur gepropageerde behandelingen spitst zich echter toe op radiotherapie versus endoscopische/microlaryngoscopische behandeling (decorticatie of oppervlakkige excisie) met de CO₂-laser. Gerandomiseerde studies ontbreken hierbij. De best interpreteerbare studies zijn samengevat in de tabellen 1a en 1b.

De resultaten zijn zeer vergelijkbaar, met vooral in de nieuwe series (ultieme) lokale controle percentages tot 100% voor beide modaliteiten. Wat opvalt is dat de laatste jaren vooral studies met CO₂-laser worden gepubliceerd, minder met primaire radiotherapie; bij deze laatste worden de ernstige dysplasie/carcinoma in situ's vaak tezamen genomen met de T1(2) carcinomen van de glottis. Er lijkt de laatste jaren een voorkeur voor CO₂-laser te zijn, mede gezien de mogelijkheid tot (larynxsparende) herbehandeling met zowel laser als radiotherapie bij lokaal recidief.

Tabel 1A. Literatuur over behandeling van ernstige dysplasie/carcinoma in situ op glottisch niveau, behandeld met RT

auteur	jaar	n pat	Fup (min)	Fup (gemidd)	LC (%)	Larynx sparend (%)	ultimate LC (%)
Hellquist ⁹⁹	1982	16	-	1-10j	75	81	
Stenersen ¹⁰⁰	1991	16	-	51 mnd	81	81	-
Mendenhall ¹⁰²	1994	19	-	60 mnd	93	93	
Medini ¹⁰³	1998	19	-	88 mnd	95	95	95
Le ¹⁰⁴	2000	54	2,3 mnd	112mnd	79	85	100
Spayne ¹⁰⁵	2001	67	3 mnd	78 mnd	98	98	100
Garcia-Serra ¹⁰⁶	2002	30	24 mnd	85 mnd	88	88	100
Thariat ¹⁰⁷	2004	7	1 mnd	89 mnd	75	100	100

Tabel 1B. Literatuur over behandeling van ernstige dysplasie/carcinoma in situ op glottisch niveau, behandeld met de CO2-laser

auteur	jaar	n pat	Fup (min)	Fup (gemidd)	LC (%)	Larynx sparend (%)	ultimate LC (%)
Hellquist ⁹⁹	1982	23	-	1-10 jaar	81	91	-
Murty ¹⁰⁸	1993	17	5,1 jaar	5,1 jaar	75	94	-
Rudert ¹⁰⁹	1995	8	24 mnd	45 mnd	100	100	-
Leirens ¹¹⁰	1997	12	-	68 mnd	75%	92	98
Mahieu ¹¹¹	1999	94	-	43 mnd	99	99	-
Le ¹⁰⁵	2000	11	2,3 mnd	112 mnd	80	82	100
Moreau ¹¹²	2000	27	2,3 jaar	6,2 jaar	100	100	100
Damm ¹¹³	2000	29	25 mnd	82 mnd	86	100	100
Pradhan ¹¹⁴	2003	21	18 mnd	40,7 mnd	85,7	96,4	100
Mortuaire ¹¹⁵	2006	21	4 jaar	-	100	100	100

Ledda ¹¹⁶	2006	20	2,2 jaar	5,48 jaar	100	100	100
Sigston ¹¹⁷	2006	16	6 mnd	38 mnd	81,2	100	100

Hellquist endoscopisch, Murty deels endoscopisch / deels CO2

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat het de voorkeur verdient om glottische ernstige dysplasie/carcinoma in situ te behandelen met een endoscopische deëpithelialisatie, tenzij de laesie niet radicaal te verwijderen is. Radiotherapie is dan een goed alternatief.

Niveau 2: B Hellquist,⁹⁹ Murty.¹⁰⁸

Overwegingen:

Voordelen endoscopie

Als voordelen van endoscopische behandeling worden wel genoemd:

- mogelijkheid van nieuwe endoscopische behandeling bij recidief;
- het achter de hand hebben van radiotherapie in geval van recidief/conversie naar infiltratief carcinoom of voor een tweede primaire tumor;
- vermindering van morbiditeit en behandelingsduur voor de patiënt;
- geringere kosten in vergelijking met radiotherapie;
- mogelijk beter functioneel resultaat, hoewel een "evidence based" onderbouwing hiervan ontbreekt. Echter, gezien het oppervlakkige karakter van de ernstige dysplasie (per definitie alleen verandering van het epitheel), mag verwacht worden dat bij een type I chordectomie met respecteren van het grootste gedeelte van de lamina propria het functionele resultaat beter is dan bij bestraling. Voor de nomenclatuur van de chordectomieën wordt gebruik gemaakt van de classificatie, zoals voorgesteld in 2000 door de "Working Committee" van de European Laryngological Society.²⁰ (Deze is als bijlage toegevoegd.)

Radiotherapie versus endoscopie

Uit het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat op basis van lokale controle geen duidelijke verschil bestaat tussen radiotherapie en endoscopische (CO₂-laser)behandeling voor glottisch gelokaliseerde ernstige dysplasie/carcinoma in situ. Wel zijn er aanwijzingen dat het percentage gespaarde larynxen in de endoscopisch behandelde groep iets groter is dan in de radiotherapiegroep.

Er is in de literatuur geen gedegen onderbouwing voor de stelling dat endoscopische behandeling tot een beter functioneel resultaat leidt met betrekking tot de stem dan radiotherapie voor glottische ernstige dysplasie/carcinoma in situ. Wel is de werkgroep van mening dat de endoscopische behandeling een relatief voordeel heeft boven radiotherapie. De endoscopische behandeling kan namelijk meerdere keren op dezelfde plaats worden gebruikt, waardoor radiotherapie als behandelingsmodaliteit in reserve kan worden gehouden voor uitgebreidere recidieven of tweede primaire tumoren. Dit weerspiegelt zich ook in het iets hogere aantal gespaarde larynxen bij endoscopische behandeling in de literatuuropgave. Indien wordt gekozen voor radiotherapie, lijkt een dosis van 60 Gy in zes weken (conventioneel schema) voldoende. Een zwaarwegend advies wat betreft de bestralingsdosis kan echter niet worden gegeven, omdat de beschikbare literatuurgegevens zijn gebaseerd op kleine patiëntenaantallen.

Beleid bij T1 tumoren

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

T1 glottisch larynxcarcinoom

Aanbevelingen:

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. Tot op heden is er geen prospectieve gerandomiseerde studie verricht

waarbij de verschillende modaliteiten met elkaar vergeleken zijn. In de literatuur geven de verschillende modaliteiten ongeveer dezelfde (ultieme) genezingskansen, zodat de functionele uitkomst, met name de stemkwaliteit, een belangrijk eindpunt is.

Literatuurbespreking:

Radiotherapie

In de literatuur werden de resultaten van radiotherapie bekeken, waarbij geselecteerd werd op studies met meer dan 100 patiënten en/of analyse van prognostische factoren (tabel

1).^{119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131} Daarnaast werd geselecteerd op studies waarbij larynxpreservatie werd vermeld of berekend kon worden (tabel 2).^{128,130 131 132 133 134 135 136 137 138} Afgezien van 1 studie werd een lokale controle gemeld tussen 79 en 95%.

Wat betreft de prognostische factoren is er in de verschillende studies geen eenduidigheid. Zo is betrokkenheid van de voorste commissuur in sommige studies een significante slechte parameter, onder andere in de grote (831 pat) Italiaanse retrospectieve studie.¹³⁰ Een aantal publicaties vindt ook een bulky tumorvolume als slechte prognostische factor. Tot op heden is er echter onvoldoende onderbouwing om een onderscheid te maken tussen T1a en T1b tumoren waar het bestralingsbehandeling betreft.

In het merendeel van de publicaties bleek de behandelingsduur een belangrijke onafhankelijke prognostische factor, met een gunstiger prognose bij een korte behandelduur. Met een behandelduur die ten hoogste 46 dagen betrof, werd een lokale controle bereikt van 90% en meer. Totnogtoe is één gerandomiseerde studie verschenen die 2 bestralingsschema's vergelijkt voor T1N0 larynxCa.¹³¹ Hierbij werd een schema met fractiedosis 2 Gy (totaal 60-66 Gy) vergeleken met een schema met fractiedosis 2,25 Gy (totaal 56,25-63 Gy). Er werd een significant hogere 5-jaars lokale controle gezien in de 2,25 Gy arm (92 vs 77%). Er was echter geen verschil in de ziekte-specifieke overleving. Evenmin was er significant verschil in de acute reacties. Dit is echter een kleine studie (met binnen de 2 groepen nog 2 dosislevels afhankelijk van de tumorgrootte), zodat hieruit geen definitieve conclusies kunnen getrokken worden.

Andere studies (Mendenhall,Gowda,)^{136 137} toonden retrospectief aan dat een kortere duur/al of niet met grotere fractiedosis, resulteert in een hoge lokale controle (en larynxpreservatie) zonder significant toegenomen acute morbiditeit (indien geen te grote bestralingsvelden). Men zou er dus voor kunnen pleiten om een fractiedosis te gebruiken hoger dan 2 Gy om de bestraling binnen 6 (werk)weken af te ronden of de bestraling geaccelereerd te geven. Mogelijke schema's zijn 33 x 2 Gy, 25 x 2,4 Gy of 24 x 2,5 Gy. Verder worden nog als gunstige prognostische factoren aangehaald het stoppen met roken, een voldoende hoog start Hb, goed gedifferentieerde tumoren en kleine tumoren. Ook wordt door sommige auteurs aangeraden om voor T1b tumoren een hogere totaaldosis te kiezen. Hiervoor is echter geen onderbouwd bewijs.

Met betrekking tot larynxpreservatie werden percentages gerapporteerd van 85 tot 99%.

De nevenwerkingen van de bestraling zijn meestal mild met acute last van mucositis en dysfagie evenals oedeem van de larynx. Late schade is beperkt en neemt toe met hogere dosis en grotere bestralingsvelden. In minder dan 1% van de gevallen leidt late schade tot tracheostoma of laryngectomie.^{130 136}

Met betrekking tot functionele resultaten wordt verwezen naar de endoscopische behandeling.

Tabel 1. Radiotherapie voor T1 glottisch larynxcarcinoom, resultaten met betrekking tot lokale controle en prognostische factoren

auteur	jaar	n pat	dosis	LC	prognost fact
Terhaard ¹¹⁹	1991	194	2Gy/66 Gy (6,6 wkn)	5 jrs 90%	doorroken
Akine ¹²⁰	1991	154	mediaan 67 Gy	5 jrs 89%	tendens voor dosis
Fein ¹²¹	1993	132	2,25 Gy/54-65 Gy (mediaan 63 Gy)	5 jrs 95%	geen
Klintonberg ¹²²	1996	129	?	5 jrs 90%	geen voor T1
Le ¹²³	1997	315	47-78 Gy (mediaan 63 Gy/35-75 dgn)	5 jrs 85%	jaren van therapie:
					56-70: 77%
					81-95: 91%
Reddy ¹²⁴	1997	114	1,8-2 Gy/60-70 Gy (mediaan 66 Gy)	5 jrs 82%	tumorvolume:
					bulky: 56%
					oppervl: 91%

Van der Voet ¹²⁵	1998	352	60-66 Gy/5-6,5 wkn	5 jrs 89% (83-93%)	behandelingsduur, optimum 25 x 2,4 Gy
Skladowski ¹²⁶	1999	235	1,5-3 Gy/51-70 Gy/24-79 dgn	5 jrs 84%	> 61 Gy; beter
					behandelingsduur:
					> 61 Gy/ < 47 dgn: 94%
					> 61 Gy/ > 47 dgn: 82%
Marshak ¹²⁷	1999	182	<'85: 1,8 Gy/75 Gy >'85: 2 Gy/66-70 Gy	5 jrs 88%	ant comm +: RR 1,9
Spector ¹²⁸	1999	194	1,5-1,8 Gy/55-65 Gy (A/90 pat)	78% (A)	fractiedosis/totaaldosis
			2-2,25 Gy/65-70 Gy (B/104 pat)	89% (B)	
Jin ¹²⁹	2002	238	50-86 Gy (mediaan 68 Gy)	5 jrs 82,2%	bulky Tu (75,9 vs 87,8%),
			ook Ir 192 boost (5 Gy)		Tu in AC (70,5 vs 87,1%)
			fractiedosis 1,8-2,5 Gy		> 1g/dl □ Hb (73,0 vs 84,9%)
Cellai ¹³⁰	2005	831	2->2,4 Gy/ <61->65Gy	5 jrs 84%	man (83 vs 93%)
					uitbreiding tumor
					Tu in AC (77 vs 86%)
					type RT (Co-60, e-, foton)
Yamasaki ¹³¹	2006	180	2 Gy/60-66 Gy (A/89 pat)	5 jrs 77% (A)	fractiedosis/totale behandelduur
			2,25 Gy/56,25-63 Gy (B/91 pat)	5 jrs 92% (B)	

Tabel 2. Radiotherapie voor T1 glottisch larynxcarcinoom, resultaten met betrekking tot lokale controle en larynxpreservatie

auteur	jaar	n pat	Fup (min)	LC (%)	larynxpreservatie (%)
Mittal ¹³²	1983	177	>36 mnd	83	94
Kaiser ¹³³	1989	102	60 mnd	66	89
Pellitieri ¹³⁴	1991	113	>60 mnd	90	93
Mendenhall ¹³⁵	1994	140	>24 mnd	90	98
Spector ¹²⁸	1999	194	>156 mnd	78 (A)*	80 (A)*
			>36 mnd	89 (B)*	89 (B)*
Mendenhall ¹³⁶	2001	291	>24 mnd (9,9j gemidd)	94	95
Gowda ¹³⁷	2003	200	34 mnd (5,8 j gemidd)	93	93
Thariat ¹³⁸	2004	79 (T1a)	89 mnd (gemidd)	86 (T1a)	90 (T1a)
		22 (T1b)		67 (T1b)	81 (T1b)
Cellai ¹³⁰	2005	831	112 mnd (gemidd)	5 jrs 84	87
Yamasaki ¹³¹	2006	180	?	77 (A)**	87,2 (alle chir), 96 (enkel TLE)
				92 (B)**	
* A: bestraald 1971-1985 (90 pat)					
* B: bestraald 1986-1995 (104 pat)					
** A: fractiedosis 2 Gy (89 pat)					
**B: fractiedosis 2,25 Gy (91 pat)					

Endoscopische behandeling

Endoscopische behandelingsresultaten van verschillende studies zijn vermeld in tabel 3, waarbij lokale controle verkregen werd bij 81 tot 100% van de patiënten. De lokale controle voor T1 tumoren, vaak in combinatie met T2, varieert van 80 tot 100%. Met betrekking tot larynxpreservatie werden voor die stadiëringen percentages gerapporteerd van 90 tot 100%. Hierbij dient aangetekend te worden dat de

meeste studies opgebouwd waren uit Tcis, T1a/b en T2 (de grote studie van Motta¹³⁹ zelfs T3) en hierbij niet altijd de separate uitkomsten vermeld werden.

Specifiek met betrekking tot de endoscopische behandeling is de literatuur verdeeld over het belang van betrokkenheid van de voorste commissuur. Wolfensberger et al. konden slechts bij vier van tien patiënten een radicale excisie in de voorste commissuur verkrijgen en van deze vier recideerden er nog twee.¹⁴⁰ Thumfart et al. vonden in een 'multicenter' retrospectieve analyse bij 169 patiënten, die in verband met glottisch larynxcarcinoom endoscopisch met CO₂-laser waren behandeld, 16 lokale recidieven.¹⁴¹ Hiervan was in 63% van de gevallen oorspronkelijk sprake geweest van betrokkenheid van de voorste commissuur, terwijl in het initiële materiaal slechts 32% van de glottische larynxcarcinomen betrokkenheid tot de voorste commissuur had. Anderzijds wordt door Steiner en Rudert in verschillende publicaties geen groter recidiefpercentage genoemd voor betrokkenheid van de voorste commissuur.^{142 143} Deze controverse wordt ook in de meer recente studies gezien. Wanneer de voorste commissuur in het tumorproces is betrokken, blijkt de lokale controle slechter. Pradhan beschrijft het optreden van een lokaal recidief in 5 van de 18 gevallen (27%) waarbij de voorste commissuur aanvankelijk was aangedaan tegenover 13% (10 van de 77) recidieven zonder aantasting van de voorste commissuur.¹⁴⁴ Anderzijds vond Zeitels dat betrokkenheid van de voorste commissuur geen negatieve invloed had op de lokale controle.¹⁴⁵ Steiner et al. hebben specifiek naar deze mogelijke prognostische factor gekeken. In 28 gevallen, gestadieerd als T1a met aantasting van de voorste commissuur, vermeldden zij een 5-jaars lokale controle van 84% met een larynxpreservatie van 93%. Bij 130 T1a's zonder betrokkenheid van de voorste commissuur was de lokale controle 90% en de larynxpreservatie 99%. Vergelijkbare lokale controles en larynxpreservaties werden gezien bij T1b en T2-tumoren, met of zonder betrokkenheid van de voorste commissuur.

Een punt van discussie is het verrichten van snijrand onderzoek. Een extra resectie van 2-5 mm weefsel (nadat het preparaat geëxcideerd is) wordt gezien als een oncologisch verantwoorde marge.¹⁴⁶

Tabel 3 - Endoscopische CO₂-laserbehandeling voor T1_a glottisch carcinoom, resultaten met betrekking tot lokale controle en larynxpreservatie

auteur	n pat	Stadium	Fup (min)	Fup (gemidd)	LC (%)	Larynx sparend (%)	uiteindelijke LC (%)
Steiner 1993 ¹⁴³	96			78 mnd	>94	99-100	
Myers 1994 ¹⁴⁷	50			ns	92	100	
Rudert 1995 ¹⁴²	88			40 mnd	92	97-100	
Mahieu 1999 ¹⁴⁸	96			39 mnd	94	100	
Moreau, 2000 ¹⁴⁹	97	T1-2	1-98m	36m	100	100	100
Eckel, 2001 ¹⁵⁰	252	T1-2	24m	62m	86	97	
Gallo, 2002 ¹⁴⁶	151	T1a/b	3j	ns	92,5	ns	
Pradhan, 2003 ¹⁴⁴	107	T1-2	18m	41m	84	92,5	
Steiner, 2004 ¹⁵¹	263	T1-2	0,2-145m	64m	83, 92	88, 100	98(?)
Peretti, 2004 ¹⁵²	322	Tis, T1-2	6-180m	77m	93	97	91
Motta, 2005 ¹³⁹	719	T1-3	2-17j	5j	93, 79, 65	97, 83, 81	96, 87, 71
Koenig, 2006 ¹⁵³	143	Tis, T1-2		5j	88, 71	95, 85	99
Mortuaire, 2006 ¹⁵⁴	110	Tis, T1-2	1-160m	42m	80	90	84
Ledda, 2006 ¹⁵⁵	141	Tis, T1-2	5,5j	2,2-11,9j	98,7	100	100
Crespo, 2006 ¹⁵⁶	40	T1-2	36m	42m	92,5	97,5	100
Sigston, 2006 ¹⁵⁷	52	Tis, T1	6-93m	38m	89	100	100
Ansarin, 2006 ¹⁵⁸	59	Tis, T1	24-55m	35m	81	98,3	100(?)

Uitwendige partiële larynxchirurgie

Uitwendige partiële larynxchirurgie van het T1 glottisch larynxcarcinoom resulteert in goede oncologische resultaten (93-98% lokale controle).^{181 182 183} Deze zijn echter volgens de in de tabellen 1, 2 en 3 vermelde gegevens niet veel beter dan de oncologische resultaten van de twee andere behandelingsmethoden. Daarentegen zijn de functionele resultaten evident slechter dan die van de andere twee behandelingsmodaliteiten. Thomas et al. vonden bij 123 patiënten na uitwendige partiële chirurgie bij subjectieve beoordeling: 37% normale/bijna normale stem, 49% redelijk/matig hees, 14% slecht/zeer hees.¹⁸² Ott et al. verrichtten een vergelijkende studie naar de stemresultaten van radiotherapie (n = 13), endoscopische chordectomie (n = 15) en frontolaterale laryngectomie (n = 11).¹⁸⁴ Hierbij werden een akoestische analyse, een laryngostroboscopische analyse en een perceptuele beoordeling verricht. In alle parameters kwam de stem na frontolaterale laryngectomie als slechtste naar voren. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de stemresultaten na radiotherapie en na endoscopische

chordectomie. Wel dient hierbij vermeld te worden dat het 25 patiënten met een T1- en 14 met een T2-tumor betrof en dat geen onderscheid werd gemaakt tussen T1_a en T1_b glottische larynxcarcinomen. Ook de studie van Giovanni et al. doet de inzichten (ondanks de goede oncologische resultaten) niet veranderen op basis van dezelfde functionele argumenten.¹⁸⁵

Naar aanleiding van het bovenstaande wordt uitwendige partiële larynxchirurgie als primaire behandelingsmethode voor het T1 glottisch larynxcarcinoom door de werkgroep als minder wenselijke behandelingsmethode beschouwd op basis van de functionele resultaten en de goede alternatieven die beschikbaar zijn.

Halskliermetastasen

De kans op (occulte) halskliermetastasen bij het T1 glottisch larynxcarcinoom werd in de literatuur nagegaan. Yang et al. vonden in een retrospectieve studie bij 52 patiënten met een T1 glottisch larynxcarcinoom en bij 10 patiënten met een T2 glottisch larynxcarcinoom geen occulte halskliermetastasen bij patiënten bij wie ofwel een electieve halsklierdissectie was verricht (n = 4) of die minimaal twee jaar (n = 58) gevolgd werden.¹⁸⁶ Johnson et al. vonden in een retrospectieve studie bij 54 patiënten met een T1 glottisch larynxcarcinoom die met een hemilaryngectomie werden behandeld, geen regionale recidieven na een minimale follow-up van twee jaar.¹⁸¹ Ghouri et al. vonden bij 520 T1 glottische larynxcarcinomen 2,5% occulte halskliermetastasen in een deels retrospectieve deels prospectieve studie.¹⁸⁷

Op basis van het bovenstaande werd besloten dat er geen reden is voor electieve behandeling van de hals bij T1 glottische carcinomen, gezien de geringe incidentie (0-2,5%) van occulte halskliermetastasen.

Behandeling van recidief

Eenderde van de recidieven van het bestraald klein larynxcarcinoom blijft lokaal. In die gevallen is salvage soms mogelijk met partiële larynxchirurgie. Dit kan endoscopisch (CO₂-laser) of via een uitwendige benadering, waarbij een lokale controle van 65% respectievelijk 77% wordt beschreven. Daarenboven blijft een totale laryngectomie "op de achterhand" in geval van recidief of residu tumor. Hierbij wordt een uiteindelijke controle gerapporteerd van 83% na endoscopische laserchirurgie en 90% na een uitwendige partiële benadering.²³¹ (Tabel 7)

Tabel 7. Literatuur over behandeling van recidief van T1- (en T2-) larynxcarcinoom na radiotherapie door middel van partiële laryngectomie of endoscopische (CO₂-laser)behandeling

auteur, jaar	Therapie	n pat	Fup (min)	Fup (gemidd)	LC (%)	larynx-sparend (%)	uiteindelijke LC (%)
Kooper, 1995 ²³²	PVL	61	-	79m	85	85	
Nibu, 1997 ²³³	PVL	21	-	-	86	86	
Rodrigues-Cuevas, 1998 ²³⁴	PVL, HSL, SCPL	14	-	22m	100	100	
Quer, 2000 ²³⁵	CO2	24	30m	ns	75	75	100
Watters, 2000 ²³⁶	HSL, PVL, CO2	33	12m	41m	76	76	97
De Gier, 2001 ²³⁷	CO2	40	ns	77	50	50	ns
Spriano, 2002 ²³⁸	SCPL	15	36	63,5	100	100	100
Toma, 2002 ²³⁹	PVL	19	31	ns		84	100
Mooney, 2002 ²⁴⁰	PVL	21	24m	69m	71,4	81	86
Yiotakis, 2003 ²⁴¹	PVL, HSL	27	3j	4,1j	78	74	89
Steiner, 2004 ²⁴²	CO2	34	0,3m	38,6m	71	79	86
Puxeddu, 2004 ²⁴³	CO2	16	9m	45m	87	87	87
Sewnaik, 2005 ²⁴⁴	CO2	42	17m	77m	52	52	93
	PVL	21	16m	41m	71	71	95
Makeieff, 2005 ²⁴⁵	SCPL	23	36m	ns	66	66	74
Marchese, 2005 ²⁴⁶	SCPL	7	72m	120m		86	100
Ganly, 2006 ²⁴⁷	HSL, PVL, CO2	21	1m	63m	90	90	97

PVL = partiële verticale laryngectomie;

SCPL = supracricoïdale partiële laryngectomie.

De criteria die worden aangehouden voor het verrichten van een verticale partiële laryngectomie (VPL) na

bestraling, zijn nog dezelfde zoals door Biller et al. werden beschreven.²⁴⁸ Zo mag de uitbreiding van de tumor naar de contralaterale stemplooi niet meer dan 3 mm zijn, het arythenoïd (behoudens de processus vocalis) moet vrij zijn van tumor, de subglottische uitbreiding mag niet meer zijn dan 5 mm. Supraglottisch mag de tumor zich niet verder uitbreiden dan de laterale begrenzing van de sinus Morgagni, de beide larynxhelften moeten mobiel zijn, het kraakbeen mag niet aangetast zijn en het recidief moet uiteraard overeenkomen met de plaats en uitbreiding van de primaire tumor zoals gezien voor de radiotherapie. Dit geeft nog eens aan hoe belangrijk het is om de tumor initieel goed te stadiëren en te beoordelen of deze geschikt is voor partiële larynxchirurgie, ook als er uiteindelijk besloten wordt tot radiotherapie.²³² Als aan al deze criteria is voldaan kan een lokale controle van 77% worden gehaald met behoud van de larynxfunctie. Mocht er desondanks een recidief optreden of er sprake zijn van een niet-functionerend orgaan na de VPL dan blijft een totale laryngectomie een reële optie zonder de uiteindelijke lokale controle te compromitteren. Met behulp van de supracricoïdale partiële laryngectomie (SCPL) kunnen grotere (recidief) tumoren verwijderd worden dan met een VPL met aanvaardbare restfunctie. Contra-indicaties voor de SCPL zijn infiltratie van het arythenoïd en/of het cricoarythenoïdgewricht en/of het interarythenoïd gebied. Daarnaast vormen subglottische uitbreiding van meer dan 1 cm ter plekke van de voorste commissuur, een uitbreiding in de linguale zijde van de epiglottis en extralaryngeale uitbreiding een relatieve contra-indicatie.¹²⁰ Verder is naast een gemotiveerde patiënt, een goede longfunctie van evident belang.²⁴⁹ Overigens worden slechts in drie studies ervaringen beschreven met salvage SCPL, waarbij een minimum lokale controle van 66% met behoud van larynxfunctie wordt vermeld.^{238 245 249} Deze kleine aantallen zijn mogelijk een reflectie van het gering aantal indicaties, het gebrek aan chirurgische expertise, het hoge risico op postoperatieve complicaties en de onvermijdbare lange hospitalisatie. Slikproblemen (weliswaar tijdelijk) werden gerapporteerd tot 40%.²⁴⁹ Derhalve werd aanbevolen om altijd een (tijdelijke) PEG-sonde aan te leggen. Het functionele eindresultaat werd als redelijk omschreven. De indicaties voor endolaryngeale salvage laserchirurgie zijn dezelfde als die worden gebruikt voor de verticale partiële laryngectomie. Uiteraard is hierbij een vereiste dat de tumor endoscopisch volledig kan worden gevisualiseerd.²⁵⁰ Maar ook in ervaren handen is het identificeren van de resectieranden na eerdere radiotherapie uitermate lastig. Daarom wordt een ruimere resectie aanbevolen. De Gier et al. vermeldde een recidief-percentage van 58% na de eerste laserresectie.²³⁷ Steiner et al. rapporteerden dat slechts 38% van de patiënten tumorvrij zijn na de eerste laserprocedure (inclusief rT3 en rT4).²⁴² Bij velen moest aanvullende laserchirurgie (tot 3 extra behandelingen) worden verricht. Uiteindelijk bleef 71% tumorvrij na meerdere procedures. De discussie blijft uiteraard of het hier gaat om residu dan wel om recidief tumor. Bijkomend probleem is de betrokkenheid van de voorste commissuur. Alleen Steiner et al. beschrijven dat dit geen negatieve prognostische factor is. Toch zeggen ook zij dat voor de meeste chirurgen een salvage totale laryngectomie de meest veilige behandeling is als er sprake is van een recidief in de voorste commissuur. Hoewel directe vergelijkingen niet valide zijn, lijkt lokale controle na endoscopische resectie(s) (66%) niet zo groot als na een uitwendige procedure (77%). Echter, in tegenstelling tot de externe procedure, worden er bij endoscopische laserchirurgie minder complicaties gezien, is minder vaak een tracheotomie of voedingssonde noodzakelijk en is de opnameduur korter. Concluderend kan partiële larynxchirurgie bij recidief na bestraling voor het kleine larynxcarcinoom een veilige en effectieve behandeling zijn. Lokale controle kan worden bereikt met acceptabele restfunctie van de larynx. Bovendien kan een totale laryngectomie als ultimum refugium dienen, zonder dat hierbij de uiteindelijke overleving wordt gecompromitteerd.²³¹

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat bij behandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom de lokale controle na radiotherapie en endoscopische CO₂-laser chirurgie vergelijkbaar zijn.

Niveau 3: C Cellai,¹³⁰ Jin,¹²⁹ Le,¹²³ Mendenhall,^{135 136} Mittal,¹³² Terhaard¹¹⁹

Een verschil in stemkwaliteit na behandeling van het T1a glottisch larynxcarcinoom met laserresectie of radiotherapie is op basis van de huidige vergelijkende literatuur niet met zekerheid aan te tonen of uit te sluiten. Als er al verschillen zijn, dan zijn ze minimaal.

Niveau 3: C Cohen,¹⁵⁹ Loughran,¹⁶⁰ McGuirt,¹⁶⁵ Peeters,¹⁶¹ Rydell¹⁶⁴

Er zijn aanwijzingen dat bij oppervlakkige T1a laesies de behandeling met de laser de voorkeur verdient omwille van:

- 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;

- vermindering van morbiditeit en behandelingsduur voor de patiënt.

Niveau 3: C Eckel,¹⁵⁰ Mahieu,¹⁴⁸ Myers,¹⁴⁷ Rudert,¹⁴² Steiner¹⁴³

Er zijn aanwijzingen dat het recidiefpercentage na behandeling met CO₂-laser hoger is als de voorste commissuur bij het proces is betrokken.

Niveau 3: C Pradhan,¹⁴⁴ Rudert,¹⁴² Steiner,¹⁴³ Thumfart,¹⁴¹ Wolfensberger,¹⁴⁰ Zeitels¹⁴⁵

Bij meer gevorderde T1 tumoren (o.a. uitbreiding in de voorste commissuur) gaat de voorkeur uit naar radiotherapie.

Niveau 3: C Marshak 1999,¹²⁷ Pradhan 2003,¹⁴⁴ Thumfart 1995,¹⁴¹ Wolfensberger 1990¹⁴⁰

Het is aannemelijk dat de duur van de radiotherapie bij een conventioneel schema (33x2 Gy) niet langer moet zijn dan 46 dagen. Er zijn aanwijzingen dat de lokale controle kan worden verbeterd met verdere verkorting van de behandelingsduur door gebruik van een hogere fractiedosis (25x2,4 Gy of 24x2,5 Gy).

Niveau 3: B Yamazaki,¹³¹ 2006

C Gowda,¹³⁷ Mendenhall.¹³⁶

Het is aannemelijk dat de kans op (occulte) halskliermetastasen bij het T1 glottisch larynxcarcinoom zo gering is dat er geen reden tot electieve behandeling van de hals bestaat.

Niveau 3: B Ghouri¹⁸⁷

C Johnson,¹⁸¹ Yang¹⁸⁶

Er zijn aanwijzingen dat in geval van lokaal recidief van een T1-larynxcarcinoom na bestraling in geselecteerde gevallen partiële functionele larynxchirurgie kan worden verricht.

Niveau 3: C De Gier,²³⁷ Kooper,²³² Quer,²³⁵ Steiner,²⁴² Sewnaik.²⁴⁴

Er zijn aanwijzingen dat in geval van lokaal recidief van een T1-larynxcarcinoom na endoscopische CO₂-laserresectie een reresectie overwogen kan worden dan wel besloten kan worden tot radiotherapie.

Niveau 3: C De Gier,²³⁷ Steiner.²⁴²

Er zijn aanwijzingen dat na larynxsparende recidiefbehandeling bij re-recidief / residu van een T1-larynxcarcinoom een totale laryngectomie alsnog kan worden verricht zonder de uiteindelijke overleving nadelig te beïnvloeden.

Niveau 3: C Motamed²³¹

Overwegingen:

Stemkwaliteit als uitkomstmaat na radiotherapie en/of endoscopische laserbehandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom

Inleiding

Stemkwaliteit is een complex begrip en er is niet één op zich zelfstaande parameter, die de stem als geheel kan beschrijven. De consensus is daarom dat stemkwaliteit multidimensioneel beoordeeld moet worden door het integreren van perceptieve beoordelingen, objectieve akoestische en aërodynamische metingen, directe visualisatie van het stembandbeeld door middel van stroboscopie alsmede het eigen oordeel van de patiënt. Voor ieder onderdeel bestaan meerdere, al dan niet gevalideerde, evaluatie methoden of scoringssystemen. Het beoordelen van de literatuur wordt bemoeilijkt doordat studies wisselende combinaties van de bovengenoemde dimensies en bijhorende scoringssystemen hanteren. Hiernaast staat vaak niet vast of een statistisch significant verschil ook klinische relevantie heeft. Tot op heden is geen gerandomiseerde trial naar stemkwaliteit na endoscopische laserresectie versus radiotherapie uitgevoerd.

Er werd gezocht naar studies die de stemkwaliteit als uitkomstmaat bestudeerden na radiotherapie en/of endoscopische laserbehandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom. Enkele van deze studies includeerden ook Tis en T2 tumoren. De literatuursearch leverde twee soorten studies op: niet-vergelijkende onderzoeken van stemkwaliteit na radiotherapie dan wel endoscopische laser resectie (level C) en vergelijkende onderzoeken die beide modaliteiten omvatten (level B). Gelet werd op voldoende omschrijving van de onderzoeksgroep, selectiebias en patiëntenaantallen. Vanwege de in het algemeen gebrekkige kwaliteit van de literatuur op dit gebied werden overige criteria van ondergeschikt belang geacht (zie tabel 4).

Tabel 4: Beoordeling literatuur, waarin de stemkwaliteit als uitkomstmaat bestudeerd werd na radiotherapie en/of endoscopische laserbehandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom.

Auteur	Type studie	Mate van bewijs	Patienten populatie	Follow-up	Uitkomstmaat	Resultaten
Cohen	meta-	B	6 studies	> 3 mnd	zelfbeoordeling	VHI: gewogen gemiddelde versus
2006 ¹⁵⁹	analyse		- laser: 202 T1a, 6 T1b		(VHI)	radiotherapie 18.5
			- rt: 85 T1a, 8 T1b			gewogen t-toets: p=0.09
						Wilcoxon rank sum test: p=
Loughran	retrospectief	B	36 T1a		perceptief	emotionele subscale van V
2005 ¹⁶⁰	interventie		- laser 18		(GRBAS)	significat
	cohort		- rt 18		zelfbeoordeling	beter score voor radiotherp
					(VHI, VPQ en Voiss)	alle andere onderdelen gee
						verschil tussen laser en rad
Peeters	retrospectief	B	92 T1a	minimaal 12 mnd	zelfpeoordeling	laser significant betere scor
2004 ¹⁶¹	interventie		- laser 52		(VHI)	(laser 12 versus radiotherpi
	cohort		- rt 40			p=0.05)
Tamura	retrospectief	B	15 T1a	laser: 12-53 mnd	akoestiek	geen significant verschil tus
2003 ¹⁶²	interventie		- laser 10	rt: 14-34 mnd	aerodynamiek	en
	cohort		- rt 5			radiotherpie
Wedman	retrospectief	B	24 T1a	2-15 jaar	akoestiek	mucosa golf significant bete
2002 ¹⁶³	interventie		- laser 15		aerodynamiek	patienten
	cohort		- rt 9		perceptief	geen andere significant ver
					zelfbeoordeling(VAS)	laser
						en radiotherpie
Rydell	prospecief	B	36 T1a	3 mnd en 2 jr	akoestiek	radiotherapie significant bet
1995 ¹⁶⁴	interventie		- laser 18		aerodynamiek	stemkwalitiet in
	cohort		- rt 18		perceptief (GRBAS)	akoestische (jitter en F0) en
						perceptieve (grade,
						breathiness, asthenie en str
						parameters
McGuirt	retrospectief	B	24 T1a	minimaal 6 mnd	akoestiek	geen significant verschil tus
1994 ¹⁶⁵	interventie		- laser 11		aerodynamiek	en radio-
	cohort		- rt 13		stroboscopie	therapie
Ledda	retrospectief	C	128 Tis-T2	onbekend	akoestiek	toenemende afwijkingen pe
2006 ¹⁵⁵	interventie		laserresectie type I-V		perceptief	toenemende
	cohort		(ELS)		(GRBAS)	resectietype (=resectiediepi
						type I-II: normale paramete
						vanaf type III: significant ve
						normale
						controles
Brondbo	retrospectief	C	96 T1a	3-85 mnd	zelfbeoordeling	

						gemiddelde totale score bin normaal waarde
2004 ¹⁶⁶	interventie		laserresectie		(VHI)	(totale score gemiddeld 13. 0-87)

Wetenschappelijke onderbouwing*Niet-vergelijkend onderzoek: laser (level C)*

Vijf studies naar stemkwaliteit na endoscopische laserresectie werden geïdentificeerd. Twee studies waren relatief vrij van selectiebias.^{155 166} Brondbo vond na laserresectie een normale score op de Voice Handicap Index (VHI) bij 96 T1a glottisch larynxcarcinomen.¹⁶⁶ Ledda onderzocht de invloed van resectiediepte (type I-V gedefinieerd door de European Laryngological Society (ELS)) op stemkwaliteit bij 133 Tis-T2 glottisch larynxcarcinomen en vond toenemende afwijkingen in zowel de perceptieve als de akoestische parameters per resectietype.¹⁵⁵ Resectietype I en II (subepitheliaal en subligamentair) leverden een perceptief en akoestisch normale stemkwaliteit op. Vanaf een type III resectie (transmusculair) waren stemmen perceptief afwijkend en de akoestische parameters significant verschillend met de normale controlegroep. De overige drie studies vonden eveneens de correlatie tussen uitgebreidheid van de resectie en stemkwaliteit. Peretti voegde hier een vergelijking met preoperatieve waarden aan toe en concludeerde dat patiënten met een type I-II resectie postoperatieve stemverbetering kunnen verwachten en dat de stem bij een type III-V resectie hetzelfde blijft of verslechtert.¹⁶⁷ Sittel toonde aan dat betrokkenheid van de voorste commissuur een significante perceptieve stemverslechtering geeft.¹⁶⁸

Advies/Conclusie (niveau 3):

Er zijn aanwijzingen dat de stem na laserresectie van een T1a glottisch larynxcarcinoom door patiënten niet als een handicap wordt ervaren.

C Brondbo¹⁶⁶

Advies/Conclusie (niveau 3):

Er zijn aanwijzingen dat na oppervlakkige resecties (type I-II European Laryngological Society) de stemkwaliteit (perceptief en akoestisch) normaal is.

C Ledda,¹⁵⁵ Peretti.¹⁶⁷

Advies/Conclusie (niveau 3):

Er zijn aanwijzingen dat resecties, waar de voorste commissuur bij betrokken is, een slechtere stemkwaliteit opleveren.

C Sittel¹⁶⁸

Niet vergelijkend onderzoek: radiotherapie (level C)

Twaalf studies naar stemkwaliteit na radiotherapie werden bestudeerd. Twee waren (relatief) vrij van selectiebias.^{169 170} Patiëntenaantallen waren overwegend klein waarbij Aref¹⁷¹ en Dworkin¹⁷² de laagste aantallen hadden met respectievelijk 12 en 9 patiënten. Bij perceptieve beoordeling zijn de resultaten wisselend. Drie studies vonden alle stemmen na radiotherapie mild tot matig afwijkend.^{171 172 173} Verdonck^{174 175} vond een substantieel aantal normale stemmen 55% en Karim¹⁶⁹ vond dat alle stemmen in zijn studie normaal tot bijna normaal te noemen waren. Ook patiënten zelf rapporteerden wisselend over hun stemkwaliteit. In de studie van Verdonck hadden patiënten in 50-85% van stemgevendende situaties een normale stem.^{174 175} In de studie van Morgan vonden slechts 25% van de patiënten dat ze 10 jaar na radiotherapie een normale stem hadden.¹⁷³ In de studie van Fung¹⁷⁶ hadden patiënten een normale score op de Voice Handicap Index en in de studie van Behrman¹⁷⁷ een matig verhoogde score op de Voice Handicap Index. De objectieve akoestische data tonen in meerdere studies significant toegenomen perturbaties in stemmen na radiotherapie vergeleken met normale controles (Dagli,¹⁷⁸ Rovirosa¹⁷⁹) en met bekende normaal waarden.¹⁷¹ Studies die patiënten intensief vervolgden in het eerste jaar na radiotherapie vonden verbeteringen in de akoestische parameters in verloop van tijd.^{174 175 180} De bevindingen omtrent de aerodynamische parameters zijn meer constant en laten doorgaans tekenen van verhoogde luchtweg weerstand zien.^{172 173}

Advies/Conclusie (niveau 3):

Er zijn aanwijzingen dat de perceptieve stemkwaliteit na radiotherapie wisselend doch meestal niet ernstig afwijkend is.

C Verdonck^{174 175}

Advies/Conclusie (niveau 3):

Er zijn aanwijzingen dat de stemkwaliteit na radiotherapie voor T1 glottisch larynxcarcinoom akoestisch en aërodynamisch significant verschilt van normale controles.

C Lehman¹⁷⁰

Vergelijkend onderzoek: laser versus radiotherapie (level B)

Zes vergelijkende studies en een meta-analyse naar stemkwaliteit na endoscopische laserresectie versus radiotherapie bij glottische larynxcarcinoom werden geïdentificeerd. Vier studies vonden geen significant verschil in stemkwaliteit tussen de beide modaliteiten (zie tabel). Echter, geen van deze studies kan van een goede kwaliteit worden geacht op basis van evidente selectiebias,¹⁶³ onvoldoende definiëring van de te vergelijken onderzoeksgroepen¹⁶⁵ en te kleine patiëntenaantallen.¹⁶² Twee studies vonden wel een significant verschil. Peeters vond een significant betere score op de Voice Handicap Index na laserresectie (n=52) dan na radiotherapie (n=40) voor T1a glottisch larynxcarcinoom.¹⁶¹ Er is in deze studie echter sprake van selectiebias daar alleen oppervlakkige laesies met een intact stroboscopisch trillingspatroon in aanmerking kwamen voor laserresectie. Hierbij moet worden opgemerkt dat de score voor radiotherapie, ondanks het gevonden verschil, nog steeds slechts mild afwijkend was. Slechts Rydell vond een significant betere stemkwaliteit, zowel perceptief als akoestisch, na radiotherapie (n=18) dan na laserresectie (n=18) bij mannen met een T1 glottisch larynxcarcinoom.¹⁶⁴ Dit ondanks dat er mogelijk grotere laesies in de radiotherapiegroep zaten. Echter, zoals in de studie van McGuirt¹⁶⁵ zijn ook in deze studie de onderzoeksgroepen onvoldoende gedefinieerd. Als laatste verrichtte Cohen een meta-analyse naar de uitkomst van de Voice Handicap Index. Hij includeerde zes studies met in totaal 299 patiënten (208 laserexcisie en 91 radiotherapie) en vond geen significante verschillen.¹⁵⁹ De geïncludeerde studies zijn echter grotendeels onderhevig aan dezelfde bias als hierboven beschreven.

Advies/Conclusie (niveau 3):

Een verschil in stemkwaliteit na behandeling van het T1a glottisch larynxcarcinoom met laserresectie of radiotherapie is op basis van de huidige vergelijkende literatuur niet met zekerheid aan te tonen of uit te sluiten. Als er al verschillen zijn, dan zijn ze minimaal.

C Cohen,¹⁵⁹ Loughran,¹⁶⁰ McGuirt,¹⁶⁵ Peeters,¹⁶¹ Rydell.¹⁶⁴

Conclusies

De literatuur over stemkwaliteit na behandeling van het T1 glottisch larynxcarcinoom wordt gekenmerkt door een beperkte methodologische kwaliteit vanwege selectiebias, kleine patiëntengroepen en gebrek aan statistische bewijsvoering. Daarnaast zijn de studies onderling vrijwel niet vergelijkbaar door de veelvoudigheid aan wisselende onderzoeksparameters. De behandelingskeuze voor wat stemkwaliteit betreft is derhalve niet op basis van het wetenschappelijk bewijs te maken. De indicaties kunnen slechts op basis van consensus worden gesteld. Laser heeft hierin het voordeel dat de stemkwaliteit voor oppervlakkige laesies (resectie type I-II) afzonderlijk is geëvalueerd waarbij weinig verschil gevonden wordt met normale controles.¹⁵⁵ Een dergelijke vergelijking voor radiotherapie ontbreekt. 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:

- 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;
- vermindering van morbiditeit en behandelingsduur voor de patiënt;
- geringere kosten.

T1 supraglottisch larynxcarcinoom

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. T1 supraglottisch larynxcarcinoom is een relatief zelden gediagnostiseerde tumor, waarbij ook nog de recente aanscherping van de T1-stagering de interpretatie van oudere studies bemoeilijkt.

Literatuurbespreking:**Radiotherapie**

In de recente literatuur werden de behandelingsresultaten bekeken. In de publicaties wordt veelal gebruikgemaakt van de classificatie van voor 1992. In de referenties wordt vaak geen onderscheid gemaakt tussen T1_a en T1_b. Tevens worden frequent de resultaten van T1 en T2 supraglottisch larynxcarcinoom gebundeld. Het 'oude' T1_a supraglottisch larynxcarcinoom komt overeen met het 'nieuwe' T1 supraglottisch larynxcarcinoom. In de getoonde selectie met alleen T1 uit de literatuur wordt in tabel 5 de 'oude' classificatie bedoeld, tenzij apart vermeld. De lokale controle voor het T1 supraglottisch larynxcarcinoom na radiotherapie varieert van 71 tot 100%.

Verder dient vermeld dat er een grote diversiteit in bestralingsschema's en velden werd gebruikt, zodat er geen eenduidig schema kan gegeven worden. Een biologisch equivalente dosis van tenminste 66 Gy in fracties van 2 Gy lijkt te resulteren in een lokale controle van minstens 80%.

Tabel 5. Radiotherapie voor T1 supraglottisch larynxcarcinoom

Auteur	Jaar	aantal pat	RTH	LC (%)
Harwood ¹⁸⁸	1983	82	50 Gy/4 weken	71
Spaulding ¹⁸⁹	1986	25	60 Gy/5-6 weken	83
Mendenhall ¹⁹⁰	1990	13	conv. en hyperfractionering	100
Terhaard ¹¹⁹	1991	37	70 Gy/7 weken	T1a: 82
				T1b: 83
Spriano ¹⁹¹	1997	32	conv. en hyperfractionering	80
Nakfoor ¹⁹²	1998	24 (1992 class)	geaccelereerd	96
Sykes ¹⁹³	2000	65 (1992 class)	50-55 Gy/16 fr/3 weken	92
Hinerman ¹⁹⁴	2002	18 (1998 class)	66 Gy/6,6 weken	100
Simpson Jones ¹⁹⁵	2004	90 (1992 class)	60-66 Gy (2 Gy, 6-6,6 weken)	80

Endoscopische behandeling en uitwendige partiële chirurgie

Analyse van de literatuur (tabel 6) leert dat een goede lokale controle werd verkregen, die zowel voor de endoscopische behandeling als voor de uitwendige partiële chirurgie mogelijk iets hoger uitvalt dan voor de bestralingsbehandeling. Hierbij dient echter te worden aangetekend dat het kleine aantallen betreft. De beoordeling wordt bovendien bemoeilijkt doordat in de publicaties veelal gebruik wordt gemaakt van de classificatie van voor 1992.

Opvallend is dat met betrekking tot de publicatie van Spriano et al. een evident hogere larynxpreservatie na horizontale supraglottische laryngectomie wordt gevonden (95%) dan na radiotherapie (72%).¹⁹¹ Bij de interpretatie van deze gegevens blijft echter voorzichtigheid geboden, omdat zeer waarschijnlijk verschillende selectiecriteria zijn gebruikt voor de twee behandelingsmodaliteiten en ook vanwege de kleine patiëntenaantallen.

Tabel 6 - Literatuur over behandeling van T1 (soms T2 en T3) supraglottisch larynxcarcinoom

auteur	jaar	Therapie	n pat	Stadium	Fup (min)	Fup (gemidd)	LC(%)	larynx sparend (%)	uiteindelijke LC (%)
Zeitels ¹⁹⁶	1994	Endo (CO ₂)	19				47	100	
Ambrosch ¹⁹⁷	1998	Endo (CO ₂)	12			55 mnd	100	100	
Eckel ¹⁹⁸	1998	Endo (CO ₂)	40		12 mnd	42 mnd	87	71	
Iro ¹⁹⁹	1998	Endo (CO ₂)	39		24 mnd		79	-	
Maurizi ²⁰⁰	1999	Uitw. HSL	113			60 mnd	80	92 (T1) 76 (T2)	
Spriano ¹⁹¹	1997	itw. HSL Uitgebreider	38*** 28***		24 mnd	80 mnd	97 93	97 93	
Adamopoulos ²⁰¹	1997	Uitw. HSL	33		36 mnd		97	97	
Csanady ²⁰²	1999	CO ₂	23	T1, T2	1,5j	38,8m	70	96	100
Moreau ¹⁴⁹	2000	CO ₂	19	T1, T2, T3	1-98m	36m	100	100	100
Orus ²⁰³	2000	HSL	25	T1, T2	29m	ns	84	80	88
		RT	90	T1, T2	29m	ns	79	86	87

Puxeddu ²⁰⁴	2003	CO2	12	T1, T2	ns	33,3m	100	100	100
Motta ²⁰⁵	2004	CO2	45	T1	ns	5j	82	88,6	97,7
		CO2	61	T2	ns	5j	63	85,4	90,2
		CO2	18	T3	ns	5j	77	93,7	88,8
Bron ²⁰⁶	2004	HSL	16	T1	24m	48m	92,5	98,5	95
		HSL	46	T2	24m	48m			
		HSL	13	T3	24m	48m			
Sessions ²⁰⁷	2005	Combi	653	T1	5j	ns	65,5	79,4	

CO2 = CO₂-laserchirurgie

HSL = horizontale supraglottische laryngectomie

* Overwegend T1, enkele T2

** Overwegend T2, enkele T1

*** Zowel T1 als T2

Uit het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat een horizontale supraglottische laryngectomie dan wel endoscopische partiële resectie gelijkwaardige behandelings alternatieven vormen voor radiotherapie, mits de voor de sparende larynxchirurgie geldende criteria in acht worden genomen:

Tumoruitbreiding

De tumoruitbreiding is van essentieel belang vanwege de oncologische betrouwbaarheid van de ingreep. Aan de volgende eisen dient te worden voldaan:

- De voorste commissuur dient bij endoscopisch onderzoek en MRI/CT evident vrij te zijn;
- Als richtlijn geldt een marge van 5 mm normale, intacte mucosa;
- Bij onderzoek dienen de arytenoïden vrij van tumor te zijn. Arytenoïdectomie leidt tot toename van de slikklachten en problemen met decanulatie.

Contra-indicaties

- Wanneer op voorhand sprake is van slikstoornissen, niet veroorzaakt door de tumor, waarbij de kans op aspiratie na een ingreep duidelijk is verhoogd, dient geen horizontale supraglottische laryngectomie te worden verricht. Dit kan worden geobjectiveerd via een slikvideo;
- Wanneer sprake is van een duidelijk verlies van de longfunctie, geldt dit als contra-indicatie voor een supraglottische laryngectomie. FEV₁/FVC van minder dan 50% leidt tot duidelijk meer aspiratie en slikproblemen;
- Bij een leeftijd boven 65 à 70 jaar is terughoudendheid met horizontale supraglottische laryngectomie geboden. Er is een duidelijk verhoogde kans op aspiratieproblemen en daardoor ook pneumonieën. Revalidatie zal boven deze leeftijd moeizamer zijn.

De literatuur is niet eenduidig over de vraag of de combinatie van een horizontale supraglottische laryngectomie met postoperatieve radiotherapie leidt tot meer morbiditeit en een slechter functioneel herstel. In publicaties van Gregor et al.²⁰⁸ en Suarez et al.²⁰⁹ leidde postoperatieve radiotherapie na horizontale supraglottische laryngectomie niet tot verhoogde morbiditeit. Andere studies geven dit echter wel aan.^{210 211}

Postoperatieve radiotherapie wordt ten minste geïndiceerd geacht bij een positieve marge,^{201 212 213} en bij indicaties die ook gelden voor een nabestraling van een positieve hals (zie aldaar).

Als andere indicaties voor postoperatieve radiotherapie worden genoemd: slechte differentiatiegraad,²¹² krappe marge,^{212 213} 'bulky tumors',²¹³ en ieder stadium II en III.¹⁹⁹

Er zijn geen gerandomiseerde studies waarin HSL, endoscopische chirurgie en primaire radiotherapie worden vergeleken. Voor HSL en endoscopische chirurgie is in de meeste studies sprake van duidelijke selectie. Van 404 patiënten met een supraglottisch larynxcarcinoom werden in het MD Anderson Hospital in Houston 60 personen behandeld door middel van HSL, bij 50 gecombineerd met postoperatieve radiotherapie.²¹⁴ Dit resulteerde in een percentage tumorvrije patiënten na vijf jaar van 91% in deze geselecteerde groep. Percentages locoregionale controle na HSL in de literatuur variëren sterk (63%-90%), evenals het percentage al dan niet verrichte uni-/bilaterale halsklierdissecties en/of postoperatieve radiotherapie.^{191 197 199 210 212 213 214 215 216 217}

In het algemeen heeft radiotherapie de voorkeur en slechts in geselecteerde gevallen kan chirurgie een optie zijn. In die geselecteerde gevallen dient te worden opgemerkt dat de morbiditeit van een endoscopische behandeling in het merendeel van de publicaties als minder ernstig wordt ingeschat dan bij uitwendige HSL. Het gevolg is dat voor deze geselecteerde gevallen endoscopische behandeling de

voorkeur lijkt te hebben. In die gevallen waarbij het op voorhand aannemelijk is, bijvoorbeeld op basis van de betrokkenheid van de hals, dat locoregionale bestraling geïndiceerd is, verdient radiotherapie voor de primaire tumor de voorkeur, dit op basis van de mogelijk verhoogde morbiditeit van een gecombineerde behandeling.

De hals bij T1N0 supraglottisch larynxcarcinoom

De kans op occulte halskliermetastasen bij het T1 supraglottisch carcinoom werd in de literatuur nagegaan. In het merendeel van de studies zijn de series begrijpelijkerwijs klein (T1 supraglottisch larynxcarcinoom is een relatief zelden gediagnostiseerde tumor, waarbij ook nog de recente aanscherping van de T1-stagering de interpretatie van oudere studies bemoeilijkt).

Ghouri et al. meldden hierbij een verschil tussen goed gedifferentieerde en matig tot slecht gedifferentieerde carcinomen, waarbij de goed gedifferentieerde carcinomen in deze studie veruit in de meerderheid zijn.¹⁸⁷ Bij alle palpatoire N0-bevindingen (slechts eenderde hiervan had een CT-scan ondergaan en zelfs een voor halskliermetastase verdachte CT-scan maar palpatoire negatieve bevinding werd als N0 geclassificeerd) werden electieve ipsilaterale halsklierdissecties verricht. Hierbij werd een percentage van 15% halskliermetastasen gevonden in de goed gedifferentieerde groep T1 supraglottisch larynxcarcinoom.

Aangezien in deze studie adequate radiologische beeldvorming van de hals niet in de stagering is betrokken, in tegenstelling tot wat tegenwoordig gebruikelijk is, mag redelijkerwijs worden verwacht dat het aantal daadwerkelijke occulte halskliermetastasen ongeveer de helft zal zijn.²¹⁸

Iro et al. vonden in een retrospectieve studie bij 23 alleen endoscopisch behandelde T1N0 supraglottische larynxcarcinomen 9% regionale recidieven.¹⁹⁹ Redaelli de Zinis et al. vonden 6,2 % klinisch positieve halsklieren bij 17 supraglottische T1-carcinomen en 0% occulte halskliermetastasen.²¹⁹ Maurizi et al. vonden bij 107 T1-T3 supraglottische larynxcarcinomen (T1N0 n = 28, T2N0 n = 66, T3N0 n = 13) een conversie naar N+ bij afwachting beleid in 20% van de gevallen.²⁰⁰ Hiervan kon overigens tweederde alsnog onder controle worden gebracht. Aangezien het T-stadium hierbij een prognostische factor bleek in de recidiefvrije overleving, is het aannemelijk dat het percentage occulte halskliermetastasen bij de T1-carcinomen lager is. Dit werd echter niet separaat vermeld.

Levendag et al publiceerden een serie met 79 patiënten T1-2N0 supraglottisch larynxcarcinoom die primair werden geopereerd (TLE en ipsilaterale radicale HKD): 35% van deze patiënten hadden of ontwikkelden positieve halsklieren ipsi- en/of contralateraal.¹⁰² De auteurs concludeerden dat bij primaire radiotherapie de hals beiderzijds electief dient te worden bestraald. Opgemerkt dient te worden dat het een klinische stagering betrof en dat er geen onderscheid werd gemaakt tussen T1 en T2 tumoren; het aantal metastasen bij hedendaags (radiologisch) gestageerd T1 supraglottisch carcinoma zal duidelijk lager zijn. Vermeldenswaardig is verder dat 2/3 van de patiënten die een regionaal recidief ontwikkelden, uiteindelijk overleden aan hun ziekte; dit zou echter ook te wijten kunnen zijn aan een a priori agressievere biologisch gedrag van deze tumoren.

Güney et al rapporteerden over 39 patiënten met T1-2N0 unilateraal supraglottisch larynxcarcinoom (ook CTgrafisch gestadieerd) die een electieve ipsilaterale nekdissectie kregen; hiervan had 23% positieve halsklieren.²²¹ Ook hier werd geen onderscheid gemaakt tussen T1 en T2 tumoren. Patiënten met een positieve hals werden nabestraald; geen enkele patiënt ontwikkelde contralaterale metastasen. De auteurs pleitten voor een ipsilaterale electieve behandeling.

Rodrigo et al beschreven recent de resultaten van primaire chirurgie bij 192 patiënten met een klinisch T1-2N0 supraglottisch carcinoom behandeld tussen 1975 en 1998: 32% van deze patiënten had pathologische halsklieren.²²² Ook hier was er geen opsplitsing in T1 en T2 tumoren. In hun retrospectieve studie werden de resultaten vergeleken van de 108 patiënten die een ipsi- versus bilaterale halsklierdissectie hadden gekregen en bij wie er geen multipale klieren werden gevonden (en die dus niet waren nabestraald): gemiddeld was er 15% regionale relaps; niet statistisch verschillend in beide groepen. Er was echter meer recurrence in de contralaterale hals bij de patiënten met ipsilaterale halsklierdissectie. De auteurs concludeerden dat bij unilaterale ziekte, enkel een ipsilaterale halsklierdissectie voldoende was. Redaelli de Zinis et al publiceerden de resultaten van 402 chirurgisch behandelde patiënten met een supraglottisch carcinoom.²¹⁹ Hiervan hadden 9 patiënten klinisch een T1N0 tumor; in de halsklierdissectie van deze patiënten werden geen positieve klieren gevonden. De conclusie van de auteurs was dat voor T1N0 tumoren geen routine halsklierdissectie nodig was.

Samenvattend kan worden gesteld dat uit bovenstaande studies, waarbij vaak T1 en T2 tumoren samen genomen werden en er geen radiologische stadiering plaatsvond, geen evidentie is dat de kans op positieve halsklieren bij een T1 tumor hoger dan 15% is met de huidige stadiërmethoden. Verder wordt bij patiënten die primair bestraald worden, onvermijdelijk een deel van het eerste klierstation (level II en III) meegenomen. Derhalve is er geen indicatie voor electieve behandeling van de hals. Het verdient echter wel aanbeveling om de hals nauwlettend te vervolgen, zoals met echografie met zonodig dunne naald

aspiratie cytologie.

Behandeling van het T1N+ supraglottisch larynxcarcinoom: consequenties voor de halstherapie

De behandeling van positieve halsklieren bij het T1 supraglottisch larynxcarcinoom kan geschieden door middel van primaire radiotherapie of halsklierdissectie met postoperatieve radiotherapie op indicatie (voor indicaties zie het desbetreffende hoofdstuk bij de T2N+-larynxcarcinomen). Bij primaire radiotherapie van het lokale proces kan tevens de positieve hals worden meebehandeld. De regionale controle is echter afhankelijk van de N-status. Er is zeer uitgebreide literatuur over de behandeling van een positieve hals bij een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Het is de vraag of aan een positieve halsklier van een larynxcarcinoom een andere prognostische dan wel therapeutische waarde moet worden gehecht ten opzichte van andere primaire lokalisaties in de hoofd-halsregio. Met uitzondering van het nasofarynxcarcinoom is de kans op regionale controle met radiotherapie voor positieve halsklieren niet duidelijk gecorreleerd met de primaire tumorlokalisatie.^{223 224} Bovendien ligt de regionale controle voor klieren kleiner dan 3 cm tussen 75% en 90%. Mendenhall et al. publiceerden in 1984 gegevens van 139 patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor halslymfklieren.²²⁵ De controle was 100% voor klieren <1 cm en ±75% voor klieren tussen 2,5 cm en 3 cm. Boven 3 cm zakte het percentage tot rond 60%. In een vervolgpublishatie in 1986 werd onderscheid gemaakt tussen 1 klier <3 cm met een regionale controle van 92% vergeleken met meerdere klieren <3 cm met een regionale controle van 75%.

In de NWHHT T3-larynxstudie werd voor positieve klieren met primaire radiotherapie een regionale controle gezien van 75%.²²⁶ In een studie van Issa was de regionale controle met radiotherapie bij het supraglottisch carcinoom met positieve halsklieren afhankelijk van de klier grootte (<3 cm 14/16, >3 cm 5/11). (Issa 1988) Bataini et al. publiceerden resultaten van een grote groep patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor halsklieren van een hoofd-halstumor.²²⁷ Tweederde van de patiënten kreeg een dosis van meer dan 70 Gy. Aan het eind van de radiotherapie werd bij eenderde van de patiënten complete respons gezien. Na zes maanden bedroeg dit echter 90%. In deze studie werd voor klieren <3 cm een regionale controle van 90% gezien. Er werd gebruikgemaakt van een 'concomitant boost' (70 Gy in zes weken).

In een publicatie van Boyd et al. werd voor N2_3-halsklieren, behandeld met een hoge dosis radiotherapie gevolgd door een halsklierdissectie, bij 19 van 28 patiënten werd geen tumor meer gevonden in het dissectiepreparaat.²²⁸

Chan et al analyseerden retrospectief 121 patiënten met N+ supraglottisch larynxcarcinoom behandeld met primaire radiotherapie.²²⁹ Er werd een dosis van tenminste 66 Gy gegeven op de primaire tumor en aangedane halsklieren. Patiënten met persisterende halsklieren (klinisch of radiologisch) ondergingen een halsklierdissectie. Van de patiënten met halsklieren tot 3 cm had 87% een complete respons na radiotherapie. Achteraf hadden van deze groep 20% een regionale relaps (7,5% enkel regionaal). Van de patiënten die hiervan een halsklierdissectie ondergingen, werd de helft gecureerd. Patiënten met een partiële respons kregen een halsklierdissectie; 52% van de pathologiespecimens waren negatief. De auteurs concludeerden dat geïsoleerd regionaal recidief niet frequent is bij patiënten die een complete respons hadden na bestraling alleen.

Vergeer et al berekenden volumes van halsklieren bij 79 patiënten met hoofdhalstumoren die primair werden bestraald.²³⁰ Hierbij werd geconcludeerd dat klieren kleiner dan 14cm³ een matige kans op recidief gaven bij radiotherapie alleen (37%) en een kleine kans bij chemoradiatie (2%).

In het algemeen kan worden gesteld dat voor klieren groter dan 3 cm de kans op regionale controle met primaire radiotherapie afneemt. Hierdoor wordt bij deze grootte veelal gekozen voor een halsklierdissectie, gevolgd door postoperatieve radiotherapie (zie hoofdstuk over postoperatieve radiotherapie). Alternatief is een concomitante chemo-radiotherapeutische behandeling.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat voor het T1 supraglottisch larynxcarcinoom radiotherapie de voorkeur verdient, behalve in geselecteerde gevallen wanneer endoscopische resectie mogelijk is met acceptabele morbiditeit.

Niveau 3: C Bron,²⁰⁶ Hinerman,¹⁹⁴ Motta,²⁰⁵ Nakfoor,¹⁹² Sessions,²⁰⁷ Simpson Jones,¹⁹⁵ Spriano,¹⁹¹ Sykes.¹⁹³

Er zijn aanwijzingen dat de kans op occulte halskliermetastasen bij het T1 supraglottisch larynxcarcinoom (mits gestadiseerd met behulp van moderne radiologische technieken) 15% of minder is, zodat er geen reden tot electieve behandeling van de hals is.

Niveau 3: C Ghouri,¹⁸⁷ Iro,¹⁹⁹ Maurizi,²⁰⁰ Redaelli de Zinis.²¹⁹

Er zijn aanwijzingen dat in geval van halskliermetastase(n) bij het T1 supraglottisch carcinoom de grootte van de klier(en) een belangrijk gegeven vormt met betrekking tot de therapie: klieren van 3 cm of meer dienen chirurgisch te worden behandeld (met de gebruikelijke indicaties voor postoperatieve bestraling). Concomitante chemo-radiotherapie is een mogelijkheid bij irresectabele halskliermetastasen.

Niveau 3: C Bataini,²²³ Boyd,²²⁸ Chan,²²⁹ Chow,²²⁴ Mendenhall,²²⁵ Terhaard,²²⁶ Vergeer.²³⁰

Beleid bij T2- en kleine T3-tumoren

Aanbevelingen:

Bij de initiële opzet voor deze richtlijn werd er rekening mee gehouden dat het wenselijk kon zijn binnen de categorie van T3-tumoren onderscheid te maken tussen beperkte en meer uitgebreide tumoren ('klein' versus 'groot'). De reden hiervoor was dat dit mogelijk implicaties zou hebben voor de keuze van behandeling. Bij nadere uitwerking van de richtlijn bleek dit echter niet noodzakelijk, omdat ook voor de meer gevorderde tumoren radiotherapie de behandeling van voorkeur bleek te zijn.

Literatuurbespreking:

T2-T3 glottisch larynxcarcinoom

Bij het T2-T3 primair glottisch larynxcarcinoom is radiotherapie de standaard. Wat betreft de resultaten van radiotherapie voor het T2 glottisch larynxcarcinoom is een belangrijke prognostische factor de beweeglijkheid van de stembanden. Voor glottische T2-tumoren met normale beweeglijkheid van de stemband ligt de kans op lokale controle met primaire radiotherapie tussen 75% en 90%.^{251 252 253 254 255 256} Vergelijking tussen 'open' larynxsparende chirurgie (supracricoidale laryngectomie / verticale laryngectomie) en een hoge dosis primaire radiotherapie (70 Gy/7 weken) voor een T2 glottisch larynxcarcinoom laat in geselecteerde gevallen een mogelijk hogere (>90 %) lokale controle zien van chirurgie.^{257 258 259 260 261 262 263 264 265 266} Hier staat tegenover dat stemkwaliteit na sparende chirurgie slechter lijkt te zijn.²⁵⁷ Mits in ervaren handen is larynxsparende chirurgie echter een alternatief voor radiotherapie.

Verlenging van de behandelingsdijd bij radiotherapie leidt tot vermindering van de lokale controle.^{255 267} Een multicentrische gerandomiseerde studie van de DAHANCA groep heeft aangetoond dat geaccelereerde radiotherapie een verbetering geeft van de locoregionale controle (odds ratio 0.66 [0.54-0.82]) en ziektespecifieke overleving (0.71 [0.56-0.88]) vergeleken met een conventioneel bestralingsschema.²⁶⁸ De overleving was in beide groepen hetzelfde (0.98 [0.80-1.21]). De toename van de locoregionale controle komt voor rekening van een verbetering van de lokale (primaire tumor) controle zonder dat er sprake is van toename van de regionale controle. Dit geldt met name voor de kleinere (T1-2 glottische) tumoren (odds ratio van 0.56 [0.42-0.74]). Hierbij is geen onderscheid gemaakt tussen normale en verminderde beweeglijkheid van de stembanden. Eerdere publikaties vermelden reeds dat voor glottische T2-tumoren met een duidelijk verminderde beweeglijkheid van de stemband een lagere lokale controle wordt gezien (45% tot 75%).^{251 252 254 255 256} Door middel van een verhoging van de dosis bij een groter volume en verminderde beweeglijkheid van de stemband bereikten Karim et al. resultaten die vergelijkbaar waren met die bij T2 glottische tumoren met normale beweeglijkheid.²⁵³ Voor het T2-larynxcarcinoom heeft geaccelereerde radiotherapie de voorkeur boven conventionele radiotherapie en is er een verhoging van de lokale controle te bereiken.²⁶⁹

T2-T3 supraglottisch larynxcarcinoom

Voor het supraglottisch larynxcarcinoom wordt een duidelijke correlatie gezien tussen de kans op lokale controle en het volume.²⁷⁰ Met conventionele radiotherapie wordt voor het T2 supraglottisch larynxcarcinoom een lokale controle gezien variërend tussen 55% en 75%.^{254 267} Met geaccelereerde radiotherapie^{256 269 271} of hyperfractionering²⁷² wordt een lokale controle gezien van 80% tot 85% voor het T2 supraglottisch carcinoom en 60% tot 75% voor het T3 supraglottisch larynxcarcinoom. Vergeleken met een conventioneel schema toonden Wang et al. een toename van de lokale controle door middel van geaccelereerde radiotherapie aan voor T1-T2 supraglottisch larynxcarcinoom van 63% naar 88%.²⁵⁶ Dit werd in 1998 bevestigd door Nakfoor et al. (lokale controle T2: 86%, T3 76%).²⁷³ In principe wordt primaire geaccelereerde radiotherapie voor het T2N0-T3N0 supraglottisch larynxcarcinoom voorgesteld.

Voordelen van primaire radiotherapie zijn een goede lokale controle, met bij recidief een goede mogelijkheid van salvage-therapie en ná electieve radiotherapie van de hals een hoge regionale controle (>95%). Nadelen betreffen de kans op xerostomie en met name bij grotere tumoren meer kans op oedeem. "Open" larynxsparende chirurgie (supraglottische laryngectomie/ supracricoidale laryngectomie) dan wel

een endoscopische partiële laryngectomie is een goed alternatief voor radiotherapie, bij een geselecteerde patiëntengroep, mits er voldoende ervaring met de ingreep bestaat. Opgemerkt moet worden dat de gerapporteerde locale controle in de literatuur voor open chirurgie hoger ligt dan voor endoscopische benadering.^{260 262 274 275} Indicaties voor behandeling van de hals zijn identiek aan deze voor radiotherapie en zal in geval van larynxsparende chirurgie in principe een selectieve halsklierdissectie betreffen. Het percentage patiënten behandeld met postoperatieve radiotherapie na horizontale supraglottische laryngectomie varieert sterk in de literatuur (4%²⁷⁶ tot 83%²⁷⁷). Postoperatieve radiotherapie na horizontale supraglottische laryngectomie wordt ten minste geïndiceerd geacht bij een positieve marge,^{278 279} en bij indicaties die ook gelden voor een postoperatieve bestraling van een positieve hals (zie aldaar). Als andere indicaties voor postoperatieve radiotherapie worden genoemd: slechte differentiatiegraad,²⁷⁸ krappe marge,^{278 279} 'bulky tumors',²⁷⁹ ieder stadium II en III.²⁸⁰

Electieve behandeling hals bij T2-T3N0 larynxcarcinoom

In een onderzoek van Gourhi et al. werden 736 patiënten met een primair larynxcarcinoom behandeld door middel van primaire chirurgie in combinatie met ipsilaterale halsklierdissectie.²⁸² Opvallend in deze publicatie is dat bij maar 37% van de patiënten een CT-scan werd gebruikt en dat een hals met verdachte CT-scan maar negatieve palpatie gestageerd werd als N0. De kans op het vinden van occulte klieren was afhankelijk van het T-stadium, de tumorlokalisatie en de histologische gradering. Gebruikmakend van logistische regressie werd bij deze factoren een voorspelling gedaan van de kans op positieve klieren (zie tabel 1).

Tabel 1. Incidentie van lymfkliermetastasen op het moment van chirurgie

Kans op occulte metastasen (%)				
Lokalisatie en differentiatiegraad	T1	T2	T3	T4
Supraglottis				
Goed (n = 165)	15	23	54	90
Matig (n = 33)	20	32	64	100
Slecht (n = 8)	100	100	100	100
Glottis				
Goed (n = 451)	2	16	26	67
Matig (n = 54)	4	20	31	100
Slecht (n = 15)	10	100	100	
Subglottis				
Goed (n = 9)	0	25	33	ND
Matig (n = 1)	ND	0	ND	ND
Slecht (n = 0)	ND	ND	ND	ND

ND = geen gegevens beschikbaar.

Het in tabel 1 weergegeven percentage positieve klieren is in het algemeen hoger dan in de literatuur wordt gevonden. Mogelijk heeft er toch een selectie plaatsgevonden van de patiënten bij wie halsklierdissectie werd toegepast. Ook geeft het mogelijk een goede weerspiegeling van de kans op occulte klieren bij staging van de hals door middel van klinisch onderzoek.

Criteria voor de werkgroep om te besluiten tot wel of geen behandeling van de hals zijn afhankelijk van:

- de kans op occulte klieren, zoals weergegeven in de literatuur;
- de kans op curatie, bij een 'wait and see'-beleid, van een mogelijk gevonden positieve halsklier in de follow-up. In geval van kliermetastase na lokale radiotherapie is optimale postoperatieve radiotherapie na halsklierdissectie - indien geïndiceerd - veelal niet goed mogelijk;
- de morbiditeit die gepaard gaat met een uitbreiding van het doelgebied, nodig om de halsklierstations in het veld op te nemen. Hiervoor geldt dat met verbeterde radiotherapietechnieken de kans op - met name xerostomie - kan worden verminderd.²⁸³

Met een beleid van 'wait and see' (totale laryngectomie zonder halsklierdissectie of radiotherapie) voor de klinische N0-hals in de landelijke NWHHT-studie betreffende het T3-larynxcarcinoom werd een kans op positieve halsklieren in de follow-up gezien van 31%.²⁸⁴ Met electieve radiotherapie werd in dezelfde studie een halsklierrecidief gezien bij 5%. De kans op locoregionale curatie na halskliermetastasering was afhankelijk van het al dan niet aanwezig zijn van tevens een lokaal recidief. Bij een geïsoleerd halsklierrecidief bedroeg de kans op locoregionale curatie 44% (16/35), bij combinatie met lokaal recidief

4% (1/26).

De lokalisatie van de occulte halsklieren is hoofdzakelijk op niveau II en III en in mindere mate op niveau IV.^{285 286 287}

Kans op positieve klieren bij T2N0 glottisch larynxcarcinoom

Voor het T2 glottisch larynxcarcinoom is in *tabel 2* een samenvatting gegeven van resultaten uit de literatuur met betrekking tot de kans op halskliermetastasen.

Tabel 2. Kans op positieve klieren bij het T2N0 glottisch larynxcarcinoom

Auteur	Behandeling	% occulte N
Yang ²⁸⁸	Glottisch (n = 92) halsklierdiss. of 'wait and see'	0%
Mendenhall ²⁸⁹	Lokale radiotherapie (n = 98): lokale controle lokaal recidief	3% 22%
Howell-Burke ²⁹⁰	Lokale radiotherapie	5/114
Bocca ²⁹¹	Electieve halsklierdissectie (transglottisch)	4% 19%
Fein ²⁹²	n = 16 10 lokale radiotherapie 6 locoregionale radiotherapie Literatuuroverzicht (n = 413) lokale radiotherapie	0/16 3,7%
Gourhi ²⁸²	Lokale chirurgie + hals G1 G2 G3	16% 20% '100%'
Breau ²⁹³	Lit T1: T2: T1-T2-recidief:	<5% 2-7% 20-22%

Met een lokale bestraling, waarin niveau II, III en IV niet in het doelvolumen waren opgenomen, werd een percentage positieve halsklieren in de follow-up gezien tussen 0 en 4%.^{289 290 292} Echter, dit percentage was hoger bij patiënten met een lokaal recidief,²⁸⁹ of verminderde beweeglijkheid van de stemband (T_{2b}) (18%, alleen ipsilateraal).²⁹⁴

Bij patiënten behandeld met een electieve halsklierdissectie of een wait and see-beleid,^{288 291} werden vergelijkbare percentages gezien, behoudens in de studie van Gourhi et al.²⁸² Breau et al. komen in een literatuuroverzicht tot een percentage occulte klieren van 2-7%.²⁹³ Gezien dit lage percentage geeft de werkgroep het onderstaande advies.

Kans op positieve klieren bij T3N0 glottisch larynxcarcinoom

Voor het T3 glottisch larynxcarcinoom is in *tabel 3* een samenvatting gegeven van resultaten uit de literatuur met betrekking tot de kans op occulte halskliermetastasen.

Tabel 3. Gevonden halskliermetastasen bij electieve therapie van de hals bij T3N0 glottisch larynxcarcinoom

Auteur	Behandeling	% occulte N
Yang ²⁸⁸	T3-T4 glottisch halsklierdissectie	19%
Kligerman ²⁹⁵	Electieve halsklierdissectie 56 T3N0 Transgl. endolaryngeaal 22%, extralaryngeaal 42%	30%
NWHHT4	T3N0 alleen TLE, geen halsklierdiss. en geen radiotherapie (n = 58)	31%
Gourhi ²⁸²	Halsklierdissectie T3N0 G1 G2 G3	26% 31% '100%'
Breau ²⁹³ (literatuur-overzicht)	T3 T4	10-20% tot 40%

In de literatuur wordt de kans op occulte klieren na electieve halsklierdissectie berekend met een variatie tussen 19% en 31%.^{282 288 295} In de studie van de NWHHT werd, zoals eerder vermeld, voor het T3-larynxcarcinoom een conversie van de hals gezien bij 31%, indien de hals niet behandeld was.²⁸⁴ In een literatuuroverzicht van Breau et al. werden occulte klieren gezien bij circa 20%.²⁹³ Van de patiënten met klinisch negatieve, maar uiteindelijk positieve hals overlijdt 70% aan het larynxcarcinoom.

Concluderend kan worden gesteld dat bij het T3N0 glottisch larynxcarcinoom een dusdanig hoog percentage occulte klieren wordt gevonden dat electieve radiotherapie van de halsklieren geïndiceerd lijkt.

Electieve behandeling van de hals bij T2-T3N0 supraglottisch larynxcarcinoom

Voor het T2-T3N0 supraglottisch larynxcarcinoom kan het percentage occulte lymfkliermetastasen op niveau II, III en in mindere mate niveau IV oplopen tot meer dan 30% (40% recidief indien er geen halsklierdissectie is verricht).^{296 297 298}

Er is een toename van de kans op lymfkliermetastasen bij een toename van het T-stadium en bij slecht gedifferentieerde tumoren.²⁹⁹ Voor een centraal gelegen supraglottisch larynxcarcinoom ligt het percentage occulte lymfkliermetastasen iets lager, rond 15%.³⁰⁰ Iro et al. en Steiner adviseren voor het stadium II en III van het supraglottisch larynxcarcinoom electieve behandeling van de hals.²⁸⁰ De 5-jaars recidiefvrije periode van patiënten behandeld met laser en halsklierdissectie was in hun studies 73% versus 59% zonder halsklierdissectie. De 5-jaars locoregionale controle voor stadium III was hoger (74%) dan voor stadium II (63%). Dit werd toegeschreven aan een verhoogde kans op regionaal recidief in stadium II, waarbij halsklierdissectie en postoperatieve radiotherapie in een veel lagere frequentie werden toegepast. Aangezien het percentage occulte lymfkliermetastasen op niveau II, III en in mindere mate niveau IV bij het supraglottisch larynxcarcinoom kan oplopen tot rond 30%, wordt aanbevolen de lymfklierstations op niveau II, III en IV in het bestralingsveld op te nemen.

Het nadeel van een beperkt veld ('wait and see' met betrekking tot de halsklieren) is een kleinere kans op een geslaagde salvage-therapie bij een eventueel optredend halsklierrecidief. Postoperatieve radiotherapie, hetgeen bij een conversie van de hals meestal is aan te bevelen, kan namelijk minder goed worden toegepast nadat eerder radiotherapie op een beperkt veld is toegepast. Een nadeel van de bestraling van de halsklieren bij conventionele, niet-conformatietherapie, is de kans op xerostomie. De kans op xerostomie kan worden verminderd door het toepassen van IMRT waarbij de dosis in de glandula parotis kan worden beperkt.^{269 301 302 303} Als blijkt dat bij 3D conformatie radiotherapie de gemiddelde dosis in beide glandula parotis hoger is dan 26-30 Gy, dan is het advies om de behandeling te geven met IMRT.

Subglottische uitbreiding bij T2- of klein T3-larynxcarcinoom

Eén procent van de maligne tumoren van de larynx is primair subglottisch gelokaliseerd. Vanwege de zeldzaamheid van het primair subglottisch gelokaliseerde larynxcarcinoom wordt deze lokalisatie niet apart besproken in deze richtlijn.

Op basis van de literatuur wordt de waarde van de subglottische uitbreiding voor de prognose onderzocht en worden richtlijnen voor behandeling gegeven. Onder subglottische uitbreiding wordt hier verstaan een tumoruitbreiding van meer dan 1 cm onder de rima, vastgesteld hetzij door middel van klinisch onderzoek, hetzij door middel van CT/MRI.

Wanneer men in de literatuur spreekt over subglottische uitbreiding, wordt meestal bedoeld een uitbreiding van meer dan 1 cm onder de rima. In sommige publicaties wordt echter pas een uitbreiding van meer dan 1,5 cm onder de rima als prognostische factor gezien.³⁰⁴

In enkele studies is multivariaat gekeken naar de kans op locoregionale controle en subglottische uitbreiding. In een viertal studies bleek dit een onafhankelijke factor.^{305 306 307 308}

In een multivariate analyse van de NWHHT-studie was voor T3-larynxcarcinoom subglottische uitbreiding geen onafhankelijke prognostische factor voor de overleving.³⁰⁹

Subglottische uitbreiding is een risicofactor voor het optreden van stomarecidieven. In een publicatie van Leon et al. werd bij vijf van de zes stomarecidieven duidelijke subglottische uitbreiding gezien.³¹⁰ Voor patiënten met een subglottische uitbreiding bij wie postoperatieve radiotherapie werd toegepast, werd geen stomarecidief gezien.

Bij patiënten die werden geopereerd vanwege een recidief na bestraling, vonden Gilbert et al. een correlatie tussen een uitbreiding van meer dan 15 mm onder de rima en de kans op lokale controle.³⁰⁴

In een andere publicatie van Gilbert et al. werd een duidelijke correlatie gezien tussen ingroei van de tumor in de schildklier bij de totale laryngectomie en subglottische uitbreiding.³¹¹ Bij 21 van de 23 patiënten met schildklieringroei was ook sprake van subglottische uitbreiding (meer dan 10 mm onder de rima) en 18 patiënten van de 23 overleden binnen drie jaar. Een subglottische uitbreiding (meer dan 10 mm onder de rima) is dan ook - bij chirurgische therapie - een indicatie tot hemithyroidectomie.

In de literatuur wordt weinig gevonden over de correlatie tussen positieve paratracheale klieren en subglottische uitbreiding. In een publicatie van Weber et al. werden bij 8 van de 30 patiënten met subglottische uitbreiding bij wie ook een paratracheale klierdissectie werd verricht, positieve paratracheale klieren gezien.³¹² Dit komt neer op ongeveer 30%. Een vergelijkbaar percentage werd ook door Plaat³¹³ gevonden. Voor tumoren met een subglottische uitbreiding (meer dan 10 mm onder de rima) waarvoor primaire radiotherapie wordt gegeven, wordt dan ook geadviseerd de paratracheale klieren mee te bestralen. In geval van primaire chirurgie verdient het de aanbeveling een paratracheale halsklierdissectie

te verrichten.

Behandeling van T2-T3-larynxcarcinoom met positieve halsklieren

Consequenties voor lokale therapie

De aanwezigheid van positieve halsklieren bij het T2-T3-larynxcarcinoom kan mogelijk leiden tot een aanpassing van de primaire lokale therapie. In diverse publicaties wordt gekeken naar het verband tussen klierstatus en kans op lokale controle. In de NWHHT T3-studie was de lokale controle voor het N0 en N+ T3-larynxcarcinoom met primaire radiotherapie gelijk (57% versus 55%).³¹⁴ In een gerandomiseerde studie van de DAHANCA groep²⁶⁸ (geaccelereerd schema van 6 fracties per week versus een conventioneel schema) en in een meta-analyse van geaccelereerde en gehyperfractioneerde trials³¹⁵ werd geconcludeerd dat de lokale tumorcontrole toenam ten opzichte van een conventioneel schema terwijl er een minder uitgesproken effect werd gezien op de regionale controle. Voor het supraglottisch larynxcarcinoom toonden Wall et al. aan dat voor klieren van 3 cm of kleiner de lokale controle voor N0 en N+ T3-T4 supraglottisch larynxcarcinoom gelijk was.³¹⁶ Bij klieren >3 cm werd een geringere lokale controle gezien. In publicaties van Freeman et al., Nakfoor et al. en Zamora et al. was de lokale controle met primaire radiotherapie voor het supraglottisch larynxcarcinoom onafhankelijk van de N-status (multivariate analyse).^{273 317 318}

De conclusie luidt dat voor patiënten met een larynxcarcinoom met klier(en) van 3 cm of kleiner de lokale therapie niet wordt beïnvloed door deze klierstatus. Voor grotere lymfklieren is onduidelijk of de lokale controle lager is met primaire radiotherapie ten opzichte van de N0-hals. Gezien het positieve stemsparende effect van primaire radiotherapie lijkt het verantwoord bij deze groep patiënten de hals eventueel chirurgisch te behandelen en de primaire tumor in tweede instantie te bestralen.

Consequenties voor halstherapie

De behandeling van positieve halsklieren bij het T2-T3-larynxcarcinoom kan geschieden door middel van primaire radiotherapie of halsklierdissectie met postoperatieve radiotherapie op indicatie (voor indicaties zie het desbetreffende hoofdstuk). Bij primaire radiotherapie van het lokale proces kan tevens de positieve hals worden meebehandeld. De regionale controle is echter afhankelijk van de N-status. Er is zeer uitgebreide literatuur over de behandeling van een positieve hals bij een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Het is de vraag of aan een positieve halsklier van een larynxcarcinoom een andere prognostische dan wel therapeutische waarde moet worden gehecht ten opzichte van andere primaire lokalisaties in de hoofd-halsregio. Met uitzondering van het nasofarynxcarcinoom,^{319 320} is de kans op regionale controle met radiotherapie voor positieve halsklieren niet duidelijk gecorreleerd met de primaire tumorlokalisatie en ligt de regionale controle voor klieren kleiner dan 3 cm tussen 75% en 90%. Mendenhall et al. publiceerden in 1984 gegevens van 139 patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor halslymfklieren.³²¹ De controle was 100% voor klieren <1 cm en ±75% voor klieren tussen 2,5 en 3 cm. Boven 3 cm zakte de controle tot rond 60%. In een vervolgpublishatie in 1986 werd onderscheid gemaakt tussen één klier <3 cm met een regionale controle van 92% vergeleken met meerdere klieren <3 cm met een regionale controle van 75%.³²² In de NWHHT T3-larynxstudie werd voor positieve klieren met primaire radiotherapie een regionale controle gezien van 75%.⁷³ In een studie van Issa et al. was de regionale controle met radiotherapie voor het supraglottisch larynxcarcinoom met positieve halsklieren afhankelijk van de klier grootte (<3 cm 14/16, >3 cm 5/11).³²⁴ Bataini et al. publiceerden resultaten van een grote groep patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor halsklieren van een hoofd-halstumor.³¹⁹ Tweederde van de patiënten kreeg een dosis van meer dan 70 Gy. Aan het eind van de radiotherapie werd bij eenderde van de patiënten een complete respons gezien. Echter, na zes maanden bedroeg dit 90%. In deze studie werd voor klieren <3 cm een regionale controle gezien van 90%. Er werd gebruikgemaakt van een 'concomitant boost' (70 Gy in zes weken). In een publicatie van Boyd et al. werd voor N2-N3-halsklieren, behandeld met een hoge dosis radiotherapie gevolgd door een halsklierdissectie, bij 19 van 28 patiënten geen tumor meer gevonden in het dissectiepreparaat.³²⁵ In het algemeen kan worden gesteld dat voor klieren groter dan 3 cm de kans op regionale controle met primaire radiotherapie afneemt. Daarom wordt bij deze grootte veelal gekozen voor een halsklierdissectie, gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

Conclusies:

De therapie van voorkeur voor het T2-T3-larynxcarcinoom (glottisch en supraglottisch) is geaccelereerde radiotherapie. Larynxsparende chirurgie is in beide categorieën voor een geselecteerde groep patiënten echter een goed alternatief.

Niveau 2: A2 Overgaard²⁶⁸

Indien electieve bestraling van de halsklieren is aangewezen, verdient het aanbeveling dat de

halsklierstations van niveau II, III en IV in het doelgebied worden opgenomen. Een kans op occulte klieren van 20% of meer rechtvaardigt electieve behandeling van de halsklieren op deze niveaus.

Niveau 4: C Byers,²⁸⁷ Candela,²⁸⁵ Moe²⁸⁶

Er zijn aanwijzingen dat de kans op occulte metastasen bij het T2N0 glottisch larynxcarcinoom met normale beweeglijkheid van de larynxhelft minder is dan 10%. Electieve behandeling van de hals is derhalve niet noodzakelijk. Bij verminderde beweeglijkheid van de larynxhelft is electieve therapie van de halsklierstations op niveau II, III en IV wel aangewezen.

Niveau 3: C Bocca,²⁹¹ Breau,²⁹³ Fein,²⁹² Howell Burke,²⁹⁰ Mendenhall,²⁸⁹ Yang²⁸⁸

Het is aannemelijk dat de kans op occulte halskliermetastasen hoger is dan 20% bij het T3 glottisch larynxcarcinoom. Om die reden is electieve therapie van de halsklierstations op niveau II, III en IV aangewezen.

Niveau 3: C Breau,²⁹³ Gourhi,²⁹⁹ Kligerman,²⁹⁵ Terhaard,²⁶⁹ Yang²⁸⁸

Het is aannemelijk dat, bij primaire radiotherapie voor een T2-T3N0 supraglottisch larynxcarcinoom, ook de halsklieren op niveau II, III en IV dienen te worden meebehandeld, omdat de kans op occulte positieve klieren groter dan 20% is. Ook bij primaire chirurgie dienen deze levels om dezelfde reden behandeld te worden. Een 'wait and see'-beleid met betrekking tot de hals kan worden overwogen, mits er sprake is van een beperkte tumor en van een stringente follow-up.

Niveau 2: B Hicks,²⁹⁷ Levendag,²⁹⁶

C Iro,²⁸⁰ Ramadan²⁹⁸

Er zijn aanwijzingen dat bij een subglottische uitbreiding (meer dan 10 mm onder de rima) de kans op positieve paratracheale lymfklierstations rond 30% ligt. Om deze reden wordt bij de keuze van primaire radiotherapie geadviseerd de paratracheale lymfklierstations in het doelvolumen op te nemen. Tevens wordt bij patiënten die primaire laryngectomie ondergaan, een paratracheale lymfklierdissectie geadviseerd. Bij primaire chirurgie zal gezien de verhoogde kans op stomarecidief bij meer dan 10 mm uitbreiding onder de rima postoperatieve radiotherapie worden geadviseerd.

Niveau 3: C Gilbert,³⁰⁴ Leon,³¹⁰ Plaat,³¹³ Weber³¹²

Er zijn aanwijzingen dat de kans op lokale controle na geaccelereerde of gehyperfractioneerde radiotherapie voor het T2-T3-larynxcarcinoom onafhankelijk is van de N-status. Er is een voorkeur voor één therapiemodaliteit van zowel de primaire tumor als de positieve halsklieren.

Niveau 1: A1 Bourhis,³¹⁵

A2 Overgaard²⁶⁸

Er zijn aanwijzingen dat de regionale controle na behandeling van een positieve hals bij een T2-T3-larynxcarcinoom in principe niet anders is dan voor andere locaties in het hoofd-halsgebied, uitgezonderd de nasofarynx. Voor halsklieren groter dan 3 cm is er een voorkeur voor halsklierdissectie met op indicatie postoperatieve radiotherapie, gezien de mogelijk betere regionale controle.

Niveau 3: C Bataini,³¹⁹ Chow,³²⁰ Mendenhall,^{321 322} Terhaard³²³

Overwegingen:

T2-T3-larynxcarcinoom

Voorafgaand aan de discussie over therapiekeuze moet de volgende kanttekening worden geplaatst. Het is moeilijk een goede vergelijking te maken tussen de verschillende behandelings modaliteiten voor T2-/kleine T3-tumoren. De redenen hiervoor zijn de volgende:

- er zijn geen gerandomiseerde studies, noch wat betreft oncologische resultaten, noch wat betreft functionele resultaten voor radiotherapie versus sparende chirurgie.
- er is nauwelijks (vergelijkend) functioneel onderzoek.
- in vergelijkende studies wat betreft radiotherapie versus sparende chirurgie wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende vormen van sparende chirurgie.
- Veelal wordt er geen onderscheid gemaakt tussen glottische en supraglottische tumoren, met name daar waar het sparende chirurgie betreft.
- Veelal worden meer T-stadia in één studie bij elkaar gevoegd.
- In geval van sparende chirurgie voor T3-tumoren geldt altijd een selectie bias; resultaten zijn derhalve niet vergelijkbaar met gerapporteerde resultaten van bestraling voor T3-tumoren. Dit is in mindere mate ook het geval voor T2-tumoren.
- In aanmerking moet worden genomen dat een deel van de geopereerde patiënten postoperatieve bestraling krijgen (5-30%).

- In aanmerking moet worden genomen dat in een aantal studies met betrekking tot sparende chirurgie preoperatieve chemotherapie wordt gegeven. Goede onderbouwing ontbreekt.

Electieve behandeling hals bij T2-T3N0 larynxcarcinoom

Voor de beoordeling van de literatuur met betrekking tot de kans op occulte lymfkliermetastasen in de hals moet met enkele zaken rekening worden gehouden:

- Ten eerste moet men beoordelen of de kans op occulte lymfklieren is vastgesteld door middel van een electieve halsklierdissectie of op basis van de resultaten van (langdurige) follow-up.
- Ten tweede moet men bekijken of sprake is geweest van alleen lokale radiotherapie. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat de klier van Delphi nagenoeg altijd in het bestralingsveld heeft gezeten en dat de midjugulaire klieren ventraal tevens in het veld hebben gelegen. In een publicatie van Olsen et al. werd een positieve klier van Delphi gevonden bij 1/100 larynxcarcinoompatiënten.²⁸¹
- Ten derde dient de uitgebreidheid van het histologisch onderzoek van het preparaat van de halsklierdissectie bekend te zijn. 'Random' secties leiden bijvoorbeeld altijd tot een onderschatting van het aantal positieve halsklieren.
- Ten vierde speelt de uitgebreidheid van het onderzoek van de hals (alleen klinisch, tevens CT-scan, MRI en/of echografie met eventueel punctie) een rol, evenals de aanwezige expertise bij het beoordelen van de kans op positieve klieren in de hals.

Variaties in gegeven percentages occulte klieren in de hals zijn dus mede te verklaren op basis van bovengenoemde variabelen.

Beleid bij T3- en T4-tumoren

Aanbevelingen:

Bij de behandeling van het larynxcarcinoom gaat de voorkeur uit naar een functiesparende behandeling. Bij het lokaal vergevorderd larynxcarcinoom gaat de voorkeur uit naar concomitante chemoradiatie of geaccelereerde radiotherapie. Indien geen goede larynxfunctie na orgaansparende behandeling mag worden verwacht verdient een laryngectomie met postoperatieve (chemo)radiatie de voorkeur. Vanwege het hoge risico op postoperatieve wondgenezingscomplicaties bij salvage chirurgie wordt met name na chemoradiotherapie het gebruik van een gesteelde of vrij gevasculariseerde lap van buiten het behandelde gebied geadviseerd.

Literatuurbespreking:

Bij elke patiënt met een larynxcarcinoom dient een larynxsparende therapie te worden overwogen, ook indien er sprake is van een gevorderd stadium. Het bereiken van curatie is het primaire doel van de behandeling. Een orgaansparende behandeling verhoogt de kwaliteit van leven ten opzichte van een niet orgaansparende behandeling.^{326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336} Bij patiënten met een larynxcarcinoom gaat het hierbij vooral om de functionaliteit van de bovenste lucht- en voedselweg. In het algemeen wordt alleen voor een orgaansparende behandeling gekozen als er een redelijke kans is op behoud van een functionele larynx/farynx na behandeling. Indien sprake is van een affunctionele larynx vóór aanvang van behandeling en/of uitgebreide destructie van het larynxskelet zal zelden een functionele larynx na niet-chirurgische behandeling resteren. In een dergelijke situatie verdient chirurgie in combinatie met postoperatieve (chemo)radiotherapie de voorkeur. De kans op voedselwegproblematiek, zoals ernstige slikstoornissen, sonde-afhankelijkheid en stille aspiratie neemt toe met de mate van weke delen invasie.^{330 337} Dit is het geval bij uitgebreide destructie van het larynxkraakbeen en uitbreiding in de weke delen van de hals. Ook is dit het geval bij patiënten die zich presenteren met een ernstige stridor, die niet adequaat 'gedebulkt' kunnen worden. Daarnaast blijkt uit de literatuur dat de lokale controle met radiotherapie kleiner is bij een groot tumorvolume. Dit geldt met name voor T3 glottische tumoren die groter dan 3,5 cm³ zijn.^{338 339} Belangrijk is dat de keuze voor een functiesparende therapie de levensverwachting niet nadelig beïnvloedt. Er zijn twee studies verricht bij patiënten met larynxcarcinoom die het geven van een combinatie chemotherapie-radiotherapie vergeleken hebben met chirurgie gevolgd door radiotherapie. Het doel van deze studies was om te zien of orgaanpreservatie mogelijk was zonder dat dit tot een slechtere overleving zou leiden. In deze studies bestond de behandeling in de experimentele arm uit inductie-chemotherapie (3 cycli Cisplatinum met 5-FU) gevolgd door conventionele radiotherapie. De controle arm bestond altijd uit

chirurgie gevolgd door postoperatieve radiotherapie. In de grootste studie (VA Laryngeal Cancer study) werden 332 patiënten gerandomiseerd met een larynxcarcinoom stadium III-IV. De overleving was gelijk (68% na twee jaar) in beide groepen. Bij 64% van de patiënten in de 'larynxpreservatiegroep' kon de larynx worden behouden. Geen significant verschil in overleving werd gevonden na meer dan 10 jaar follow-up.³⁴⁰ Inmiddels lijkt larynxpreservatie door middel van inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie een achterhaald concept. Dit is indirect gebaseerd op een meta-analyse^{341 342} bij patiënten met niet-gemetastaseerde lokaal uitgebreide hoofd-halscarcinomen (stadium III/IV zonder metastasen op afstand), waaruit blijkt dat concomitante toediening van chemotherapie tijdens radiotherapie (chemoradiatie) een significante verbetering geeft van de overleving van circa 8%, terwijl de toevoeging van inductie chemotherapie (neoadjuvant) of adjuvante chemotherapie aan radiotherapie geen overlevingsvoordeel lijkt op te leveren. In dit deel van de meta-analyse werden echter de studies geanalyseerd voor overleving en niet voor orgaanpreservatie.

Een Intergroup Head and Neck trial heeft een 3-armige fase III studie verricht bij 547 stadium III/IV larynxcarcinoom patiënten: inductie-chemotherapie (Cisplatinum met 5-FU) gevolgd door radiotherapie (hetzelfde als de experimentele arm van de VA studie), radiotherapie met concomitante chemotherapie, en radiotherapie alleen. Het larynxpreservatiepercentage na twee jaar was significant hoger voor concomitante chemoradiatie (88%) versus inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie (75%) of radiotherapie alleen (70%). Beide combinaties van chemotherapie en radiotherapie verminderden metastasering op afstand en gaven aanleiding tot een betere ziekte-vrije overleving, echter zonder verschil in totale overleving.³⁴³ De mucosale toxiciteit van concomitante chemo-radiotherapie was twee maal zo frequent als bij de twee andere behandelingen.

Een landelijke retrospectieve studie bij het T3-larynxcarcinoom toonde dat patiënten die werden geopereerd én postoperatief bestraald, een betere overleving hebben dan patiënten die alleen geopereerd of alleen bestraald werden.³⁴⁴ Het betreft echter een retrospectief onderzoek en er is zeker een 'selectiebias' geweest bij de keuze van de diverse behandelings-modaliteiten. Hetzelfde geldt voor andere retrospectieve studies en de onderlinge vergelijking van deze studies. Deze beperking van retrospectieve studies doet de balans van de bewijskracht doorslaan naar de enige beschikbare gerandomiseerde studie.³⁴⁵

In een retrospectief onderzoek waarbij data van de Amerikaanse National Cancer Database gebruikt werden, blijkt dat bij stadium IV larynxcarcinomen een totale laryngectomie geassocieerd is met betere overleving in vergelijking met radiotherapie met of zonder chemotherapie. Bij stadium III larynxcarcinomen werd voor zowel een totale laryngectomie als chemoradiatie een betere overleving gevonden in vergelijking met radiotherapie alleen.³⁴⁶

Helaas zijn er geen gevalideerde prognostische markers die het resultaat van larynxsparende behandelingen kunnen voorspellen. Uitgebreide kraakbeeninvasie en/of extralaryngeale groei en een reeds afgefunctioneerde larynx lijken bij niet-chirurgische larynxsparende behandeling slechte oncologische en functionele resultaten te geven.

Primaire tumor

Chirurgie

Chirurgie zal bijna altijd uit een totale laryngectomie met partiële faryngectomie en een (dubbelzijdige) halsklierdissectie bestaan. Wanneer de tumor tot de larynx beperkt blijft zal het defect primair gesloten kunnen worden. Indien de tumor zich uitbreidt naar het slijmvlies van de farynx en/of huid dient reconstructie te worden verricht met een gesteelde of vrij gevasculariseerde lap.

Radiotherapie

Individuele trials waarin conventionele fractionering vergeleken wordt met geaccelereerde of gehyperfractioneerde schema's zijn in de meerderheid positief, in de zin van een betere lokale controle en/of hoger percentage larynxpreservatie voor de veranderde schema's. De meest recente meta-analyse aangaande fractioneringsschema's voor stadium III/IV hoofd-halstumoren laat een voordeel zien voor behandeling met geaccelereerde en gehyperfractioneerde schema's.³⁴⁷ Er is een respectievelijke hazard ratio van 0.77, 0.82 en 0.97 voor locale, locoregionale controle en kans op afstandmetastasen, alle significant. Er was geen significant verschil in hazard ratio tussen hyperfractionering en acceleratie. Wel was er een verschil in dood door kanker ten faveure van hyperfractionering is met een hazard ratio van respectievelijk 0.88, 0.92 en 0.97 voor hyperfractionering, acceleratie met gelijke dosis en acceleratie met lagere dosis. Het meest uitgesproken was dit effect bij stadium III/IV tumoren. Dit effect is voor larynx, hypofarynx, orofarynx en mondholte tumoren waarneembaar.

Het toevoegen van chemotherapie aan bestraling met of zonder veranderde fractionering is in een meta analyse onderzocht door Budach et al.³⁴⁸ Ook hier is er een significante verbetering in locoregionale controle bij toevoeging van chemotherapie aan (geaccelereerde of gehyperfractioneerde) radiotherapie

schema's, zij het dat het voordeel van toevoegen van chemotherapie het grootst was bij conventionele schema's. In het kader van richtlijnontwikkeling in Canada zijn meta-analyses uitgevoerd voor de behandeling van stadium III/IV hoofd-halstumoren. Dit heeft geresulteerd in meta-analyses/ richtlijnen: chemoradiotherapie,³³³ hyperfractionering en geaccelereerde radiotherapie.

Bij stadium III/IV wordt chemoradiotherapie geadviseerd; als alternatief kan worden gekozen voor geaccelereerde radiotherapie. Geaccelereerde bestraling laat ten opzichte van conventionele bestraling winst zien van locoregionale controle (54.4% vs 47.5%); in tegenstelling tot concomitante chemoradiotherapie wordt geen overlevingswinst gezien bij stadium III/IV tumoren. Hyperfractionering laat welliswaar ook een betere locoregionale controle zien, maar in verband met het ontbreken van data voor late toxiciteit wordt dit in de Canadese richtlijn niet geadviseerd.

In de twee meta-analyses^{342 347} waarbij in de ene het toevoegen van chemotherapie aan radiotherapie en in de andere geaccelereerde en gehyperfractioneerde radiotherapie met conventionele radiotherapie vergeleken werd, bleek dat de oudere patiënt (boven de 60-70 jaar) minder of geen baat heeft van deze geïntensiveerde behandelingen. Wat de oorzaak hiervoor is, is niet duidelijk. Op basis hiervan wordt geadviseerd patiënten ouder dan 70 jaar alleen met chemoradiatie te behandelen indien er sprake is van een goede algemene conditie en geringe comorbiditeit. Dit geldt ook voor schema's met gehyperfractioneerde en geaccelereerde bestraling.

Chemoradiotherapie

Er is slechts één fase III studie verricht, waarin alléén patiënten met een larynxcarcinoom behandeld zijn met concomitante chemoradiotherapie.³⁴³ Dit was een studie met als doel orgaanpreservatie bij het larynxcarcinoom. De totale overleving bleef gelijk. Deze patiënten werden behandeld met conventionele radiotherapie met daaraan toegevoegd Cisplatinum 100 mg/m² op dag 1, 22 en 43.

Daarnaast zijn er vele fase III studies^{348 349 350 351 352 353 354} waarin hoofd-halscarcinoom patiënten met een stadium III-IV (niet gemetastaseerd) behandeld zijn, waarbij concomitante chemo-radiotherapie vergeleken werd met radiotherapie alleen. De inclusie is vaak een combinatie van de verschillende sites van hoofd-halscarcinoom (mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx) en daarnaast ook een mengeling van irresectabele en resectabele tumoren waar voor orgaanpreservatie gekozen werd.

Indien concomitante chemoradiotherapie gegeven wordt bij patiënten met irresectabele ziekte neemt de overleving toe.^{342 343 347 350 351 352 353 354 355}

Indien concomitante chemoradiotherapie gegeven wordt bij patiënten met een larynxcarcinoom met als doel orgaanpreservatie, neemt de overleving niet toe, maar is er wel met deze behandeling de grootste kans op orgaanpreservatie (groter dan bij radiotherapie alleen of inductie chemotherapie-radiotherapie). Bij het larynxcarcinoom sec zijn geen vergelijkende studies met een ander chemoradiotherapieschema verricht dan met Cisplatinum 100 mg/m² op dag 1, 22 en 43 van de radiotherapie. Of andere chemotherapie (schema's of andere cytostatica) bij het larynxcarcinoom effectiever, dan wel minder effectief is, is onduidelijk. Dit kan alleen uit meta-analyses herleid worden en fase III studies met de bovengenoemde beperkingen: niet alleen larynxcarcinoom en alle stadium III/IV tumoren.

Studies bij alleen het larynxcarcinoom waarbij concomitante chemoradiotherapie vergeleken is met concomitante chemoradiotherapie met gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie zijn er niet. Vooralnog dient dit alleen gegeven te worden in studieverband.

Concomitante chemoradiotherapie is een toxische behandeling, waarbij een klein deel van de patiënten zal overlijden tijdens de behandeling. Daarom moet deze behandeling alleen gegeven worden in centra die ervaring hebben in het opvangen van deze toxiciteit. Chemo-radiotherapie gaat gepaard met verhoogde acute toxiciteit, vooral mucositis. Gegevens over late toxiciteit van chemoradiatie zijn schaars. Ongeveer 30% van de patiënten is na één jaar nog geheel of gedeeltelijk afhankelijk van sondevoeding, 33% heeft ernstige aspiratie na chemoradiotherapie.³⁵⁶ Ernstig larynxoedeem, waarvoor een tracheotomie nodig is komt minder vaak voor. Uit de meta-analyse van Pignon³⁴² is duidelijk dat patiënten boven de 70 jaar niet profiteren van het toevoegen van chemotherapie aan de bestraling. Ook patiënten van boven de 60 jaar profiteren er minder van dan patiënten die jonger zijn. Bij patiënten tussen de 61 en 70 jaar met veel en ernstige co-morbiditeit (cardiaal, nierfunctiestoornissen, ernstig COPD), moet goed afgewogen worden of de patiënt van deze zware behandeling zal profiteren. Ook liet deze meta-analyse zien dat patiënten met een WHO performance score van 2 of meer niet profiteren van deze behandeling.

Cetuximab en radiotherapie

De EGFR (epidermal growth factor recptor) heeft een hoge expressie bij 80-100% van de hoofd-halscarcinomen. Een verhoogde expressie van EGFR op tumorcellen geeft aanleiding tot toename van proliferatie, vermindering van apoptose, toename van angiogenese en toename van metastasering. Een hoge EGFR is dan ook geassocieerd met een lagere ziektevrije overleving en totale overleving bij het hoofd-halscarcinoom.^{257 258 259} Cetuximab is een remmer van de EGFR. In experimenteel preklinisch

onderzoek versterkt het effect van radiotherapie. In een fase III onderzoek (n=424, met 25% larynxcarcinoom) waarbij cetuximab met radiotherapie vergeleken werd met radiotherapie alleen, werd gezien dat de 3-jaarsoverleving met cetuximab 55% was versus 45% in de groep die alleen radiotherapie kreeg (p=0.05). De mediane locoregionale controle was beter in de cetuximab groep (24.4 vs 14.9 maanden). De mucositis nam niet toe.³⁶⁰

Van deze studie is een subgroepanalyse gedaan. De power van de studie was hiervoor echter te laag. Van de 171 patiënten met een larynx- of hypofarynxcarcinoom die in bovengenoemde studie zaten, werd bekeken hoeveel patiënten een larynxpreservatie hadden. De 2-jaars larynxpreservatie was 92% met cetuximab-radiotherapie versus 83% met radiotherapie alleen.³⁶⁰ Er is dus geen studie die laat zien hoe groot de toename van orgaanpreservatie is bij het larynxcarcinoom.

Ook data van oudere patiënten of patiënten met een lage Karnofsky ontbreken nog. Voor deze groepen patiënten blijkt het toevoegen van chemotherapie aan radiotherapie en ook het intensiveren van het radiotherapie schema geen gunstig effect te hebben. Of dit wel het geval is voor toevoeging van cetuximab aan radiotherapie in deze groep patiënten is vooralsnog onduidelijk. Hiervoor zouden studies opgezet dienen te worden. Voor de overige groep patiënten die niet voor chemo-radiotherapie in aanmerking komen, bijvoorbeeld patiënten met gehoorstoornissen of polyneuropathie, kan cetuximab in combinatie met geaccelereerde radiotherapie gegeven worden.

Lymfklieren

Bij alle patiënten met een T3-T4 larynxcarcinoom dient de hals behandeld te worden.³⁶¹ De hals wordt in principe primair behandeld met dezelfde behandelingsmodaliteit waarvoor gekozen is bij de primaire tumor. Bij een electieve behandeling kan gekozen worden voor een selectieve (II t/m IV) halsklierdissectie of bestraling.

Na radiotherapie met of zonder chemotherapie van een N2 of N3 hals kan (bij een persisterende massa) gekozen worden voor een (geplande) halsklierdissectie. Er is bij een geplande halsklierdissectie na (chemo)radiotherapie een risico van 17-35% op complicaties.^{362 363 364} Bij een N3 hals gaat de voorkeur uit naar chemoradiotherapie in plaats van geaccelereerde radiotherapie. Er is geen duidelijkheid of er na (chemo)radiotherapie voor een N2 of N3 hals een geplande (bij alle patiënten) halsklierdissectie dan wel een salvage (alleen bij verdenking op residu of recidief) halsklierdissectie verricht moet worden. Na (chemo)radiotherapie voor een N0 of N1 hals is dit niet nodig. Na een primaire halsklierdissectie wordt postoperative radiotherapie op indicatie gegeven. In het algemeen kan worden gesteld dat voor klieren groter dan 3 cm de kans op regionale controle met primaire radiotherapie afneemt. Daarom wordt bij deze grootte veelal gekozen voor een halsklierdissectie, gevolgd door postoperative radiotherapie.

Bij een subglottische lokalisatie of uitbreiding van de primaire tumor is de incidentie van paratracheale lymfkliermetastasen verhoogd.³⁶⁵ Een paratracheale lymfklierdissectie of bestraling van deze lymfklieren wordt geadviseerd.

Nieuwe ontwikkelingen

Een recente studie geeft aan dat inductie chemotherapie mogelijk een toevoeging kan zijn om de overleving verder te verbeteren.³⁶⁶

Er zijn aanwijzingen dat ook de combinaties van radiotherapie met hypoxische 'sensitizers' de resultaten van de behandeling kunnen verbeteren. De effectiviteit van deze benaderingen bij het larynxcarcinoom is echter nog onvoldoende aangetoond om als standaard te worden beschouwd. In enkele buitenlandse centra worden goede resultaten bereikt met (transorale) endoscopische CO2-laser resecties.³⁶⁷ Een gerandomiseerde vergelijking met andere modaliteiten is echter niet verricht. Deze behandelingsmethode dient alleen in zeer ervaren handen verricht te worden.

Postoperative (chemo)radiotherapie

Bij patiënten bij wie het niet mogelijk is een functionele larynx te behouden of wanneer er om redenen zoals eerder aangegeven onvoldoende kans is op locoregionale controle, zal worden gekozen voor primaire chirurgie. Uit meerdere onderzoeken blijkt dat de toevoeging van radiotherapie aan chirurgie de resultaten kan verbeteren.^{368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386}

Ook bij patiënten met een kleine kans op curatie, is het verkrijgen van locoregionale controle tot aan het einde van het leven de moeite waard. Een locoregionaal recidief c.q. residu kan aanleiding geven tot klachten en de kwaliteit van het leven nadelig beïnvloeden.

Er zijn aanwijzingen dat een verbetering van de locoregionale controle bij het vergevorderde larynxcarcinoom leidt tot een verbetering van de overleving maar dit is niet met zekerheid bewezen, aangezien een groot deel van de patiënten aan intercurrente ziekte overlijdt.^{368 369 371 372 373 374 376 377 379 383 387}

Uit retrospectief onderzoek is een aantal tumorgerelateerde kenmerken naar voren gekomen die aanleiding

geven tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van een lokaal recidief. De belangrijkste factor is irradicaliteit van de resectie (zowel microscopisch als macroscopisch). Hoewel niet alle patiënten met een irradicale resectie een lokaal recidief zullen ontwikkelen, is de kans op een lokaal recidief waarschijnlijk 50% of hoger. Ook andere tumorkenmerken gaan samen met een verhoogde kans op het ontstaan van een lokaal recidief. Deze kenmerken zijn: perineurale groei, extralaryngeale groei, kraakbeendoorgroei en de aanwezigheid van tumorpositieve halsklieren. Tevens worden in sommige publicaties de histologische differentiatiegraad, de aanwezigheid van angio-invasie en een T3-stadium beschreven als risicofactoren voor het ontwikkelen van een lokaal recidief. De kans op het ontstaan van een lokaal recidief neemt toe naarmate er meer ongunstige tumorkenmerken aanwezig zijn.^{368 369 370 371 372 374 375 376 377 378 379 381 384 387 387}

De kans op het optreden van een stomarecidief kan met postoperatieve radiotherapie worden verminderd. Stomarecidieven treden vooral op bij tumoren met subglottische uitbreiding en in mindere mate bij patiënten die een spoedtracheotomie hebben ondergaan.^{368 389}

Daarnaast zijn er aan de halsklier gerelateerde kenmerken die aanleiding geven tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van een regionaal recidief. De belangrijkste factor voor het ontwikkelen van een regionaal recidief is de aanwezigheid van extranodale groei. Uit de meeste onderzoeken blijkt extranodale tumoruitbreiding samen te gaan met een sterk verhoogde kans op het ontstaan van een regionaal recidief. Vaak gaat dit samen met een slechtere overleving.^{368 370 372 374 379 390 391}

Daarnaast zijn het aantal aangedane klieren, de grootte van de klieren en het aantal aangedane klierregio's van prognostische betekenis voor het ontwikkelen van een regionaal recidief.

De aanwezigheid van twee of meer tumor positieve halsklieren blijkt in meerdere retrospectieve onderzoeken een factor te zijn die is gerelateerd aan een verhoogde kans op een regionaal recidief.^{368 370 372 379 391}

Halskliermetastasen met een diameter van 3 cm of meer gaan vaak gepaard met extranodale groei; is dit niet het geval, dan geeft de kliergrootte ook een verhoogde kans op het ontstaan van een regionaal recidief.³⁷⁹

Postoperatieve chemoradiatie

Er zijn twee grote gerandomiseerde trials^{393 394} naar het effect van chemoradiatie in de postoperatieve setting voor patiënten met high risk factoren gepubliceerd. Beide trials toonden winst aan voor de combinatie-arm, zowel winst in locoregionale controle als winst in progressie-vrije overleving of ziektevrije overleving. Alleen de EORTC-trial³⁹² toonde een significante overlevingswinst aan. Deze winst gaat wel ten koste van meer acute toxiciteit en trend van meer late toxiciteit. Geen van de trials laat een gunstig effect zien op het risico van afstandsmetastasen. De trials verschillen in definitie van high risk. Beide includeren patiënten met een resectiemarge van minder dan 5 mm en extra-nodale groei als high risk. Het percentage larynxcarcinoompatiënten in deze trials bedraagt 22-30%.

Studie	Eindpunt	Inclusiecriteria	Verschillen
RTOG (Cooper) ³⁹³	Locoregionale controle	Microscopisch irradicale resectie, extra-nodale groei, 2 of meer lymfkliermetastasen	30% larynx 42% orofarynx 10% hypofarynx 26% oral cavity 60 - 66 Gy (13% 66 Gy) N2N3 94% Extra-nodale groei (ENG) 49% Positieve marge 6% ENG én pos.marge 4% Een of beide van de gemeenschappelijke risicofactoren 59%
EORTC (Bernier) ³⁹²	Progressie vrije overleving	Marges ≤ 5 mm, extra-nodale groei, lymfkliermetastasen in level 4 of 5 bij monholte of orofarynxcarcinoom, perineurale groei, angio-invasieve groei	22% larynx 20% hypofarynx 30% orofarynx 26% oral cavity 66 Gy (91%) N2N3 57% ENG alleen 41% Positieve marge 13% ENG én pos.marge 16%

		Een of beide van de gemeenschappelijke risicofactoren 70%
--	--	---

In de EORTC-trial is het 5 jaars locoregionaal recidiefpercentage in de radiotherapiegroep 31% en 18% in de chemoradiatie groep. De RTOG-trial³⁹² laat een 2 jaars locoregionale controle van 72% en 82% zien voor respectievelijk de controle radiotherapie-arm en de experimentele chemoradiatie-arm. Hoewel deze trials een significant betere locoregionale controle laten zien voor de chemoradiatie groep lijken de resultaten ongeveer hetzelfde als locoregionale controle met geaccelereerde fractionering van Sanguineti en de resultaten van geaccelereerde hyperfractionering van Awwad.^{395 396} Studies die randomiseren tussen postoperatieve chemoradiatie en postoperatieve alternatieve fractionering ontbreken.

In de genoemde EORTC en RTOG trials bestond chemotherapie uit 3-wekelijks cisplatium 100 mg/m² en conventioneel gefractioneerde radiotherapie (60-66 Gy in fracties van 2 Gy in 6-6.5 week).

De relatief kleine studie van Bachaud bij 81 patiënten met een stadium III of IV tumor en extra-nodale groei maakte gebruik van een wekelijks cisplatinumschema.³⁹⁷ Er werd een trend gezien van een verbeterd locoregionaal recidiefpercentage (p=0.08) en een marginaal significant (p=0.05) betere recidiefvrije overleving. Dit is een studie met relatief veel larynxcarcinoom (40%) patiënten, alleen T3 en T4 tumoren en altijd extra-nodale groei.

In oudere studies^{398 399} werd gebruik gemaakt van mitomycine C en mitomycine C in combinatie met Bleomycine. Beide studies lieten een significant betere locoregionale controle en een significant betere ziektevrije overleving zien; de studie van Smid liet ook een betere 2-jaarsoverleving bij high risk patiënten zien.

Ten behoeve van ontwikkeling van de Canadese Ontario richtlijn⁴⁰⁰ zijn de resultaten van 4 trials^{392 393 397 399} samengevoegd tot een meta-analyse. De studie van Haffty³⁹⁸ is niet geïncordeerd, omdat de resultaten berusten op 2 trials en de resultaten niet apart worden vermeld, daarnaast zijn 39% van de patiënten niet geopereerd. De gepoolde resultaten laten een absolute winst van locoregionale controle van 12.5% zien voor de chemoradiatie-arm en een absolute overlevingswinst van eveneens 12.5%. Er kunnen geen harde uitspraken gedaan worden over het risico op late toxiciteit. Pignon laat in zijn meta-analyse ook de overlevingswinst (RR 0.8) van postoperatieve chemoradiatie zien.³⁴¹

De resultaten van de RTOG en EORTC trial zijn met elkaar vergeleken.³⁹⁴ Extra-nodale groei en positieve resectiemarges zijn gemeenschappelijke inclusiecriteria. De patiëntenpopulatie die niet voldoet aan de inclusiecriteria van beide studies vertoont geen significante winst in locale controle of ziektevrije overleving van chemoradiatie.

Met betrekking tot het indelen in risico-groepen geeft recursive partitioning analysis (RPA) uitgevoerd bij 801 patiënten met een hoofd-halstumor, die postoperatief zijn bestraald nieuwe inzichten.⁴⁰¹ Postoperatieve radiotherapie bestond uit conventionele fractionering; de gemiddelde dosis bij krappe marges was 63.5 Gy en bij extra-nodale groei werd een gemiddelde dosis van 62.5 Gy gegeven. Uit deze analyse komen 3 prognostische groepen met betrekking tot het risico op een locoregionaal recidief: RPA klasse 1 met een intermediair risico (geen N3, vrije marges van > 5 mm, en geen extra-nodale groei); RPA klasse 2 met een hoog risico/high risk (één lymfkliermetastase met extra-nodale groei of krappe of positieve marges bij een T1, T2 of T4 tumor) en RPA klasse 3 met een zeer hoog risico/very high risk (2 of meer lymfkliermetastasen met extranodale groei of T3 met krappe of positieve marges). De RPA klassen verschilden significant in locoregionale controle, metastasen-vrije overleving en overleving. De plaatsing van T3 tumoren met een krappe resectiemarge in RPA klasse 3 en T4 tumoren met krappe resectiemarges in een lagere klasse, wordt waarschijnlijk verklaard door verschil in tumorvolume. Wellicht horen T4 tumoren met een groot tumorvolume ook in RPA klasse 3. De resultaten van deze indeling in risico-groepen zijn inmiddels gevalideerd.⁴⁰²

In geval van chirurgie wordt radiotherapie bij voorkeur postoperatief gegeven. Uit gerandomiseerd onderzoek is gebleken dat dit effectiever is dan preoperatieve radiotherapie.^{383 385} Een bijkomend voordeel van postoperatieve radiotherapie is dat men beter geïnformeerd is over de tumoruitbreiding en de metastasering in de hals.

Postoperatieve radiotherapie dient in een voldoende hoge dosis te worden gegeven.^{368 369 375 376 379} Uit gerandomiseerd onderzoek is gebleken dat een dosis van 54 Gy of minder, in fracties van 1,8 Gy per dag, onvoldoende is. Bij een dosis van 57,6 Gy of meer, in fracties van 1,8 Gy per dag, werd geen relatie tussen dosis en effect meer gezien, behalve bij patiënten met extranodale groei. Voor deze groep was er boven 63 Gy in 35 fracties geen dosis-effectrelatie aantoonbaar.³⁷⁹

Postoperatief geaccelereerde bestraling (concomitant boost 64 Gy in 5 weken) versus conventionele bestraling (60 Gy/ 2 Gy; 6 weken) liet in de gerandomiseerde studie van Sanguineti geen significante winst in locoregionale controle of overleving zien: 2- jaars locoregionale controle van 80 versus 78% en overleving van 67 versus 64%. Kritiek op deze studie kan zijn dat de verkorting van de overall treatment

time relatief gering is (1 week) en de dosis (te) laag. In deze studie werden niet alleen high risk patiënten geïncubeerd. In de subgroep met een lang interval tussen chirurgie en start radiotherapie was de locoregionale controle in de geacceleerde arm significant beter dan in de controle arm. De haalbaarheidsstudie (niet gerandomiseerd) van Zouhair bij high risk patiënten liet wel winst zien van geacceleerde fractionering bestaande uit 66 Gy / 6 fracties van 2 Gy per week.⁴⁰³ De locoregionale controle bedroeg 80% en 2 jaars ziektevrije overleving 63% en een totale overleving van 70%; het risico op metastasen op afstand was hoog, 38% in 4 jaar. De studie van Ang laat eveneens een trend zien van een verbeterde locoregionale controle bij high-risk patiënten ten gunste van de geacceleerde radiotherapie-arm.⁴⁰⁴ Ook deze studie toont een duidelijke, maar niet significante afname van locoregionale controle en overleving aan in de conventionele arm als het interval tussen chirurgie en start radiotherapie te lang is. De totale behandelingsduur (chirurgie t/m radiotherapie) is significant gecorreleerd met locoregionale controle en overleving. De kleine studie van Awwad toont een significant betere locoregionale controle voor geacceleerde hyperfractionering zonder significante overlevingswinst.³⁹⁶ Helaas ging deze winst ten koste van meer acute toxiciteit en een trend van meer late toxiciteit. De winst van geacceleerde fractionering werd vooral gezien bij snel prolifererende tumoren. Ook deze erg kleine studie toont het belang aan van een zo kort mogelijke totale behandelingsduur (chirurgie + radiotherapie). Uit bovengenoemde studies blijkt dat zowel het interval tussen chirurgie en start radiotherapie als de behandelingsduur van de radiotherapie (de overall treatment time) van belang zijn; met andere woorden de totale behandelingsduur gerekend vanaf start chirurgie tot einde radiotherapie dient zo kort mogelijk te zijn.

Salvage chirurgie

Salvage chirurgie is niet altijd uitvoerbaar. De mogelijkheid van dergelijke chirurgie is afhankelijk van tumor- en patientfactoren en dient individueel bepaald te worden.⁴⁰⁵ Onderscheid dient te worden gemaakt tussen regionale salvage chirurgie (halsklierdissectie) en locoregionale salvage chirurgie (laryngectomie met halsklierdissectie). Bij salvage chirurgie treden frequent complicaties op.^{406 407} Wanneer de farynx geopend moet worden (totale laryngectomie) is er een verhoogd risico op het ontstaan van een pharyngocutane fistel. Wanneer chemotherapie wordt toegevoegd aan radiotherapie is er een trend naar een verhoogde kans op complicaties.³⁶²

Salvage chirurgie vanwege een lokaal recidief van een T3-T4 larynxcarcinoom is in 67 % mogelijk en zal meestal bestaan uit een totale laryngectomie.⁴⁰⁸ Het oncologisch resultaat van een salvage laryngectomie is in het algemeen redelijk goed: afhankelijk van het T-stadium 4-20% positieve marges.^{408 409 410 411 412} Wel treden frequent (28-59%) postoperatieve complicaties op. Problemen met wondgenezing, met name pharyngocutane fistels, treden echter significant vaker op na chemoradiotherapie in vergelijking met een primaire laryngectomie.⁴¹³ Complicaties treden minder frequent op als het interval tussen (chemo) radiotherapie en salvage chirurgie langer is. Het gebruik van gevasculariseerd weefsel (pectoralis major lap) ter voorkoming van wondgenezingsproblemen wordt geadviseerd.³⁶² In geselecteerde patiënten kan in ervaren handen soms ook larynx-sparende salvage chirurgie verricht worden met partiële uitwendige larynxchirurgie (supracricoidale laryngectomie) of endoscopische laserchirurgie.^{414 415}

Het kan klinisch moeilijk zijn om een regionaal recidief of recidief na (chemo)radiotherapie vast te stellen. In 29-56% van de geplande salvage halsklierdissecties bevindt zich slechts (vitaal) tumorweefsel.^{416 417} Over de indicatiestelling voor een geplande salvage halsklierdissectie bestaat dan ook nog discussie. Een salvage halsklierdissectie na chemoradiotherapie heeft een complicatie van 31-50%.^{406 407} Een selectieve salvage halsklierdissectie geeft minder morbiditeit dan een (gemodificeerd) radicale halsklierdissectie.^{418 419}

Conclusies:

Orgaansparing met behoud van functie (ademhaling, slikken, en stem) is mogelijk d.m.v. een niet-chirurgische behandeling, bestaande uit radiotherapie al dan niet in combinatie met chemotherapie.

Niveau 1: A2 Lefebvre,³⁴⁵ VA-trial,³⁴⁰

C Rademaker³²⁶

De kwaliteit van leven na orgaansparende (larynx) behandeling is minstens zo goed als de kwaliteit van leven na radicale chirurgie.

Niveau 3: A2 Browman,³³³

B Finizia,³²⁸

C Terrell,³²⁷ Nguyen³³⁰

De niet-chirurgische orgaansparende behandeling van het larynxcarcinoom bij geselecteerde patiënten

beïnvloedt de levensverwachting niet nadelig.

Niveau 1: A1 Pignon,³⁴¹
A2 Lefebvre,³⁴⁵ Forastiere³⁴³

Bij patiënten met een stadium III of IV larynxtumor is de kans op orgaanpreservatie groter met concomitante chemoradiatie dan met inductie chemotherapie gevolgd door conventionele radiotherapie of conventionele radiotherapie alleen.

Niveau 3: A2 Forastiere³⁴³

Gehyperfractioneerde en geaccelereerde bestraling zijn superieur aan conventionele bestraling. Overlevingswinst wordt alleen met gehyperfractioneerde bestraling gezien.

Niveau 1: A1 Budach,³⁴⁸ Bourhis,³⁴⁷ Browman³³³

Chemotherapie toegevoegd aan radiotherapie verhoogt de kans op locale controle ook bij geaccelereerde of gehyperfractioneerde radiotherapieschema's.

Niveau 1: A1 Budach,³⁴⁸ Brizel³⁵⁰

Concomitante chemoradiotherapie (Cisplatinum 100 mg/m², op dag 1, 22 en 43 met conventionele radiotherapie) geeft een toename van de locoregionale controle en larynxpreservatie ten opzichte van conventionele radiotherapie alleen.

Niveau 2: A1 Forastiere³⁴³

Patiënten met een stadium III of IV larynxcarcinoom die voor functiesparende chemoradiatie in aanmerking zouden komen maar dit op grond van medische redenen niet kunnen krijgen komen mogelijk in aanmerking voor (geaccelereerde)radiotherapie in combinatie met cetuximab.

Niveau 2: B Bonner³⁶⁰

De lymfklieren in de hals dienen bij T3 en T4 larynxcarcinomen behandeld te worden, bij voorkeur met dezelfde behandelingsmodaliteit als de primaire tumor. Concomitante chemoradiotherapie is een mogelijkheid bij irresectabele halskliermetastasen, ongeacht het T-stadium.

Niveau 4: D Pfisters³⁶¹

Bij het larynxcarcinoom geeft postoperatieve radiotherapie op indicatie een verbetering van de locoregionale controle. Er zijn aanwijzingen dat een verbeterde locoregionale controle leidt tot een verbetering van de overleving.

Niveau 2: B Peters,³⁷⁹ Tupchong³⁸³

De indicaties voor postoperatieve radiotherapie ter vermindering van het lokaal recidief worden gesteld op basis van tumorgerelateerde kenmerken. Deze kenmerken zijn in volgorde van importantie: krap radicale (1-5 mm) of irradicale (<1 mm) resectie, perineurale groei, extralaryngeale groei, kraakbeendoorgroei en subglottische uitbreiding.

Niveau 2: B Peters,³⁷⁹ Vikram³⁸⁵

De indicaties voor postoperatieve radiotherapie ter vermindering van het regionaal recidief worden gesteld op basis van aan halskliermetastasen gerelateerde kenmerken. Deze kenmerken zijn in volgorde van importantie: extranodale groei, twee of meer tumorpositieve halsklieren, halskliermetastasen groter dan 3 cm en meerdere aangedane halsklierregio's.

Niveau 2: B Langendijk,⁴⁰¹ Leemans,³⁸⁸ Peters³⁷⁹

Postoperatieve chemoradiatie is significant effectiever (8-12% betere locoregionale controle en ziektevrije overleving) dan conventionele radiotherapie voor patiënten met positieve resectiemarges en/of extra-nodale groei.

Niveau 1: A1 Pignon³⁴¹
A2 Bernier,³⁹² Cooper³⁹³

Bij een combinatiebehandeling van chirurgie en radiotherapie wordt de radiotherapie postoperatief gegeven.

De dosis op de oorspronkelijk aangedane gebieden bedraagt minimaal 54 Gy in 27 fracties. In geval van extranodale groei is de locoregionale controle met 63 Gy significant beter dan met 56.7 Gy. Er zijn aanwijzingen dat daarboven (63-66 Gy) ook nog een dosis-effect relatie bestaat.

Niveau 2: B Peters,³⁷⁹ Vikram³⁸⁴

Als er geen klinische contra-indicaties zijn, begint de radiotherapie uiterlijk binnen zes weken na operatie, bij voorkeur zo snel mogelijk postoperatief.

Niveau 1: A2 Ang,⁴⁰⁴ Awwad,³⁹⁶ Sanguineti,³⁹⁵
C Zouhair⁴⁰³

Salvage chirurgie gaat gepaard met een verhoogd risico op postoperatieve complicaties, met name als de farynx geopend wordt.

Niveau 3: B Ganly,⁴¹³
C Lavertu,⁴⁰⁶ Sassler⁴⁰⁷

Recidief van T2-T4-tumoren

Aanbevelingen:

Wanneer een patiënt na een primaire behandeling voor een T2-T4-larynxcarcinoom een lokaal recidief ontwikkelt, zijn er nog diverse curatieve behandelingsopties. Naast de vraag over behandeling van het lokaal recidief, speelt ook de vraag van een eventuele electieve behandeling van de halsklieren. De voorbereidingscommissie heeft zich gerealiseerd dat patiëntgebonden factoren, meer nog dan bij de behandeling van de primaire tumor, van grote invloed zullen zijn op het te kiezen beleid bij de behandeling van het recidief. Met inachtneming van deze stelling heeft de commissie gemeend toch richtlijnen te kunnen formuleren.

In dit hoofdstuk worden besproken:

- salvage-therapie na primaire radiotherapie;
- salvage-therapie na sparende chirurgie;
- salvage-therapie na totale laryngectomie of stomarecidief;
- lokaal recidief bij klinisch negatieve hals: indicatie voor halsklierdissectie.

Literatuurbespreking:

Salvage-therapie na primaire radiotherapie

Totale laryngectomie

Bij een recidief larynxcarcinoom na primaire radiotherapie is in operabele gevallen chirurgie de eerste keuze. Viani et al. zagen bij patiënten met een T1-T3N0 glottisch carcinoom in 80% van de gevallen recidieven met een 'pT3-pT4'-status.⁴²⁰ Dit geeft aan dat een tumor waarschijnlijk niet centripetaal slinkt en bij een recidief niet per definitie centrifugaal recidiveert. Wanneer een tumor na een bestraling recidiveert, zag Kirchner bij onderzoek van laryngectomiepreparaten eilandjes van tumorresidu over een breed gebied.^{421 422} De meeste recidieven waren transglottisch, onafhankelijk van de primaire lokalisatie van de tumor.

Totale laryngectomie zal derhalve in het algemeen de salvage-therapie zijn.^{423 424 425}

Uit literatuuronderzoek blijkt dat de kans op locoregionale controle na totale laryngectomie voor recidief van glottisch larynxcarcinoom afhankelijk is van het initiële T-stadium. Voor T2-tumoren ligt de locoregionale controle tussen 50 en 80%,^{426 427 428 429 430 431} voor het T3-larynxcarcinoom rond 50%,^{426 432 433 434} echter voor T4-larynxcarcinoom beduidend lager, rond 20-30%.^{426 435} Naast het initiële T-stadium zijn geslacht (ten voordele van de vrouw),⁴²⁰ de tijd tot het optreden van een recidief (gunstiger >1 jaar na radiotherapie),⁴²⁰ het verrichten van een tracheotomie voor aanvang van de therapie,⁴³⁴ en radicaliteit van de resectie gecorreleerd met de kans op slagen van salvage-therapie.⁴²⁸

In een publicatie van Shaw werd bij 17 patiënten met een horizontale laryngectomie vanwege een recidief bij 1 op de 3 lokale curatie bereikt.⁴³⁶ Frequent werden ernstige complicaties gezien: bij 11 van de 17 in de vorm van slikklachten en fistels.

In een publicatie van Parsons et al. over recidief van supraglottisch T2-T3-larynxcarcinoom werd van 46 patiënten met een lokaal recidief bij 16 geen salvage-chirurgie toegepast.⁴³⁷ Zesentwintig maal werd een totale laryngectomie en viermaal een partiële laryngectomie verricht. Bij 50% werd lokale curatie bereikt en bij eenderde werden complicaties gezien. Voor de totale groep patiënten lag het percentage succesvolle salvage rond 30%. Johansen et al. onderzochten de resultaten van radiotherapie bij 410 patiënten met een supraglottisch larynx carcinoom (76 T1a, 78 T1b, 86 T2, 87 T3, 83 T4).⁴³⁸ 172 patiënten (42%) ontwikkelden een lokaal recidief. 119 patiënten van deze groep ondergingen een totale laryngectomie,

waarmee bij 58 (49%) lokale controle werd bereikt (T1a: 40%, T1b: 66%, T2: 54%, T3: 42%, T4: 48%). 6 patiënten ondergingen een partiële laryngectomie, waarvan één een recidief ontwikkelde en 5 werden genezen. Nakfoor et al. analyseerden de behandelingsresultaten van 30 lokale recidieven van het T2-T4 supraglottisch larynxcarcinoom.⁴³⁹ Slechts één patiënt kon worden behandeld met een partiële laryngectomie. Deze patiënt recidiveerde en kreeg alsnog een totale laryngectomie. Salvage-laryngectomie heeft een verhoogde complicatiekans ten opzichte van primaire laryngectomie. In de landelijke T3-larynxstudie werd een verdubbeling gezien van de kans op complicaties.⁴³⁴ Grau et al. vonden bij 472 patiënten die een totale laryngectomie na radiotherapie ondergingen een kans op fistels van 19% waarbij het risico van 12% in het jaar 1987 steeg naar 30% in het jaar 1997.⁴⁴⁰ McCombe et al. vonden dat na salvage-laryngectomie de kans op fistels 39% was, vergeleken met 4% bij primaire laryngectomie.⁴⁴¹ In de multivariate analyse was eerdere radiotherapie de enige prognostische factor voor complicaties. Crellin et al. komen eveneens tot een percentage fistels na salvage-laryngectomie van ongeveer 30%.⁴⁴² In een publicatie van Finizia et al. werd primaire laryngectomie vergeleken met salvage-laryngectomie.⁴⁴³ Hierbij werd geen verschil in kwaliteit van leven en stem gevonden. Ganly et al. vergeleken de complicaties van 113 primaire totale laryngectomieën met de resultaten van 70 secundaire totale laryngectomieën en vonden een significant verhoogde kans op het optreden van wondcomplicaties en faryngocutane fistels na eerdere (chemo)radiotherapie.⁴⁴⁴

Partiële laryngectomie

Over een partiële horizontale laryngectomie voor recidief van T2-T4 supraglottische tumoren wordt in de literatuur slechts sporadisch gerapporteerd.^{436 437} De indicatie lijkt derhalve beperkt tot individuele situaties. Een partiële verticale laryngectomie voor recidief van glottisch larynxcarcinoom wordt in diverse publicaties beschreven. Het betreft veelal een geselecteerde patiëntengroep van met name recidief na radiotherapie voor T1 glottisch larynxcarcinoom.⁴⁴⁵ In een publicatie van Lavey et al. worden 25 patiënten besproken die een verticale partiële laryngectomie hebben ondergaan bij recidief na radiotherapie (in 17 van de 25 gevallen betrof het primair een T1-tumor).⁴⁴⁶ In deze publicatie worden als contra-indicaties voor de ingreep aangehouden:

- ingroei in arytenoïd;
- uitbreiding over meer dan eenderde van de contralaterale stemband;
- uitbreiding van meer dan 5 mm subglottisch;
- kraakbeeninvasie.

Sewnaik et al. bereikten bij 15 van 21 patiënten die i.v.m. een recidief van een glottisch larynxcarcinoom (4 Tis, 34 T1, 4 T2) een frontolaterale partiële laryngectomie ondergingen lokale controle.⁴⁴⁷ Als indicaties werden genoemd:

- tumor beperkt op de glottis;
- beperkte supraglottische uitbreiding;
- beperkte subglottische uitbreiding (<1cm);
- uitbreiding in de voorste commissuur;
- normale beweeglijkheid van de stembanden;
- geen kraakbeeninvasie;
- geen invasie van de arytenoïden.

In een publicatie van Lydiatt et al. werd bij 27 lokale recidieven een verticale partiële laryngectomie verricht met een controle van 20 van de 27.⁴⁴⁸ Drie van de 7 recidieven konden in tweede instantie worden gecureerd met een totale laryngectomie.

Shaw publiceerde resultaten van 54 patiënten behandeld met een verticale laryngectomie in verband met een recidief van glottisch larynxcarcinoom;⁴³⁶ 2 op de 3 patiënten waren na drie jaar ziektevrij.

Luchtwegcomplicaties worden gezien bij ongeveer 20% van de patiënten.

In een publicatie van Nibu et al. worden 21 patiënten besproken met een partiële laryngectomie na radiotherapie: bij 17 van de 21 patiënten betrof dit recidief van een T1-tumor.⁴⁴⁹ Als aanvullende voorwaarde stelden de auteurs voor partiële laryngectomie een normale mobiliteit van de stemband. Supraglottische uitbreiding mag niet verdergaan dan maximaal de laterale zijde van de sinus Morgagni, en de lokalisatie en uitbreiding van het recidief moeten overeenkomen met die van de primaire tumor. Tumoruitbreiding buiten het primaire gebied werd als contra-indicatie gezien. In deze selecte groep was de lokale controle voor de patiënten met een T2-tumor 3 uit 4, en 15 uit 17 voor de patiënten met een T1-tumor. In een publicatie van Harwood et al. werd voor 54 recidieven van T2N0-larynxcarcinoom bij 11 een partiële laryngectomie verricht met een controle van 2 uit 11; 6 patiënten konden worden gecureerd door alsnog een totale laryngectomie te verrichten.⁷ Voor T3N0 werd een partiële laryngectomie verricht bij

4 van de 35 recidieven, alle 4 met lokale curatie. Voor T4N0 werd bij 15 recidieven geen enkele partiële laryngectomie verricht. In een publicatie van Le et al. voor 27 recidieven van een T2 glottisch larynxcarcinoom bij 4 een partiële laryngectomie verricht: lokale controle 4 uit 4.⁴²⁷ Johansen et al. onderzochten de resultaten na radiotherapie bij 861 patiënten met een glottisch larynxcarcinoom (398 T1a, 84 T1b, 228 T2, 131 T3, 20 T4).⁴⁵⁰ 274 patiënten (32%) hadden een residu of ontwikkelden een lokaal recidief. 207 patiënten konden in curatieve opzet worden behandeld, 170 daarvan met een totale laryngectomie waarmee bij 111 (65%) lokale controle werd bereikt (T1a: 79%, T1b: 42%, T2: 68%, T3: 60%, T4: 44%). 24 patiënten ondergingen een partiële laryngectomie en werden gecureerd, hoeveel patiënten die een partiële laryngectomie ondergingen niet gecureerd werden is niet duidelijk. Ganly et al. berichtten dat 21 van 43 patiënten met een recidief van een T1 of T2 glottisch larynxcarcinoom met een partiële laryngectomie konden worden behandeld terwijl 22 een totale laryngectomie moesten ondergaan.⁴⁵¹

Laserchirurgie speelt voor de behandeling van recidieven van lokaal gevorderde glottische larynxcarcinomen alleen in zeer geselecteerde gevallen een rol. De Gier et al. presenteerden de resultaten van laser-chirurgie bij recidieven van kleine larynxcarcinomen (4 Tis, 26 T1a, 7 T1b, 3 T2) na primaire radiotherapie.⁴⁵² Zij konden 50% van deze patiënten met succes laserchirurgisch behandelen. Uitbreiding in de voorste commissuur was een contra-indicatie voor laserchirurgie. In een latere publicatie van dezelfde groep werden als indicaties voor laserchirurgie genoemd:

- beperking van de tumor op de glottis;
- beperkte supraglottische uitbreiding;
- geen subglottische uitbreiding;
- normale beweeglijkheid van de stembanden;
- geen uitbreiding in de voorste commissuur;
- complete endoscopische expositie van de tumor.⁴⁴⁷

Steiner et al. berichtten over de resultaten van laserchirurgie van recidieven van eerder bestraalde glottische larynxcarcinomen (4 Tis, 19 T1, 10 T2, 1 T3).⁴⁵³ De T-classificatie van de recidieven was: 11 rT1, 10 rT2, 10 rT3 en 3 rT4. Bij 71% van alle patiënten werd met laserchirurgie lokale controle bereikt. 6 patiënten ondergingen later een totale laryngectomie en 3 werden palliatief behandeld. De auteurs concluderen dat laserchirurgie zowel in vroege, als ook in gevorderde stadia van recidieven van glottische larynxcarcinomen met succes als orgaanparende therapie kan worden ingezet. Samenvattend kan worden gesteld dat verticale partiële laryngectomie voor recidief van T2-T4 glottische tumoren in een minderheid van de gevallen en voor een geselecteerde groep wordt toegepast. Hierbij bestaat de indruk dat hoe beter de selectie is, hoe beter de lokale controle. Hetzelfde geldt in nog sterkere mate voor laserchirurgie. De indicaties hiervoor zijn beperkt.

Re-irradiatie

In gevallen waarbij chirurgie niet mogelijk is zou herbestraling alleen of in combinatie met chemotherapie een behandelingsoptie kunnen zijn. Het review-artikel van Kasperts et al. geeft een goed overzicht over de mogelijkheden voor herbestraling bij recidieven van hoofd-halscarcinomen.⁴⁵⁴ Studies over herbestraling van een recidief larynxcarcinoom zijn er niet. Wang et al.⁴⁵⁵ publiceerden een serie van 20 patiënten met tweede tumoren van de larynx (stadium I of II) bij eerder bestraalde hoofd-halscarcinomen. Hierbij werd een 5-jaars overleving van 93% gevonden. In een studie van Stevens et al.⁴⁵⁶ werden 100 patiënten met recidieven of tweede tumoren in het hoofd-halsgebied conventioneel uitwendig of in combinatie met brachytherapie herbestraald. In de patiëntengroep met een tumorrecidief lag de lokale controle bij 27% en de 5-jaar overleving bij 17%. Zij vonden evenals Skolyszewski et al.⁴⁵⁷ een acute toxiciteit vergelijkbaar met die van primaire radiotherapie. Bij 160 patiënten uit 3 studies lag de late toxiciteit bij 14% graad III of IV complicaties.^{456 457 458} De meest voorkomende complicaties waren weke delen- en osteoradionecrose. Dawson et al.⁴⁵⁸ rapporteren trismus bij 20% van alle patiënten en ernstige fibrose van de hals als 'gebruikelijke' complicaties. In hoeverre de data over herbestralingen van hoofd-halscarcinomen van toepassing zijn op larynxcarcinomen is niet duidelijk. Ook het percentage secundaire laryngectomieën die op basis van acute of late toxiciteit nodig zijn is niet bekend.

Publicaties over radiotherapie in combinatie met chemotherapie voor behandeling van lokale recidieven van primair bestraalde larynxcarcinomen zijn er evenmin. Publicaties over recidieven van eerder bestraalde hoofd-halscarcinomen behandeld met radiochemotherapie vermelden complete responses van 40%⁴⁵⁹ en 2-jaarsoverlevingen tussen 5% en 45%.^{460 461 462 463 464 465} De meest voorkomende dosis-limiterende acute toxiciteit was confluërende mucositis, waarvan het optreden tussen 20 en 90% lag.^{461 462 463 464 465} Bovendien werd vaak over chemotherapie gerelateerde toxiciteit bericht. Andere graad III of IV complicaties traden bij 14% van de patiënten op. Alhoewel juist late toxiciteit de beperkende factor voor

herbehandeling is, zijn er onvoldoende gegevens over het voorkomen daarvan. Spencer et al.⁴⁶³ melden een percentage van 23,5% terwijl Gandia et al.⁴⁶² een percentage van 6,1% noemen. De behandelinggerelateerde mortaliteit in alle studies was 6%.

Salvage-therapie na sparende chirurgie

Recidief na verticale partiële laryngectomie

In een artikel van Laccourreye et al. worden 103 patiënten beschreven met een recidief na verticale partiële laryngectomie voor een T1-T2-larynxcarcinoom.⁴⁶⁶ In 5% van de gevallen was geen salvage-therapie mogelijk. Bij 69 patiënten werd een totale laryngectomie verricht met een uiteindelijke lokale controle van 84%; bij 24 patiënten werd een partiële laryngectomie verricht met een uiteindelijke lokale controle van 64%. Van de 5 bestraalde patiënten werden er 3 gecureerd.

In publicaties van Soo et al. werden resultaten beschreven van 32 patiënten met een lokaal recidief van een T1-T3 glottisch larynxcarcinoom.^{467 468} Bij 26 patiënten was salvage-therapie mogelijk, waarvan bij 3 patiënten alsnog een tweede partiële laryngectomie werd verricht: 21 maal TLE, 1 maal radiotherapie alleen en 1 maal lasertherapie. Van de totale groep kon uiteindelijk 44% door salvage-therapie worden genezen.

Na een supracricoid partiële laryngectomie vonden De Vincentiis et al. voor T2-T3 glottisch larynxcarcinoom een uiteindelijke succesvolle curatie van een lokaal recidief bij 2 van de 9 patiënten.⁴⁶⁹ In een publicatie van Laccourreye et al. werd na een supracricoid partiële laryngectomie voor T2-T3N0 glottisch-transglottische tumoren 12/15 lokale recidieven geopereerd (totale laryngectomie): lokale curatie werd bereikt bij 2 op de 3 patiënten met een 5-jaarsoverleving van 1 op de 3.⁴⁷⁰ Samengevat: de lokale curatiekansen van een recidief na verticale partiële laryngectomie blijkt in dezelfde orde te liggen als recidief na primaire radiotherapie of iets lager. Radiotherapie als optie voor recidief na sparende chirurgie wordt weinig beschreven in de (meestal meer chirurgisch georiënteerde) literatuur. Het lijkt echter een goede optie wanneer wordt gestreefd naar larynxsparende therapie.

Recidief na supraglottische hemilaryngectomie

In geen van de twee grootste series van de literatuur - die van Iro et al.⁴⁷¹ met transorale laserchirurgie voor supraglottisch larynxcarcinoom met bij 26% een lokaal recidief, en die van Bocca et al.⁴⁷² met 537 supraglottisch laryngectomieën (met 19% lokale recidieven) - wordt vermeld welke salvage-therapie is toegepast en/of met welk resultaat. Resultaten van iets kleinere series laten zien dat de resultaten van salvage-therapie na supraglottische laryngectomie matig zijn.

Bron et al. vonden bij 75 patiënten (16 T1, 43 T2, 13 T3, 3 T4) met een supraglottisch larynxcarcinoom behandeld met een supraglottische laryngectomie 5 lokale recidieven waarvan twee gecombineerd met regionale recidieven.⁴⁷³ 2 patiënten ondergingen larynxsparende chirurgie, 1 een totale laryngectomie en 2 gecombineerde chirurgische en radiotherapeutische behandeling. Hiermee kon een 5-jaars lokale controle van 100% voor T1 tumoren, 91% voor T2, 92% voor T3 en 66% voor T4 tumoren worden bereikt. Dufour et al. rapporteren de resultaten van 118 patiënten met T3-supraglottische tumoren (90 T3NOMO, 11 T3N1M0, 5 T3N2M0, 2 T3N3M0).⁴⁷⁴ 9 patiënten ontwikkelden lokale recidieven. Salvage therapie was in alle gevallen een totale laryngectomie. Van deze 9 patiënten overleden er 7: 2 aan een lokaal recidief, 1 aan een regionaal recidief, 3 aan metastasen op afstand en 1 door suïcide. De uiteindelijke lokale controle was 89,8%. In een publicatie van Shaw wordt geconstateerd dat 1 op 3 patiënten meer dan een jaar ziektevrij is na recidief.⁴³⁶ Nikolaou et al. vinden een succesvolle salvage bij 7/17 patiënten met een recidief, meestal behandeld met een totale laryngectomie.⁴⁷⁵ Soo et al. komen bij 4 van de 12 patiënten met een lokaal recidief na T1-T4 supraglottische laryngectomie tot curatie; 8 patiënten hadden een totale laryngectomie ondergaan.^{467 468} Adamopoulos et al. constateren dat bij 7 patiënten met een lokaal recidief na supraglottische laryngectomie uiteindelijk 2 patiënten ziektevrij zijn na salvage-therapie (alle 7 behandeld met totale laryngectomie).⁴⁷⁶

Samengevat: de salvage-mogelijkheden na supraglottische laryngectomie lijken tot lagere resultaten te leiden dan na een verticale partiële laryngectomie. Radiotherapie als optie voor recidief na sparende chirurgie wordt weinig beschreven in de (meestal meer chirurgisch georiënteerde) literatuur. Het lijkt echter een goede optie wanneer wordt gestreefd naar larynxsparende therapie.

Salvage-therapie na totale laryngectomie

Met betrekking tot het recidief na totale laryngectomie, waarbij inbegrepen het stomarecidief, kan in het algemeen worden gesteld dat maar bij een klein percentage salvage-therapie mogelijk is; het betreft dan veelal farynxrecidieven. Van 165 patiënten met een recidief na totale laryngectomie werd in een serie van Yuen et al. bij maar 34 salvage-chirurgie mogelijk geacht en dan met name bij de farynxrecidieven.⁴⁷⁷ In totaal werden 21 van de 165 patiënten locoregionaal gecureerd. Dit lag echter veel hoger voor de farynxrecidieven: 8 van de 22 werden locoregionaal gecureerd. Balm et al.⁴⁷⁸ berichtten 1986 over de

behandeling van 8 patiënten met een stomarecidief na totale laryngectomie met een combinatie van chemotherapie (vincristine, bleomycine en methotrexaat) en radiotherapie. Hierbij werd bij 5 patiënten (7, 3, 2½ jaar, 14 en 8 maanden na behandeling van het recidief) een complete remissie bereikt. Gluckmann et al. delen de stomarecidieven in vier stadia in: succesvolle salvage was alleen mogelijk voor stomarecidief superior gelegen (9/30 ziektevrij).⁴⁷⁹ Inferior gelegen en laterale uitbreiding is meestal incurabel. Zbären et al. analyseerden prognostische factoren voor het stomarecidief.⁴⁸⁰ Na een salvage-laryngectomie wegens recidief na radiotherapie is de kans op stomarecidief in deze studie significant hoger (18%) dan na een primaire laryngectomie (5%). In de literatuur wordt verder een correlatie gezien tussen zowel stomarecidief en een gevorderd TNM-stadium, als met subglottische uitbreiding.⁴⁸¹ Na een preoperatieve tracheotomie wordt in sommige studies een verhoogde kans op stomarecidief gezien,^{480 482} echter in andere studies niet.⁴⁸¹

Indicatie voor halsklierdissectie bij klinisch negatieve hals bij lokaal recidief na radiotherapie

In een prospectieve studie van Wax et al. werd een laryngectomie verricht met halsklierdissectie bij 34 patiënten met een lokaal recidief, maar zonder halskliemetastase van een primair bestraald T1-T4N0-larynxcarcinoom.⁴⁸³ De hals was beoordeeld op basis van CT en/of MRI. Bij 6 van de 34 patiënten werd een positieve klier in de halsklierdissectie gevonden. Dit betrof 2 van de 12 pT2, 3 van de 14 pT3 en 2 van de 8 pT4. Voor de glottische tumoren betrof het 2 uit 20 en voor de supraglottische 4 uit 14, waarvan 2 van de 4 contralateraal. In deze studie werd voor een supraglottisch en voor T3-T4 glottisch recidief bilaterale halsklierdissectie van niveau II, III en IV geadviseerd.

Spector et al. vonden bij lokaal recidief na T2N0 glottisch larynxcarcinoom 10% halsklierrecidieven in de niet-behandelde ipsilaterale hals.⁴³⁰ Anderzijds vonden Lundgren et al. bij 22 patiënten met een lokaal recidief van T3N0 glottisch larynxcarcinoom maar bij één van de 22 halsklierdissecties een positieve klier.⁴³²

Voor patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor een N0-larynxcarcinoom die een lokaal recidief ontwikkelen zonder dat bij klinisch onderzoek aanwijzingen voor kliermetastasen worden gevonden, lijkt derhalve een 'wait and see'-beleid met betrekking tot de hals gerechtvaardigd. Hoewel de kans op occulte klieren met name voor de supraglottische en de T3-T4-tumoren boven de 15% kan liggen, zijn er overwegingen om af te zien van electieve halsklierdissectie:

- het feit dat de lateralisatie van halskliemetastasen minder voorspelbaar is, hetgeen reden kan zijn om dubbelzijdige halsklierdissectie te verrichten.
- de verhoogde kans op complicaties bij gecombineerde totale laryngectomie met halsklierdissectie na radiotherapie.

Voor patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor een N+ larynxcarcinoom die een lokaal recidief ontwikkelen zonder klinische aanwijzing voor metastasen, lijkt een ipsilaterale halsklierdissectie wel gewenst in combinatie met een totale laryngectomie. De achtergrond hiervan is de hogere kans op recidief in de hals (ten opzichte van de primaire N0-hals), die ook moeilijk te diagnosticeren is na radiotherapie en eventuele totale laryngectomie.

Chemotherapie

Chemotherapie alleen is een puur palliatieve behandeloptie. Het respons percentage na chemotherapie bij bestraalde hoofd-halscarcinomen is 10% tot 40%.^{485 486 487} Het mediane overleven is 6 maanden. Combinatie chemotherapie schema's hebben een significant hogere responspercentage maar ook een significant hogere toxiciteit.⁴⁸⁸

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat een lokaal recidief na primaire radiotherapie voor een T2-T4 larynxcarcinoom in het algemeen dient te worden behandeld met een totale laryngectomie.

Niveau 3: C Ganly,⁴⁴⁴ Grau,⁴⁴⁰ Harwood,⁴²⁶ Johansen,⁴³⁸ Leon,⁴²⁴ McLaughlin,⁴²⁸ Parsons,⁴³⁵ Shaw,⁴²³ Stoekli⁴²⁵

Bij een klein recidief van een oorspronkelijk kleine tumor valt in selecte gevallen partiële verticale laryngectomie te overwegen. In uitzonderlijke gevallen is voor een recidief van een supraglottisch carcinoom een horizontale hemilaryngectomie te overwegen.

Niveau 3: C De Gier,⁴⁵² Levi,⁴⁴⁶ Nibu,⁴⁴⁹ Sewnaik,⁴⁴⁷ Shaw,⁴³⁶ Spector,⁴³⁰ Steiner⁴⁵³

Curatieve re-irradiatie van de larynx na eerdere bestraling is slechts in uitzonderlijke gevallen geïndiceerd als chirurgie geen optie is. De kans op late toxiciteit is sterk verhoogd.

Niveau 3: C Dawson,⁴⁵⁸ Kasperts,⁴⁵⁴ Skolzszyewski,⁴⁵⁷ Stevens,⁴⁵⁶ Wang⁴⁵⁵

Bij een lokaal recidief na partiële laryngectomie voor T2/T4 larynxcarcinoom is totale laryngectomie de behandeling van keuze.

Niveau 3: C Adamopoulos,⁴⁷⁶ Bron,⁴⁷³ Dufour,⁴⁷⁴ Laccourrey,^{466 470} Shaw,⁴³⁶ De Vincentiis⁴⁶⁹

Indien niet eerder radiotherapie heeft plaatsgevonden dient bij een lokaal recidief na partiële laryngectomie voor T2/T4 larynxcarcinoom deze optie overwogen te worden.

Niveau 4: D

Er zijn aanwijzingen dat bij recidieven na totale laryngectomie en met name bij stomarecidieven de kans op curatie gering is. Bij recidieven beperkt tot de farynx is echter de curatiekans beter, mits met chirurgie te benaderen.

Niveau 3: C Gluckmann,⁴⁷⁹ Imauchi,⁴⁸² Reddy,⁴⁸¹ Yuen,⁴⁷⁷ Zbären⁴⁸⁰

Er zijn aanwijzingen dat bij een recidief van larynxcarcinoom, waarbij de oorspronkelijke halsklierstatus N0 was en waarbij geen klinische aanwijzingen voor halskliermetastasen worden gevonden, met betrekking tot de hals een afwachtend beleid kan worden gevolgd.

Niveau 3: C Lundgren,⁴³² Mendenhall,⁴⁸⁴ Spector,⁴³⁰ Viani,⁴²⁰ Wax⁴⁸³

Er zijn aanwijzingen dat de kans op occulte kliermetastasen voor de supraglottische T2-T3 tumoren boven de 15% kan liggen. Vanwege het verhoogde complicatie risico zou toch in dit geval van een halsklierdissectie kunnen worden afgezien.

Niveau 4: D

De werkgroep is van mening dat bij patiënten, primair bestraald voor een larynxcarcinoom, met bij presentatie al positieve klieren, bij een lokaal recidief zonder klinische aanwijzing voor halsklierrecidief alsnog lokale chirurgie gecombineerd dient te worden met ten minste een halsklierdissectie te verrichten aan de initieel positieve zijde.

Niveau 4: D

Complicaties

Aanbevelingen:

Postoperatieve radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie kent een aantal goed omschreven indicaties: in deze gevallen verbetert het de locoregionale controle. (niveau 2)

Bij het larynxcarcinoom geeft postoperatieve radiotherapie op indicatie een verbetering van de locoregionale controle. Er zijn aanwijzingen dat een verbeterde locoregionale controle leidt tot een verbetering van de overleving.

De indicaties voor postoperatieve radiotherapie ter vermindering van het lokaal recidief worden gesteld op basis van tumor gerelateerde kenmerken. Deze kenmerken zijn: irradicaliteit van de resectie, perineurale groei, extralaryngeale groei, kraakbeendoorgroei en subglottische uitbreiding.

De indicaties voor postoperatieve radiotherapie ter vermindering van het regionaal recidief worden gesteld op basis van halskliermetastasen gerelateerde kenmerken. Deze kenmerken zijn in volgorde van importantie: extranodale groei, twee of meer tumorpositieve halsklieren, halskliermetastasen groter dan 3 cm en meerdere aangedane halsklierregio's.

Bij een combinatiebehandeling van chirurgie en radiotherapie wordt de radiotherapie postoperatief gegeven. De dosis op de oorspronkelijk aangedane gebieden bedraagt minimaal 54 Gy in 27 fracties en bij extranodale groei, irradicaliteit of meerdere ongunstige factoren minimaal 60 Gy in 30 fracties.

Als er geen klinische contra-indicaties zijn, start de radiotherapie uiterlijk binnen zes weken na operatie, bij voorkeur zo snel mogelijk postoperatief.

Literatuur [178](#) [179](#) [180](#) [181](#) [182](#)

Literatuurbespreking:

(uit richtlijn oropharynx) Het ontbreken van uniforme definities van complicaties maakt vergelijking van de kans op complicaties, afhankelijk van therapie, moeilijk. De kans op complicaties kan absoluut of actueel zijn berekend en complicaties kunnen, zowel na chirurgie of radiotherapie tijdelijk of blijvend van aard zijn. Complicaties van chirurgie zijn in het algemeen op korte termijn duidelijk; na radiotherapie zien we een plateau na 5 tot 8 jaar.⁷⁹⁶

Kwaliteit van leven, functionaliteit

Het al of niet optreden van complicaties is niet identiek aan kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven wordt door meerdere factoren bepaald: het tumorstadium en de mogelijkheid zich aan te passen bepalen mede de kwaliteit van leven.^{554 555} Voor patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied hebben xerostomie en dysfagie een duidelijk negatief effect op vele aspecten van de kwaliteit van leven.^{556 557 558 559 560} Ook het behoud van eigen stem, de kwaliteit van de stem en behoud van slikfunctie en een orgaansparende behandeling in het algemeen zijn gerelateerd met een betere kwaliteit van leven.^{563 564 565 566 569}

De toename van orgaansparende niet chirurgische behandelingen, zoals alternatieve fractionering en chemoradiatie leidt tot betere locoregionale controle en veelal ook tot betere overleving.^{547 570 571 572 573 574 575} Helaas is anatomisch behoud van orgaan (larynx/farynx) niet altijd synoniem aan behoud van functie.^{569 576 577 578} Permanente afhankelijkheid van sondevoeding wordt gezien bij ongeveer 20% van de patiënten die behandeld zijn met chemoradiatie.^{556 578} Behoud van orgaanfunctie en kwaliteit van leven gaan bij een verbetering van de overleving een steeds belangrijkere rol spelen.^{579 580 581 582 583 584 585 586}

(uit oropharynxrichtlijn) Publicaties over functionaliteit zijn schaars en gerandomiseerde studies bestaan niet. In bestaande studies wordt vooral het tongbasiscarcinoom besproken. Performance status, verstaanbaarheid en eten in het openbaar was significant beter na radiotherapie dan na chirurgie, zowel voor T1T2- als voor T3T4-tongbasiscarcinoom.^{748 788 809} Brachytherapie voor het tongbasiscarcinoom lijkt qua functionaliteit niet superieur aan uitwendige radiotherapie.^{791 809} Problemen met voedselopname na operatie voor een oropharynxcarcinoom worden frequent gezien,^{805 809} afhankelijk van mate van resectie van de tongbasis^{790 809} met postoperatieve radiotherapie als risicofactor.⁸⁰⁸

Complicaties na chirurgie

(uit oropharynx) Complicaties na chirurgie worden vaak niet gedetailleerd vermeld. Het percentage ernstige complicaties varieert tussen de 17 en 28% na primaire chirurgie en is twee maal zo hoog na 'salvage' chirurgie.⁷⁵⁶ De studies over complicaties na reconstructie omvatten meerdere tumorlocalisaties en stadia.^{804 805 806 807} De mate van slikstoornissen hangt af van de mate van resectie van de tongbasis.⁷⁹⁰ Prognostische factoren voor complicaties zijn leeftijd boven de 70 jaar, een laag albuminegehalte, obesitas, comorbiditeit,⁸⁰⁶ en gewichtsverlies meer dan 10% in het half jaar voorafgaand aan de chirurgie.⁷²⁶ Na combinatietherapie wordt in een vergelijkende studie gezien dat preoperatieve radiotherapie tot meer complicaties leidt dan postoperatieve radiotherapie.⁷⁶⁰

Complicaties na chirurgie

Literatuurbespreking:

(uit oropharynx) Complicaties na chirurgie worden vaak niet gedetailleerd vermeld. Het percentage ernstige complicaties varieert tussen de 17 en 28% na primaire chirurgie en is twee maal zo hoog na 'salvage' chirurgie.⁷⁵⁶ De studies over complicaties na reconstructie omvatten meerdere tumorlocalisaties en stadia.^{804 805 806 807} De mate van slikstoornissen hangt af van de mate van resectie van de tongbasis.⁷⁹⁰ Prognostische factoren voor complicaties zijn leeftijd boven de 70 jaar, een laag albuminegehalte, obesitas, comorbiditeit,⁸⁰⁶ en gewichtsverlies meer dan 10% in het half jaar voorafgaand aan de chirurgie.⁷²⁶ Na combinatietherapie wordt in een vergelijkende studie gezien dat preoperatieve radiotherapie tot meer complicaties leidt dan postoperatieve radiotherapie.⁷⁶⁰

Chyluslekkage na halsklierdissectie

Aanbevelingen:

Bij chyluslekkage na halsklierdissectie dient direct gestart te worden met een LCT-beperkt, MCT-verrijkt oraal dieet. Bij onvoldoende effect op de chylusproductie kan achtereenvolgens worden overgegaan op vetarme sondevoeding of TPV. Herexploratie van de hals is geïndiceerd bij onvoldoende effect van de aangepaste voeding.

Ter preventie van verslechtering van de voedingstoestand dient de voeding energieverrijkt te zijn (met koolhydraten en/of eiwitten).

Literatuurbespreking:

De incidentie van chyluslekkage na halsklierdissectie is 1-2,5%.^{516 517} De diagnose wordt gesteld bij patiënten die een normale voeding (zonder speciale dieetkenmerken) gebruiken op basis van een overmatige drainproductie met een melkachtig aspect. Eventueel kan een verhoogd triglyceride-gehalte (>100 mg/dl) of een verhoogd chylomicronen percentage (>4%) worden aangetoond.⁵¹⁸ Een andere methode om chyluslekkage aan te tonen is de orale voeding en de sondevoeding te stoppen. Als het vocht helder wordt kan de diagnose chyluslekkage gesteld worden. Chyluslekkage leidt tot eiwit-, vet- en elektrolytenverlies waardoor de voedingstoestand kan verslechteren en een gestoorde wondgenezing kan optreden.

Behandeling van chyluslekkage bestaat in eerste instantie uit drainage en dieettherapie. Dieettherapie is gericht op onthouding van LCT ('Long Chain Triglycerides')-vetzuren. Dit zal de flow van lymfe doen afnemen waardoor de chyluslekkage wordt gereduceerd.^{519 520} De voeding kan worden verrijkt met MCT-vetzuren (Medium Chain Triglycerides) om de energie-inname veilig te stellen.⁵¹⁷ MCT-vetzuren zijn in water oplosbaar en worden direct in het portale systeem geabsorbeerd, buiten het lymfatisch systeem om. Absolute onthouding van LCT-vetzuren reduceert de chyluslekkage maximaal.⁵¹⁷ In de praktijk wordt meestal gestart met een LCT-beperkt, MCT-verrijkt oraal dieet. Als dat niet helpt wordt overgegaan op vetarme sondevoeding (er is geen vetloze sondevoeding beschikbaar) en vervolgens op parenterale voeding (TPV), als de sondevoeding onvoldoende resultaat geeft.⁵¹⁶ Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht waarin het effect van het LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet op chyluslekkage is onderzocht. Uit een case report, waarin vijf patiënten werden behandeld met vetbeperkte sondevoeding, verrijkt met MCT-vet blijkt dat het merendeel van de lekkage opgeheven kan worden. Er zijn geen gegevens bekend over het percentage daarvan. Als dat niet lukt wordt er gestart met TPV. Dit zorgt niet alleen voor een afname van de lekkage maar ook voor een stabilisatie van de elektrolyten en van het eiwitverlies.⁵¹⁶ In een andere studie werden 11 patiënten met chyluslekkage behandeld met óf een LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet, óf vetarme sondevoeding op basis van korte-keten peptiden en aminozuren, óf TPV. Bij vijf patiënten was het

dieet of de sondevoeding voldoende om de lekkage op te heffen. In zes gevallen is gestart met TPV. Daarvan moesten twee patiënten alsnog geopereerd worden. Er is geen evidence over het moment waarop gestopt kan worden met de dieetbeperkingen.

Bij zeer ernstige lekkage (drainproductie van >10 ml/kg/dag) waarbij een daling van de lymfocyten en het albuminegehalte optreedt en een verstoring van het elektrolytengehalte kan direct voor een chirurgische behandeling gekozen worden. Chirurgische mogelijkheden zijn sclerosering (b.v. tetracycline), herexploratie waarbij zo mogelijk het lek wordt gesloten en eventueel afgedekt met weefsellijs en een gesteelde spierlap (pectoralis major of korte halsspier) of ligatie van de ductus thoracicus. Percutane embolisatie van de ductus thoracicus bij ernstige persisterende chyluslekkage is beschreven.⁵²¹

Conclusies:

Gelet op het belang van een goede voedingstoestand voor het post-operatieve herstel en het risico op ondervoeding en gestoorde wondgenezing bij chyluslekkage is adequate behandeling aangewezen. De nadruk dient echter te liggen op het voorkomen van chyluslekkage.

Niveau 4: D

Een LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet kan de lymfelow doen afnemen waardoor chyluslekkage kan worden gereduceerd.

Niveau 3: C de Gier⁵¹⁷

Absolute onthouding van LCT-vetzuren reduceert de chyluslekkage maximaal.

Niveau 3: C de Gier⁵¹⁷

Chirurgische behandeling is aangewezen bij zeer forse chyluslekkage of onvoldoende effect van aangepaste voeding.

Niveau 3: C de Gier⁵¹⁷

Overwegingen:

Een LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet is goedkoper dan semi-elementaire sondevoeding dat ook weer goedkoper is dan TPV. De over het algemeen slecht gewaardeerde smaak van het dieet kan nadelige consequenties voor de dieetcompliance hebben, met als gevolg risico op ondervoeding. Als gevolg van het elimineren van LCT-vet is het dieet doorgaans ook enigszins energiebeperkt, hetgeen ook kan bijdragen aan het ontstaan van ondervoeding. Gezien het risico op complicaties zoals sepsis verdient TPV echter niet de eerste voorkeur.

Hypothyreoïdie

Aanbevelingen:

Gezien de hoge incidentie van hypothyreoïdie na behandeling van een hoofd-halstumor, waarbij de schildklier in de bestralingsvelden heeft gelegen en/of een (partiële) thyreoïdectomie is verricht, dient de schildklierfunctie gecontroleerd te worden. Bij voorkeur in de eerste vijf jaar elke zes maanden en daarna jaarlijks.

Literatuurbespreking:

Hypothyreoïdie, klinisch of subklinisch, is een frequent voorkomende complicatie bij de behandeling van hoofd-halstumoren. In de recente literatuur varieert de incidentie van hypothyreoïdie van 15- 45% met uitschieters naar 78% afhankelijk van de gegeven behandeling.^{522 523 524 525}, (HP) ^{702 703 704} (O). Een multivariate analyse bij 221 patiënten naar mogelijke risicofactoren voor het optreden van hypothyreoïdie liet zien dat hoge bestralingsdosis, de combinatie van radiotherapie en halschirurgie en de duur van de follow-up significante parameters waren.⁷⁰² Ook (partiële) thyreoïdectomie bij larynxchirurgie is een risicofactor. Hypothyreoïdie kan zich ook pas in een later stadium ontwikkelen. Op grond hiervan lijkt het nuttig de schildklierfunctie regelmatig te controleren.

Serum TSH dient in de eerste 5 jaar na behandeling elke 6 maanden en daarna jaarlijks gecontroleerd te worden.⁵²³ Bij een verhoogd TSH (>4.5 mIU/L) dient gestart te worden met suppletie van schildklierhormoon.

Conclusies:

De incidentie van hypothyreoïdie na behandeling voor een hoofd-halstumoren is niet onaanzienlijk, met name na hemithyreoïdectomie en/of radiotherapie.

Niveau 3: C Gal,⁵²² Garcia-Serra,⁵²³ Leon,⁵²⁴ Mercado,⁵²⁵ Grande,⁷⁰¹ Tell,⁷⁰³

Overwegingen:

Vanwege de gestoorde wondgenezing is preoperatieve bepaling van schildklierfuncties belangrijk bij patiënten die zijn gepland voor salvage chirurgie.⁵²²

Toxiciteit en complicaties van (chemo-) radiotherapie

Aanbevelingen:

Radiatieschade en vooral late schade moet zorgvuldig en zo compleet mogelijk worden gegradeerd en geregistreerd. Bij voorkeur volgens het CTC ('common toxicity criteria') systeem. Maar tenminste volgens het door de NVRO opgestelde advies 'complicatieregistratie'.

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 ([zie hoofdstuk Mondzorg](#)).

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

Literatuurbespreking:

Radiatieschade

Gevolgen van radiotherapie voor normale weefsels worden klassiek onderverdeeld in acute en late radiatieschade. Acute radiatieschade zijn die bijwerkingen die optreden tijdens radiotherapie en de eerste drie maanden na radiotherapie. Voorbeelden van acute radiatieschade/bijwerkingen zijn mucositis en epidermolyse.

Late radiatieschade heeft meestal een permanent karakter en kan zich maanden tot vele jaren na het beëindigen van de radiotherapie openbaren; er is in feite een levenslang risico.⁵²⁶ Per definitie vallen alle normale weefselchades die langer dan drie maanden na radiotherapie ontstaan of persisteren onder de definitie late schade.^{527 528} Voorbeelden van late radiatieschade in het hoofd-hals gebied zijn xerostomie, dysfagie, fibrose, larynxoedeem, chondroradionecrose van het larynxskelet, osteoradionecrose van de mandibula en radiatie caries.^{529 530 531 532} Hiervan komen xerostomie en larynxoedeem het meeste voor.^{533 534 535}

Radiobiologisch gezien is het onderscheid in acute en late radiatieschade tamelijk kunstmatig.^{536 537 538} De totale bestralingsdosis, de dosis per fractie, de overall treatment time en het dosistempo spelen een rol bij ontstaan van radiatieschade. De tolerantiedosis is verschillend voor acute en late schade en voor de verschillende weefsels/organen. Daarnaast bestaat er voor veel organen en weefsels een volume-effect relatie.^{539 540 541} De tolerantiedosis voor late/permanente schade van normale weefsels is veelal empirisch bepaald.⁵⁴² Echte fase I dosis-escalatie studies zijn in de radiotherapie moeilijk uit te voeren. De meest bekende tolerantiedosis-tabel van Emami geldt alleen voor conventioneel gefractioneerde radiotherapie. Tolerantiedoses voor alternatief gefractioneerde radiotherapie en chemoradiatie zijn in het algemeen lager voor acute schade en voor late schade nog onvoldoende bekend.^{546 547 548 549 550} Tenslotte spelen patiëntfactoren, zoals genetisch bepaalde individuele gevoeligheid, systeemziekten (diabetes mellitus en vasculitiden), trauma (o.m. chirurgie) en roken een rol bij risico op ontstaan van radiatie-schade.^{551 552 553} In het algemeen wordt een risico van 5% op ernstige (graad 4) late radiatieschade als acceptabel beschouwd om een behandeling uit te voeren.

Preventie van radiatieschade kent verschillende benaderingen. Behalve de pure radiotherapeutisch technische benaderingen, zoals alle vormen van conformatie-radiotherapie (3D-CRT, IMRT en stereotactische bestralingen), spelen ook radiobiologische en celbiologische aspecten een belangrijke rol in het ontwikkelen van preventiestrategieën.^{538 587 588 589 590 591 592 593} De laatste jaren is er toenemend inzicht in de moleculair biologische basis van radiatieschade.^{536 594 595 596 597 598 599 600} Biologische modifiers, radical scavengers en de verschillende fractioneringsschema's zijn directe voortvloeijsels van voortschrijdende inzichten in radiobiologische en celbiologische mechanismen.^{599 601 602 603 604} Behalve kennis van de onderliggende radiobiologische en celbiologische/moleculaire mechanismen van radiatieschade is het essentieel dat radiatieschade zo volledig mogelijk prospectief wordt gescoord en geregistreerd. Daarbij moet de geobjectiveerde radiatieschade worden gecorreleerd aan dosimetrische aspecten.

De ernst van radiatieschade (zowel acuut als laat) wordt uitgedrukt in graden: graad 0 is geen schade, graad 5 is ernstige radiatieschade met de dood als gevolg. Graad 3 of meer staat voor ernstige radiatieschade. Er bestaan verschillende classificatie- en graderingsystemen voor

radiatieschade.^{605 606 607} Het meest in gebruik waren het Amerikaanse RTOG en het Europese EORTC systeem. Dit zijn zuivere radiotherapie systemen. Voor late schade is er in 1995 door de RTOG en EORTC een uitgebreid scoringssysteem ontworpen, de zogenaamde LENT-SOMA (Late effect normal tissue - subjective, objective, management and analysis) score.^{608 609 610 611 612} Een systeem dat rekening houdt met alle behandelingsmodaliteiten is het Amerikaanse CTC systeem (Common Toxicity Criteria). Het CTC is oorspronkelijk ontworpen voor acute bijwerkingen/schade, maar is inmiddels ook geschikt voor late schade. EORTC en RTOG criteria voor acute en late schade zijn in dit systeem verwerkt.⁶¹³ Heel recent is het systeem volledig bijgewerkt (CTEP CTC-AE = cancer therapy evaluation programme common toxicity criteria-adverse events) en een pdf-file kan direct van het internet worden gedownload.⁶¹⁴ Er zitten nog veel haken en ogen aan het juist registreren en rapporteren van radiatieschade.^{615 616 617 618} Larynxoedeem en chondroradionecrose van de larynx zijn de meest relevante complicaties na behandeling voor hypofarynx- en larynxcarcinomen. Het risico op osteoradionecrose van de mandibula speelt vooral een rol bij de behandeling van tumoren van de mondholte en oropharynx. Voor de preventie van acute radiatiemucositis en late xerostomie wordt verwezen naar het hoofdstuk mondzorg. De gevolgen van (chemo)radiotherapie voor spreken, slikken en voedingsstatus worden in de desbetreffende hoofdstukken besproken. Zie voor de preventie en behandeling van mucositis de richtlijn orale mucositis ([link richtlijn orale mucositis](#)).

Involed van fractionering en chemoradiotherapie

(oropharynxrichtlijn) Prognostische factoren voor complicaties na uitwendige radiotherapie zijn fractiegrootte > 2 Gy (bot, spier^{796 797}), totaal dosis (bot, spier^{774 778}), behandelduur (mucosa⁷⁹⁶), en volume (mandibula⁷⁹⁶).

Alternatieve fractionering, zoals geaccelereerde fractionering (AF) en hyperfractionering (HF) en chemoradiotherapie gaan gepaard met meer acute toxiciteit dan conventioneel gefractioneerde radiotherapie. Met name de frequentie, de ernst en de duur van acute radiatie mucositis nemen significant toe.^{541 619 620} Ernstige radiatiemucositis (tenminste graad 3) komt voor bij tenminste 50% en 65% van de patiënten behandeld met respectievelijk een alternatief fractioneringsschema en/of chemoradiotherapie. De totale bestralingsdosis, het dosistempo (interfractie-interval, 'overall treatment time', cumulatieve dag- en weekdosis) en in zekere mate het bestraalde volume zijn bepalend voor het risico op acute radiatieschade.⁵⁴⁶ Chemotherapie potentiëert het effect van bestraling op tumorcellen, maar ook op gezonde weefselcellen; radiatieschade van normale weefsels neemt toe. Nieuwe radiosensitizers, zoals de EGFR remmer Cetuximab, zouden meer selectief werken. In de gerandomiseerde trial van Bonner naar het effect van Cetuximab in combinatie met radiotherapie wordt een verbeterde tumorcontrole gezien, zonder toename van acute radiatieschade.⁶²¹

Het risico op late/permanente toxiciteit is eveneens afhankelijk van de totale bestralingsdosis, het bestraalde weefselvolume en wordt daarnaast sterk bepaald door de fractiegrootte. Ook het interfractie-interval bij AF en HF en het al dan niet toepassen van chemoradiotherapie zijn medebepalend voor het risico op late radiatieschade.^{550 619 620} In tegenstelling tot acute schade is late schade minder afhankelijk van de 'overall treatment time'. Het optimum voor de OTT zonder concessie te doen aan de totale radiotherapiedosis en zonder concomitant toegediende chemotherapie bedraagt 5 à 5.5 week.^{548 549 620 637} Hoe korter de 'overall treatment time' des te meer moet de totale radiotherapiedosis worden aangepast om late radiatieschade te vermijden. Hyperfractionering met een verlaagde fractiedosis verlaagt het risico op late radiatieschade tenzij het interfractie interval te kort is of de totale dosis te hoog.^{622 623 624}

In het algemeen laten noch de gerandomiseerde studies met betrekking tot alternatieve fractionering (AF en HF) noch de gerandomiseerde chemoradiotherapie trials een significante toename van late toxiciteit zien, maar dit is niet altijd even goed gedocumenteerd.^{547 570 571 575 625 626} (uit oropharynx) De enige prospectieve studie naar complicaties na uitwendige radiotherapie voor het oropharynxcarcinoom is de EORTC 22791 studie.⁷⁶³ Wanneer alle complicaties worden beschouwd, bedroeg het percentage actueel 50%, terwijl graad 2-3 necrose van de mucosa na vijf jaar slechts bij ± 7% werd gezien, gelijk voor hyperfractionering (2 dd 1.15 Gy) en conventionele fractionering (70 Gy/7 weken). In andere, minder gedetailleerde studies mbt het oropharynxcarcinoom wordt een percentage ernstige complicaties gezien variërend tussen 1 en 10%,^{735 736 740 745 766 778 770 774 795 798 800} en matig ernstige complicaties (binnen zes maanden genezen) tussen 5 en 10%.^{766 768 802} Grote niet gerandomiseerde patiëntenseries mbt meerdere tumorsites laten een graad 3-4 late toxiciteit van 12-14% zien voor zowel AF (concomitante boost techniek), HF en conventionele fractionering.^{628 640 641 642} Grote verschillen in gerapporteerde late toxiciteit zijn deels afhankelijk van gehanteerde definities, de vorm en uitgebreidheid van diagnostiek, de gerapporteerde bijwerkingen en kwaliteit en volledigheid van registratie van bijwerkingen.

Toename van late toxiciteit werd gezien in trials waarbij een te kort interfractie-interval en/of te hoge totale (week)dosis (te hoog dosistempo en/of te korte OTT) werd toegepast in de experimentele arm.^{629 630 631 632 633 634} Zo werd in de EORTC 22851⁶³⁵, waarbij gerandomiseerd werd tussen HF en conventionele fractionering, een significante toename gezien van late toxiciteit in de experimentele arm. De toegenomen late toxiciteit bestond uit ernstige fibrose (n=29 vs n=4), larynxoedeem en necrose van mucosa, waarvoor tracheostoma (13% vs 5%) en neuropathie en radiatiemyelitis. Late toxiciteit gepaard gaande met functieverlies werd ook significant vaker gezien; 14% vs 4%). Hyperfractionering in deze studie bestond uit drie fracties per dag met een interfractie-interval van slechts 4 uur en een OTT (overall treatment time) van 5 weken inclusief split. In de RTOG -trial 83-13, waar gekeken is naar het effect van hyperfractionering (2dd 1.2 Gy) in opklimmende doseringen, was er een significante toename van late toxiciteit bij een interfractie-interval van minder dan 4.5 uur; de 5 jaars graad 4 cumulatieve late toxiciteit bedroeg 8.6% bij een interfractie interval van minder dan 4.5 uur tegen 2% bij een interval van tenminste 4.5 uur (p=0.0036).⁵⁷²

In de RTOG trial 90-03^{573 636} werd een tijdelijke toename van late toxiciteit (met name xerostomie en toxiciteit van de farynx) gezien in de arm met geaccelereerde bestraling door middel van zogenaamde concomitant boost techniek. De OTT in deze arm bedroeg zes weken en het interfractie-interval tijdens de boostfase (laatste 12 dagen) zes uur; de cumulatieve weekdosis in de boostperiode was 16.5 Gy. De CAIR studie⁶³³ met 7 fracties per week liet bij een fractiegrootte van 2 Gy (weekdosis 14 Gy) een significante toename van graad 4 late toxiciteit zien, die verdween bij verlaging van de fractiedosis naar 1.8 Gy (weekdosis 12.6 Gy). De studie van Jackson is voortijdig gestopt in verband met persisterende acute toxiciteit ('consequential late effects') en meer graad 4 late toxiciteit in de experimentele arm. De experimentele arm bestond uit HF van twee fracties van 2 Gy per dag (dagdosis 4 Gy; weekdosis 20 Gy) met een interval van zes uur en een OTT van vijf weken.

Ook voor brachytherapie geldt dat totaal dosis en dosistempo gecorreleerd zijn met het risico op late toxiciteit. In series met brachytherapie worden in de uitgebreidste studie⁸⁰³ graad 4 complicaties in 0.2%, graad 3 complicaties (meer dan maanden nodig voor herstel) in 4%, graad 2 complicaties (herstel binnen zes maanden) in 9% en graad 1 complicaties in 20% gezien. Prognostische factoren waren volume, dosistempo (> 0.7 Gy/uur) en totaal dosis (> 80 Gy uitwendig + brachytherapie dosis). In andere studies worden ongeveer 20% ernstige complicaties met brachytherapie gevonden.

Ook chemoradiatie resulteert in meer late toxiciteit als de chemotherapie dosis niet wordt aangepast bij sterke verkorting van de 'overall treatment time' bij gelijkblijvende radiotherapiedosis.⁶³⁸ In de studie van Staar, waarbij de experimentele arm bestond uit geaccelereerde radiotherapie in combinatie met concurrent chemotherapie, werden significant meer slikproblemen gezien (51 vs 25%) en langdurige afhankelijkheid van sondevoeding bij 30%. Ook in de larynxpreservatietrial van Forastiere werden meer voedingsproblemen gezien in de concomitante chemoradiatie arm.⁶³⁹

Tenslotte is er bij de nieuwe bestralingstechnieken, zoals de simultane boost bij intensiteits gemoduleerde radiotherapie (SIB = 'simultaneous integrated boost' of SMART = 'simultaneous modulated accelerated radiation therapy'), een risico op meer acute en late toxiciteit.^{643 644} Bij deze technieken is het aantal fracties voor alle doelvolumina hetzelfde, maar varieert de fractiedosis. De winst bestaat uit een verkorting van de overall treatment time en hogere fractiedosis ter plaatse van de tumor, theoretisch resulterend in een betere locale controle. Een hogere fractiedosis ter plaatse van de tumor betekent impliciet een hogere mucosa-dosis. Het risico hiervan is een toename van acute en mogelijk late radiatieschade. Lauve onderzocht in een van de weinige fase I studies met betrekking tot radiotherapie de maximale haalbare fractiedosis bij de SIB techniek; dosis limiterende acute toxiciteit werd gedefinieerd als elke graad 4 acute toxiciteit of elke toxiciteit waarvoor dosisreductie en of onderbreking van bestraling met meer dan 5 dagen noodzakelijk was. Het hoogste dosisniveau van 73.8 Gy in 30 fracties van 2.46 Gy (cumulatieve weekdosis 12.3 Gy) was de dosislimiterende dosis.⁶⁴⁵ Aan de andere kant is IMRT net als 3D-conformatie radiotherapie (3D-CRT) een techniek met de potentie om beter de normale weefsels te sparen.^{557 646} Uit bovenstaande voorbeelden van ernstige acute en late toxiciteit lijkt behalve de OTT ook de cumulatieve weekdosis van invloed te zijn op het risico van radiatieschade; de maximale tolereerbare weekdosis ligt tussen de 12 en 12.5 Gy.

Larynxoedeem

Larynxoedeem kan zowel een acute als late bijwerking van radiotherapie zijn. Laat larynxoedeem is soms moeilijk te onderscheiden van tumorresidu of recidief. Hoe vaak een tracheotomie of zelfs een totale laryngectomie (TLE) vanwege ernstig larynxoedeem na (chemo)radiatie voorkomt kan niet goed uit de literatuurgegevens worden gehaald. Ichimura rapporteert een incidentie van 21% (n=14) van matig tot ernstig larynxoedeem (met name arythenoid) in een serie van 67 patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor een klein larynxcarcinoom.⁶⁴⁷ Chronisch matig ernstig larynxoedeem, zonder tekenen

van recidief kwam slechts bij 4 patiënten voor (6%). In een kleine studie van Dietz (n=68) werd bij 54% (n=37) van de patiënten behandeld met AF en concomitante chemotherapie laat larynxoedeem gezien; bij vijf patiënten (7%) was er sprake van progressief oedeem, waarvoor tracheotomie noodzakelijk was.⁵³⁵ Dietz stelt dat larynxoedeem de tweede meest frequent voorkomende bijwerking is (na xerostomie) van chemoradiatie. De frequentie van matig tot ernstig larynxoedeem ligt waarschijnlijk rond de 6-7%. Inmiddels is bekend dat de halfwaarde tijd T1/2 voor herstel van de larynx (met als eindpunt larynxoedeem) gemiddeld 4.9 uur bedraagt (3.2 tot 6.4 uur).⁽²⁴⁾ Het interfractione-interval dient tenminste 6 uur en bij voorkeur 8 uur te zijn om het risico op late radiatieschade te beperken.

Rudat laat een steile dosis-effect relatie zien voor het ontstaan van larynxoedeem bij patiënten behandeld met chemoradiatie waarbij radiotherapie bestond uit geaccelereerde fractionering volgens een zogenaamde concomitante boost techniek. Het risico op ontstaan van larynxoedeem kon niet volledig verklaard worden door de dosis in de larynx.⁵⁴³ Geaccelereerde fractionering en hyperfractionering met een te kort interfractione-interval hebben een verhoogd risico op larynxoedeem. In de grote DAHANCA trial naar het effect van geaccelereerde fractionering (6 fracties per week) werd geen significante toename van late toxiciteit gezien in de experimentele arm.⁶⁴⁸ En ook de grote chemoradiatietrials rapporteren geen toegenomen incidentie van larynxoedeem, voor zover dit apart is gescoord en geregistreerd.

Chondroradionecrose van het larynxskelet

Het risico op necrose van het kraakbeenskelet (chondroradionecrose) van de larynx neemt toe met de bestralingsdosis. Het is een zeldzame ernstige complicatie, die slechts in minder dan 1% voorkomt bij conventioneel gefractioneerde radiotherapie.^{528 649 650} Klinisch relevante chondroradionecrose komt zelden voor (3%). Het meest frequent betreft het chondroradionecrose van het arythenoid. Daarentegen wordt histopathologisch chondronecrose veel vaker gezien (25%). Ook in 24% van de laryngectomiepreparaten van patiënten met gevorderde tumorstadia die niet-radiotherapeutisch waren behandeld werd evidente chondronecrose gezien.⁶⁵¹

Geaccelereerde fractioneringsschema's leiden niet tot een significant verhoogd risico op het ontstaan van chondroradionecrose, mits het interfractione-interval tenminste zes uur is (bij voorkeur acht uur) en de overall treatment time, zonder aanpassing van de cumulatieve dosis, niet korter is dan vijf weken (bij een fractiegrootte van 1.8 tot 2 Gy).⁶⁴⁸ Ook de gerandomiseerde chemoradiatietrials rapporteren geen significant verhoogde incidentie van chondroradionecrose, maar dit is lang niet in alle trials goed gedocumenteerd. Zie ook vorige paragrafen. Budach laat een totaal van 5-6% osteo- en chondroradionecrose zien in zowel de experimentele arm als in de controle arm; in beide armen werd gebruik gemaakt van een geaccelereerd bestralingschema (HF) en in de experimentele arm werd dit gecombineerd met concomitante chemotherapie.⁶⁵² Deze 5-6% is wel hoger dan de gerapporteerde 1% in conventionele series, maar niet zo hoog als de 14% graad 3 en graad 4 late toxiciteit in de niet gerandomiseerde prospectieve patiëntenserie van Allal (n=296).⁶²⁸ Behandeling in de serie van Allal bestond uit geaccelereerde radiotherapie door middel van de zogenaamde concomitante boost techniek, al dan niet in combinatie met chemotherapie (33%). De gerapporteerde late toxiciteit bestond voornamelijk uit osteo- en chondroradionecrose. Deze (schijnbare) discrepantie kan verklaard worden door zowel betere rapportage van late toxiciteit in de laatste jaren als door ontbreken van meer gedetailleerde specificatie van late toxiciteit naar orgaan/weefsel in oudere studies.

De behandeling van laryngeale chondroradionecrose bestaat uit pijnstilling, antibiotica, corticosteroiden, zonodig een tijdelijk of permanent tracheostoma en bij uitzondering een totale of partiële laryngectomie. Kleine retrospectieve studies met 1-16 patiënten laten een gunstig effect zien (70-100% verbetering) van hyperbare zuurstof therapie bij ernstige chondroradionecrose al dan niet in combinatie met of voorafgegaan door een partiële laryngectomie.^{653 654 655 656 657} De meeste series rapporteren verbetering van pijn en sluiten van fistels en vaak kan het tracheostoma worden opgeheven. Gerandomiseerde studies over de waarde van hyperbare zuurstof therapie bij deze indicatie ontbreken.

Tabellen van toxiciteit van (chemo)radiatieschade (zie bijlage 16)

Conclusies:

(oropharynxrichtlijn) Vergelijking van de kans op complicaties bij diverse behandelmodaliteiten is moeilijk door het retrospectieve karakter van veel studies. Voor brachytherapie lijkt de kans op ernstige complicaties hoger dan met uitwendige radiotherapie, afhankelijk van het volume en het dosistempo. De complicaties zijn meestal van voorbijgaande aard. Bij chirurgie lijkt de kans op complicaties mogelijk verhoogd bij 'salvage' chirurgie en wanneer chirurgie wordt gecombineerd met postoperatieve radiotherapie.

Niveau 2: Chirurgie; B Colangelo⁸⁰⁸, de Boer⁸⁰⁵, Perez

Uitwendige radiotherapie; B Fein⁷⁴⁰, Horiot⁷⁶³, Withers⁷²⁹
Brachytherapie; B Mazeron⁷⁵⁴, Pernot⁷⁵⁵

(oropharynxrichtlijn) Gerandomiseerde studies over kwaliteit van leven na behandeling van het oropharynxcarcinoom bestaan niet.

Voor het tongbasiscarcinoom lijkt primaire radiotherapie een betere kwaliteit van leven op te leveren dan chirurgie.

Niveau 2: B Harrison⁷⁴⁸, Harrison⁷⁵⁰

Postoperatieve radiotherapie verlaagt mogelijk de kwaliteit van leven

Niveau 3: C Colangelo⁸⁰⁸

De tolerantiedosis voor radiatieschade is afhankelijk van de organisatiestructuur van het desbetreffende orgaan/weefsel, het gedefiniëerde eindpunt (acute of late schade en de ernst), radiotherapeutische parameters (cumulatieve dosis, fractiegrootte, interfractione-interval, OTT en bestraalde volume), combinatie met andere therapieën (chirurgie en chemotherapie) en patiëntfactoren (roken, hypertensie, diabetes).

Niveau 3: C Withers⁵³⁹, Hopewell⁵⁴⁰, Emami⁵⁴²

De klassieke indeling van radiatieschade in acute en late schade is een kunstmatige indeling, die geen recht doet aan radiobiologische, celbiologische en moleculaire basis van radiatieschade.

Niveau 4: D Stone⁵³⁶, Denham⁵³⁸

Het belang van zorgvuldig en gedetailleerd graderen en registreren van radiatieschade is lang onderschat geweest en in vele trials is radiatieschade onvolledig gerapporteerd.

Graderen, registreren en documenteren van vooral late radiatieschade is essentieel voor het ontwikkelen van effectieve behandelprotocollen met de grootste therapeutische breedte.

Radiatieschade wordt bij voorkeur volgens een standaard graderingssysteem gescoord.

Niveau 4: D Trotti⁶¹⁵, Bentzen^{616 617}

Acute toxiciteit, zoals radiatiemucositis, neemt significant toe bij toepassing van alternatieve fractioneringsschema's (geaccelereerde fractionering en hyperfractionering) en chemoradiatie.

Niveau 1: A1 Stutschke⁵⁴⁷, Pignon^{570 571}

B Ang⁵⁷⁵

Er is geen significante toename van late toxiciteit bij alternatieve fractionering en chemoradiatie, MITS:

- het interfractione-interval bij geaccelereerde bestraling tenminste zes uur bedraagt;
- de 'overall treatment time' (OTT) bij geaccelereerde bestraling (zonder chemotherapie) niet korter is dan 5 à 5.5 week; verdere verkorting van de OTT kan alleen bij reductie van de cumulatieve dosis;
- de cumulatieve weekdosis de 12 à 12.5 Gy niet overschrijdt;
- de chemotherapiedosering en/of frequentie wordt aangepast bij combinatie met geaccelereerde fractionering; of aanpassing van het radiotherapie fractioneringsschema.

Niveau 1: A2 Bentzen⁵⁵⁰, Fu⁵⁷², Jackson⁶³¹, Bourhis^{629 630}, Staar⁶³⁸, Budach⁶⁵²

B Bentzen⁵⁴⁸

C Kaanders⁶¹⁹, MacKenzie⁶³⁷, Lauve⁶⁴⁵

Late radiatieschade heeft een nadelige invloed op kwaliteit van leven. Met name in geval van ernstige xerostomie en ernstige dysfagie is een significante afname van kwaliteit van leven aangetoond. Behoud van een goede kwaliteit van de stem daarentegen heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 2: B Jabbari⁵⁵⁷, Allal⁵⁶¹, Fung^{563 564}, Finizia⁵⁶⁵

C Ackerstaff⁵⁵⁶, Nguyen⁵⁵⁸

Ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voorlichting en communicatie

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 audiocassettes met informatie en 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.

Omdat niet alle informatie volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden, dient te worden gecontroleerd of de patiënt de informatie daadwerkelijk heeft gekregen en ook heeft begrepen.

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.

Literatuurbespreking:

Patiëntenvoorlichting betreft niet alleen het geven van informatie aan de patiënt, maar heeft ook betrekking op het beïnvloeden van emoties en houdingen en op veranderen van gedrag. Daarom zijn patiëntenvoorlichting en psychosociale ondersteuning nauw met elkaar verweven.⁸¹³

Patiënten die worden behandeld vanwege hoofdhalsskanker ervaren veel psychosociale problemen. Naast vrees voor het hebben en het mogelijk terugkeren van kanker en onzekerheid over het overleven, moeten zij een vaak ingrijpende en mutilerende behandeling ondergaan, die problemen met spreken, eten en het uiterlijk met zich mee kunnen brengen.

Goede ondersteuning blijkt nodig te zijn om hen te helpen zowel psychosociale als lichamelijke problemen te hanteren.^{814 815 816} Naast ondersteuning door de familie en sociale ondersteuning, blijkt ook kwalitatief

goede informatie door de specialist bepalend te zijn voor het rehabilitatieresultaat op langere termijn.⁸¹⁴

Ofschoon patiënten onderling verschillen, blijkt dat de behoefte aan informatie over het algemeen groot, zowel vóór de behandeling, gedurende de behandeling, als in de periode na de

behandeling.^{817 818 819 820} Een grote meerderheid wil veel informatie over hun ziekte.^{821 822} Meer dan 90% wil geïnformeerd worden over de aard van de ziekte, de kans op genezing en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling.⁸²³ Patiënten verwachten eerlijke informatie, dus niet alleen positieve, maar ook negatieve informatie.⁸²⁴

De belangrijkste informatiebron voor patiënten is de specialist.⁸²⁵ Medisch specialisten geven vaak uitgebreid biomedische informatie over diagnostische uitkomsten en behandeling.⁸²⁶ Dit sluit slechts gedeeltelijk aan bij de behoeften van de patiënt. Voor veel patiënten is informatie over prognose, levensvooruitzichten en de gevolgen voor het dagelijks leven op korte en lange termijn belangrijker.^{827 828} Adequate voorlichting heeft niet alleen betrekking op medische aspecten, maar ook op psychosociale aspecten.

Kwalitatief goede informatie door de specialist blijkt van invloed te zijn op het rehabilitatieresultaat op langere termijn.⁸¹⁴ Een communicatiestijl waarbij de arts niet alleen informeert naar lichamelijke klachten, maar ook naar emotionele aspecten, gaat samen met een hogere patiëntentevredenheid en een betere gezondheid.⁸²⁹ Slechte communicatie met hulpverleners kan bij patiënten en hun naaste(n) veel extra stress veroorzaken.⁸³⁰ Bovendien kan gebrekkige communicatie leiden tot een situatie waarin de arts niet

goed is geïnformeerd over de aard en de omvang van de problemen van de patiënt. De behoefte aan informatie verschilt per fase van het ziekte- en behandelingsproces.

De mededeling van de diagnose kanker leidt bij patiënten tot meer of minder heftige emotionele reacties. Tijdens een slechtnieuwsgesprek is daarom aandacht voor de emotionele verwerking van belang, waarbij empathie voor de patiënt en het exploreren van zijn of haar gevoelens en verwachtingen belangrijke vormen van steun zijn.^{821 831} Door de emoties beklijft veel van de gegeven informatie niet bij de patiënt. Daarom is het belangrijk om in latere contacten te verkennen wat patiënt wel of niet begrepen heeft, en de informatie zonodig te herhalen. De meeste patiënten staan tijdens het slechtnieuwsgesprek niet open voor informatie over de behandeling.⁸³² Bespreking over behandelopties kan dan ook beter op een ander moment gepland worden.

Onderzoek naar voorlichting tijdens de behandeling laat zien dat informatie over de gang van zaken tijdens de behandeling en de gevolgen van de behandeling belangrijk is. Uitgebreide voorlichting over de gang van zaken en de te verwachten bijwerkingen bij radiotherapie blijken belangrijk voor therapietrouw en acceptatie.⁸³³ Adequate voorlichting voorafgaand aan de operatie draagt bij tot een duidelijk beeld van wat men van een ingreep kan verwachten en vermindert angstgevoelens.⁸³⁴ Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot vóór de operatie, in het bijzonder bij grote chirurgische ingrepen, kan de angst doen verminderen.⁸³⁵

Naast ziekte- en behandelingsgerelateerde factoren, zijn ook andere factoren van invloed op de behoefte aan informatie, zoals mate van aanwezige psychosociale problematiek, opleidingsniveau, culturele achtergrond, persoonlijkheid en persoonlijke voorkeur.^{822 836} De behoefte aan voorlichting en informatie verschilt dus erg per patiënt. Hulpverleners moeten trachten de problemen van patiënten en de wijze waarop zij met hun problemen omgaan ('coping') in te schatten om daar met hun voorlichting zo goed mogelijk op te kunnen aansluiten.⁸³⁷ Patiëntenvoorlichting is vooral dan effectief, wanneer het aansluit bij de behoeften, de belevingen en de verwerkingsstrategieën van de patiënt.

Er worden hoge eisen gesteld aan de kwaliteit van de communicatie tussen kankerpatiënten en hun hulpverleners. De mondelinge voorlichting van de medisch specialist is over het algemeen de belangrijkste informatiebron. De kwaliteit van de voorlichting kan bevorderd worden door het gebruik van andere vormen van communicatie. Schriftelijke informatie is een noodzakelijke en effectieve aanvulling op mondelinge voorlichting en is ook van essentieel belang voor de patiënt.⁸³⁸

Ook het gebruik van audiocassettes kan bijdragen aan de kwaliteit van de voorlichting. Aangetoond is dat het thuis afluisteren van een audiotape van het eigen slechtnieuwsgesprek bijdraagt aan een beter begrip van de informatie en gevoelens van spanning en angst reduceert.^{821 839} Ook zijn er aanwijzingen dat audiocassettes met informatie over zelfzorg voor veel voorkomende neveneffecten van chemotherapie leiden tot een verbetering van de zelfzorg en een afname van lichamelijke symptomen en gevoelens van angst.^{840 841} Recente studies laten veelbelovende uitkomsten zien over het gebruik van ict-technologie in de voorlichting en begeleiding van patiënten met kanker in het hoofdhalssgebied.^{842 843}

Andere professionals kunnen ook een belangrijke rol vervullen in de voorlichting. In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling aan de (oncologie)verpleegkundige overgelaten. Onderzoek laat zien dat voorlichting door verpleegkundigen bijdraagt aan meer kennis, betere zelfzorg en een reductie van gevoelens van angst en depressie en van symptomen samenhangend met chemotherapie of radiotherapie.^{844 845 846} Daarnaast vinden patiënten het relatief gemakkelijk om met een verpleegkundige hun psychosociale problemen te bespreken.⁸⁴⁷ Patiënten met kanker in het hoofdhalssgebied krijgen tijdens hun behandeling ook regelmatig te maken met andere professionals, zoals een fysiotherapeut, logopedist, diëtist, en ook deze professionals hebben een belangrijke taak in de voorlichting.

Het bespreekbaar maken van psychosociale problemen is geen gemakkelijke opgave. Artsen blijken in veel gevallen verhoogde niveaus van psychosociale spanningen onvoldoende te onderkennen.^{848 849} Patiënten voelen zich vaak beschroomd om hun zorgen tegen hun specialist te uiten en wachten af tot de arts hen daartoe uitnodigt, terwijl de meeste artsen het aankaarten van psychosociale klachten als verantwoordelijkheid van de patiënt beschouwen.⁸⁴⁷ Systematische screening met behulp van een gevalideerde vragenlijst zou in de praktijk behulpzaam kunnen zijn om artsen opmerkzaam te maken op het eventueel aanwezig zijn van psychologische problemen.⁸⁵⁰ Standaard gebruik van een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven-vragenlijst blijkt de poliklinische communicatie tussen arts en patiënt te kunnen verbeteren en zodanig te structureren dat relevante onderwerpen vaker worden besproken.^{851 852}

Het betrekken van de naasten bij de voorlichting is zinvol, omdat vaak blijkt dat de voorlichting die bij 'slecht-nieuwsgesprekken' wordt gegeven, niet volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden. Partners hebben zelfs meer behoefte aan informatie dan patiënten, vooral aan psychosociale informatie.⁸¹³ Ook kunnen de naasten zich een beter beeld vormen van wat de patiënt bij de behandeling te wachten staat, als zij dit uit de eerste hand hebben gehoord. Dit leidt vaak tot meer begrip en tot betere

ondersteuning.^{813 853}

Conclusies:

Aandacht voor psychosociale aspecten, naast aandacht voor medische aspecten in de patiëntenvoorlichting, gaat samen met een grotere patiëntentevredenheid, minder gevoelens van angst en spanning, betere therapietrouw en een hogere kwaliteit van leven.

Niveau 2 : B De Boer⁸¹⁴, Detmar⁸²⁷, Lee⁸²⁸, Stewart⁸²⁹, Fallowfield⁸³⁰, Fieler⁸³³, Glavessevich⁸³⁴
Gestructureerde schriftelijke informatie, als aanvulling op mondelinge informatie, bevordert het begrip van de patiënt en heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C Van Wersch⁸³⁸, Pruyn⁸⁵²
Het gebruik van audiotapes in de patiëntenvoorlichting bevordert het begrip van de patiënt en heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 2: B Ellis⁸²¹, Ong⁸³⁹
Patiëntenvoorlichting door verpleegkundigen is effectief in het bevorderen van zelfzorg en het verminderen van lichamelijke symptomen en gevoelens van angst en spanning.

Niveau 3: C Badger⁸⁴⁴, Benor⁸⁴⁵, Rawl⁸⁴⁶
Het gebruik van een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven- vragenlijst blijkt de poliklinische communicatie tussen arts en patiënt te kunnen verbeteren en zodanig te structureren dat relevante onderwerpen vaker worden besproken.

Niveau 2 : B Detmar⁸⁵¹

Overwegingen:

Zorg houdt onder meer psychosociale ondersteuning en voorlichting in. Deze zorg moet worden verleend als integraal onderdeel van de behandeling en moet net zo vanzelfsprekend zijn als de medische behandeling (Pruyn, 1995).⁸⁵² Het recht op informatie gaat twee partijen aan. De Wet op Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft aan dat de informatie ook aan de patiënt moet worden gegeven en dus wordt een actieve opstelling van de hulpverlener verwacht. In dat kader past het om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen (Kee, 1997).

Om te voorkomen dat voorlichtingsmateriaal niet optimaal wordt benut, moet de procedure van het geven van voorlichting een vaste plaats krijgen in de organisatie en/of de praktijkvoering.^{813 854}

Behalve met artsen en verpleegkundigen krijgen patiënten tijdens de behandeling ook te maken met verschillende andere zorgverleners. Ook deze professionals hebben een taak in de voorlichting en de begeleiding.

Slikrevalidatie en stemrevalidatie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- De logopedist deel dient uit te maken van het begeleidings- of revalidatieteam van patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied.
- 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.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied kunnen afhankelijk van de lokalisatie en het stadium van de primaire tumor en de uiteindelijke behandeling problemen met slikken en spreken ervaren.

Studies tonen aan dat door behandeling met radiotherapie of chemoradiatie anatomische veranderingen en bewegingsbeperkingen ontstaan waardoor het slikmechanisme verstoord raakt en er gemakkelijk aspiratie

optreedt. Door vermindering van de sensibiliteit in de farynx, larynx en trachea betreft dit soms zogenaamde stille aspiratie waarbij een adequate hoestreactie sterk vertraagd is of zelfs uitblijft. Hierdoor bestaat een verhoogd risico op aspiratie pneumonie.^{861 862} Daarnaast treedt door de therapie geïnduceerde xerostomie een vertraging in de transporttijd van de bolus op, beperkingen in voedingsconsistenties, smaakverlies, verandering van de perceptie van het slikken en veelal vermindering van het plezier in eten waardoor de patiënt inboet op de kwaliteit van leven.^{863 864 865 866 867 868 869 870 871} In het spreken valt op dat de stemkwaliteit na (chemo)radiatie sterk gestoord kan zijn.^{872 873 874} Chirurgische behandeling van kanker in het hoofd-halsgebied bestaat indien mogelijk uit orgaansparende ingrepen. De omvang van de resectie, de reconstructietechniek en de eventuele postoperatieve radiotherapie bepalen de ernst van de functiebeperking ten aanzien van het slikken en het spreken.^{862 865 871 872 875 876 877}

Onderzoek van de slikfunctie

De meest gebruikte onderzoeksmethode om de slikfunctie in kaart te brengen is de FEES (Flexibel Endoscopic Evaluation of Swallowing). Dit onderzoek kan worden aangevuld met de 'videofluoroscopy' (slikvideo) dat in de meeste gevallen gezamenlijk door de radioloog en de begeleidend logopedist wordt uitgevoerd. Daarnaast bestaat de mogelijkheid van manometrisch onderzoek van de farynx en de oesofagus. Met behulp van diverse parameters voor transitietijden zoals de orale transporttijd, de faryngeale transporttijd, de duur van luchtweg afsluiting en de duur van de bovenste slokdarmsfincter opening kan de slikactie aan de hand van de slikvideo geëvalueerd worden.

De OPSE (oropharyngeal swallow efficiency) is een globale maat voor de snelheid en de veiligheid van de slikactie. Om inzicht te krijgen in het effect van een slikprobleem op de kwaliteit van leven van de patiënt wordt op dit moment in Nederland de SWAL-QOL gevalideerd. Ook de EORTC H&N 35 Quality of life questionnaire besteedt enkele items aan slikproblemen.^{878 879}

Klinisch onderzoek van de slikfunctie begint veelal met een functioneel slikonderzoek door de logopedist waarbij orale anatomie, sensibiliteit en motoriek van de betrokken musculatuur wordt onderzocht. Op basis van dit onderzoek, de specifieke klacht, de gevolgen van de ondergane behandeling en de observatie van het slikgedrag worden therapeutische strategieën bepaald. Met behulp van eerder genoemde onderzoeksmethoden kan de oorzaak van eventuele aspiratie verder in kaart worden gebracht om nader te bepalen en te effectueren of het slikgedrag met behulp van de gekozen therapiestrategieën positief kan worden beïnvloed.

Gevolgen van radiotherapie en chemoradiatie voor de slikfunctie

Onderzoek toont aan dat (chemo)radiatie kan leiden tot xerostomie, oedeem en vaak in een later stadium fibrose en atrofie van het slijmvlies.⁸⁸⁰ Hierdoor wordt het contact van de tongbasis met de farynxachterwand minder sterk en vermindert ook de kracht van de contractie van de farynxconstrictoren. Dit leidt tot vermindering van de propulsiekracht, waardoor ook de kanteling van de epiglottis vermindert, de larynx dus niet goed wordt afgesloten, en de opening van de crico-pharyngeus beperkt blijft. Hierdoor treedt gemakkelijk aspiratie op zowel voor, tijdens, als na de slikactie.^{861 865 870} Ook kan de slikreflex vertraagd zijn waardoor er een verstoring van de coördinatie in de voortstuwing van de bolus optreedt, waardoor aspiratie voor de slikactie kan optreden. Door het ontstaan van stase van residu in de sinus piriformis en de vallecula kan gemakkelijk aspiratie optreden na de slikactie.^{862 869}

Opvallend is de zogenaamde stille aspiratie, waarbij geen hoestreactie optreedt of waarbij de hoestreactie sterk vertraagd optreedt en niet effectief is in het verwijderen van het geaspireerde voedsel. Aspiratie pneumonie lijkt een complicatie van (chemo)radiatie van het hoofd-halsgebied. Verder onderzoek zou moeten uitwijzen of protocollaire sliktraining het risico op aspiratie pneumonie kan verminderen.⁸⁶¹

Slikrevalidatie

Slikrevalidatie kan worden gestart zodra de patiënt problemen ervaart in het veilig en efficiënt verwerken van oraal voedsel. Afhankelijk van het probleem kan de logopedische behandeling van slikstoornissen bestaan uit drie componenten:

- Compensatiestrategieën:
 - Houdingsaanpassingen;
 - Voedingsconsistentie veranderingen;
 - Stimulatie van sensorische input (koude, zuur).
- Slikstrategieën:
 - Krachtige slik; waarbij het contact tussen de tongbasis en de farynxwand en de faryngeale pers wordt geïntensiveerd;
 - Supraglottische slik; waarbij de glottis bewust wordt gesloten door adductie van de stemplooiën;

- Super-supraglottische slik; waarbij de glottis en de larynxingang wordt gesloten met een lichte persbeweging;
- Mendelsohn manoeuvre; waarbij tijdens de faryngeale fase de larynx bewust enkele seconden in geheven positie wordt gehouden waardoor de bovenste slokdarmsfincter langer geopend blijft.
- Causale therapie:
 - Spierkracht en bewegingsbereik verhogende oefeningen voor diverse spiergroepen in het orale en orofaryngeale gebied;
 - Aansturing en instructie tijdens het eten en drinken.

Logopedische begeleiding van slikproblemen tijdens en na (chemo)radiatie.

Indien tijdens of na bestraling de patiënt slikproblemen aangeeft die gebaseerd zijn op moeilijkheden in het oraal en/of faryngeaal bolustransport of apiratie zal de logopedist in een zo vroeg mogelijk stadium worden ingeschakeld. Vaak zal tijdens de bestralingsfase de patiënt (gedeeltelijk) overstappen op sondevoeding via de PEG-catheter of een neus-maagsonde. Ook langere tijd na de bestraling kan de patiënt slikproblemen ervaren als gevolg van sensibiliteitsvermindering, verminderde contractie van de farynxwand en verminderde larynxheffing met risico op aspiratie en boluspassage problemen.

De logopedist zal een functioneel slikonderzoek doen en veelal een eet- en drink observatie. Op basis van de ondergane behandeling, de klacht en de bevindingen uit het slikonderzoek zullen ook mogelijke slikstrategieën worden uitgetoetst. Uit onderzoek blijkt dat door toepassing van de super-supraglottische slikstrategie de luchtwegingang beter wordt afgesloten en er een betere hyolaryngeale heffing ontstaat waardoor aspiratie sterk gereduceerd wordt.⁸⁸¹ Ook blijkt dat de druk en de duur van het farynxachterwand-tongbasis contact verhoogd wordt door toepassing van slikstrategieën.⁸⁸²

Er kunnen sensomotorische oefeningen en resistentie oefeningen voor het orale, faryngeale en laryngeale gebied worden gedaan met het oog op functieherstel.⁸⁸³ Onderzoek heeft aangetoond dat dit soort spierversterkende oefeningen effectief kunnen zijn bij het herstellen van de orale intake bij patiënten met een verminderde opening van de bovenste slokdarmsfincter.^{882 884}

De logopedische bevindingen kunnen worden aangevuld met een FEES-onderzoek door de KNO-arts. Tijdens een slikvideo kunnen ook de voorgestelde slikstrategieën worden geëffectueerd. De logopedist adviseert, op basis van de slikmogelijkheden van de patiënt, in overleg met de betrokken diëtist, welke aanpassingen in de voedselconsistenties gemaakt kunnen worden om zo eventueel tot een verantwoorde afbouw van sondevoeding te komen.

Indien orale intake niet veilig kan worden gerevalideerd met logopedische technieken zal de patiënt sondevoeding-afhankelijk blijven. Er zal in deze gevallen tot een blijvende PEG-plaatsing worden besloten. Mogelijk kunnen heelkundige ingrepen als botulinetoxine-injectie in de bovenste slokdarm sfincter en/of larynxsupinatie worden overwogen.

Het verdient aanbeveling om bij aangegeven slikklachten tijdens of na bestraling nader te bepalen of er sprake is van boluspassageproblematiek en/of aspiratie, zodat adviezen, compensatiestrategieën en revalidatietechnieken kunnen worden aangeboden.

In de follow-up controles dient de arts attent te blijven op gewichtsverlies en/of intake-problematiek daar juist de lange-termijn effecten als fibrose kunnen leiden tot stoornissen in het slikmechanisme.

Onderzoek van de stemfunctie

Voor het logopedisch beoordelen en evalueren van de stem zijn diverse (gestandaardiseerde) multidimensionele protocollen beschikbaar.⁸⁸⁵ Diverse aspecten van de stemkwaliteit, het stemgedrag en de stemproductiemogelijkheden kunnen aan de hand van een perceptuele analyse in kaart worden gebracht. Daarnaast kan er met behulp van computersoftware een fonetogram worden gemaakt en kunnen met verschillende programma's akoestische analyses van het spraaksignaal worden gemaakt. De Voice Handicap Index (VHI) een gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijst geeft inzicht in de ernst van de stemklacht in de dagelijkse beleving van de patiënt.

Videolaryngostroboscopisch onderzoek door de KNO-arts geeft informatie over het golf- en trillingspatroon van de stemplooien tijdens fonatie in diverse registers, de mate van glottissluiting, de conditie van het slijmvlies, e.d.

Gevolgen van radiotherapie en chemoradiatie voor de stemfunctie

Stroboscopisch onderzoek van de stemfunctie na radiatie van de larynx toont bij de meerderheid van de patiënten een verslechtering van de slijmvliesgolf, de glottissluiting en de symmetrie in het golf- en trillingspatroon, vaak in combinatie met een verhoogde supraglottische constrictie.^{873 886} De lubricatie van de stemplooien is sterk verminderd ten gevolge van hyposalivatie waardoor taai slijm zich makkelijk ophoopt op de stemplooien. De aanwezigheid van xerostomie lijkt sterk te correleren met hogere scores op de VHI.⁸⁸⁷ Perceptuele beoordeling van het stemgeluid vertoont verhoogde R(roughness)-scores en

B(breathiness)-scores en akoestische analyse van het stemgeluid toont met name verlaging van de spreektoonhoogte voor vrouwen, waarschijnlijk ten gevolge van oedeem, en afwijkingen in een aantal ruismaten uit de MDVP (multidimensional voice program) van Kay elemetrics, waarschijnlijk ten gevolge van stijfheid en fibrose van de stempllooien.⁸⁷²

Veel gehoorde stemklachten zijn heesheid, stemvermoeidheid, moeite met luid spreken en roepen en niet meer kunnen zingen. De logopedist kan de patiënt adviseren en begeleiden in het stemgebruik tijdens en na (chemo)radiotherapie.⁸⁷⁴

Stemrevalidatie

In het geval van larynxsparring en/of functiesparing kan de patiënt na behandeling stemklachten ervaren. De logopedist kan in de therapie aspecten van het stemgedrag behandelen en zo spierspanning op het niveau van de activator (lichaam en adem), de generator (glottis) en de resonator/articulator(supraglottis en aanzetstuk) reguleren en optimaliseren. Ook kan de logopedist ondersteuning en advies geven in de functionele communicatie.

Logopedische begeleiding van stemproblemen na (chemo)radiotherapie

Een stemprobleem is multifactorieel en verdient een multidimensionale benadering waarin aandacht voor de organische, functionele en psycho-emotionele kant van het probleem.

De logopedist zal in de regel een therapieprogramma aanbieden waarin alle functionele aspecten van het stemproductieproces worden geoptimaliseerd. Er zal in beginsel gestreefd worden naar een economische basisfonatie die opgebouwd wordt vanuit eunomie in de lichaamshouding, middenriksademing, fonatie in het volregister en een adequate klankvorming in het aanzetstuk. Onderzoek toont aan dat logopedische therapie effectief blijkt voor patiënten met een bestraald T1 glottisch larynxcarcinoom, zichtbaar in betere VHI-scores, verbetering van perceptuele en akoestische stemkwaliteit.^{886 888}

Indien het eventueel aanwezige psycho-emotionele aspect de overhand heeft in het stemprobleem zal de logopedist het nodige ondernemen om de patiënt te verwijzen naar een adequate discipline als een maatschappelijk werker of een psycholoog.

Hypofarynx

Functie- of orgaansparende chirurgie, waarbij het vermogen tot stemgeven en slikken behouden blijft verbetert de levenskwaliteit van de patiënt met een hypofarynxcarcinoom maar leidt vaker tot ernstige slikproblemen in de faryngeale fase.^{889 890}

Chirurgie van T3- en T4-tumoren betekent veelal een laryngofaryngectomie eventueel nog verder uitgebreid tot een laryngofaryngo-oesophagectomie met reconstructie, meestal gevolgd door radiotherapie. Het blijkt dat de slikfunctie voor een groot deel van de patiënten behouden kan worden, waarbij diverse aspecten van de reconstructietechniek mede bepalend zijn voor het uiteindelijk functieresultaat.^{876 877 891 892}

Indien er een vibrerend segment in de oesofagus of het interponaat aanwezig is kan dit met behulp van een stemprothese of met behulp van de injectietechniek als neoglottis worden aangewend om zo het alternatieve stemgeluid te revalideren. In het geval van jejunuminterpositie blijkt de stemkwaliteit zich te kenmerken door een lagere toonhoogte en een zachtere luidheid vergeleken met tracheo-oesofageale spraak na TLE.^{875 891 893 894 895}

Als er geen goede trilling is op te wekken kan met behulp van een electrolarynx de spraak worden gerevalideerd.

Neoglottis

Na een totale laryngectomie is een adequate stemrevalidatie noodzakelijk. Voor het ontwikkelen van goede slokdarmspraak door middel van een stemprothese en/of de traditionele injectiemethode is een effectieve trillingsbron (neoglottis) nodig. De neoglottis kan door middel van radiologisch onderzoek en elektromyografie worden gelokaliseerd in het faryngo-oesofageale (FO) segment.^{1189 1190 1191 1192 1193} De functionele aspecten van de neoglottis kunnen ook nader worden bestudeerd met videostroboscopisch onderzoek en 'high speed digital imaging'.^{1194 1195} Bij de functie van de neoglottis zijn de bovenste slokdarmsfincter/m. cricopharyngeus en de m. constrictor pharyngis inferior en media betrokken, alsmede de mucosale bekleding van het FO-segment.^{1189 1196 1197 1198} Een optimale functie/configuratie van het FO-segment is niet alleen van belang voor een goede stemrevalidatie, maar ook voor een goede slikfunctie na een totale laryngectomie.

Na een totale laryngectomie wordt de farynx separaat gesloten, en wordt een permanent tracheostoma aangelegd. Hiermee ontstaat een definitieve scheiding van de adem- en voedselweg. Voor het sluiten van de farynx is een goede chirurgische techniek vereist, waarbij zowel de diameter van het lumen als de toniciteit van het FO-segment van belang is. Postoperatieve complicaties in het wondgebied (flegmoneuze ontsteking, abcesvorming, faryngocutane fistel) kunnen zowel de diameter als de toniciteit negatief

beïnvloeden door het verhoogde risico op stenosevorming.^{1193 1199} Traditioneel wordt gepleit voor het sluiten van de farynx in drie lagen, waarbij approximatie van de farynxconstrictoren aan de tongbasis en in de mediaanlijn plaatsvindt. Dit zou de kans op postoperatieve infectie en fistelvorming beperken. Primaire sluiting van de farynx vindt normaliter spanningsloos plaats in T- of Y-vorm. Bij onvoldoende residu van farynxmucosa dienen aanvullende reconstructies te worden overwogen vanwege een verhoogde kans op stenosevorming.

Tijdens de revalidatieperiode kan een belangrijk percentage van de patiënten problemen ondervinden met het aanleren van een goede slokdarmspraak. Dit geldt zowel voor de traditionele injectie-slokdarmspraak als de slokdarmspraak via een stemprothese, waarbij de oorzaak veelal is gelegen in een verhoogde toniciteit of spasme van de musculatuur in het FO-segment.^{1193 1200} In de literatuur wordt daarom gepleit voor het uitvoeren van aanvullende chirurgische procedures om deze problemen te voorkomen.^{1189 1199 1201 1202 1203 1204 1205} Deze maatregelen zouden ook een positieve uitwerking hebben op het slikproces.¹²⁰²

De volgende technieken/vormen van aanpak worden beschreven:

- Sluiten van de farynx in drie lagen met aanvullend preventie van hypertoniciteit c.q. spasme door een eenzijdige complete myotomie van de m. cricopharyngeus en m. constrictor pharyngis inferior,¹¹⁹⁹ een beperkte myotomie van uitsluitend de m. Cricopharyngeus¹²⁰³ of een eenzijdige neurectomie van de plexus pharyngeus.¹²⁰⁴
- Sluiten van de farynx in twee lagen, dus zonder approximatie van de faryngeale constrictoren (de zg. 'non-muscle closure').¹²⁰⁶
- Sluiten van de farynx in drie lagen zonder aanvullende preventieve maatregelen. De nadruk wordt dan gelegd op een goede logopedische techniek en willekeurige coördinatie in het FO-segment. Indien er dan toch sprake blijkt te zijn van een hypertonie of spasme, kan secundair een chirurgische myotomie of een chemische neurectomie met botulinetoxine onder neurofysiologische bewaking worden uitgevoerd.^{1207 1208 1209} Vooral deze laatste methode is veelbelovend vanwege het ontbreken van chirurgische complicaties (fistelvorming).

Bij de keuze voor een aanvullende complete myotomie of neurectomie moeten naast de persoonlijke voorkeur ook de specifieke consequenties voor de vascularisatie en de innervatie van het FO-segment worden meegewogen.¹²⁰⁴ In de praktijk blijken beide methoden goed toepasbaar. De methoden hebben een vrijwel gelijkwaardig preventief effect op het optreden van spasme c.q. hypertoniciteit. De neurectomie biedt over het algemeen een relatief hogere rest-tonus, hetgeen ten goede zou komen aan de stemkwaliteit.¹²¹⁰ De beperkte myotomie van de M. cricopharyngeus echter lijkt op dit moment de beste keuze.¹²⁰³

Logopedische begeleiding na chirurgie

Wanneer op grond van de lokalisatie en de afmeting van de tumor en/of de gekozen medische behandeling, slik- en/of stemproblemen worden verwacht wordt de logopedist ingeschakeld om de patiënt en diens omgeving voor te lichten over de functionele gevolgen en mogelijke revalidatievormen. Bij voorkeur reeds voorafgaand aan de medische behandeling.⁸⁹⁶ De logopedist kan aan de hand van plaatmateriaal, 3D-materiaal en eventuele hulpmiddelen (electrolarynx, stemprothese e.d.) de patiënt voorlichten en voorbereiden op de komende ingrijpende behandeling. Tijdens dit contact kan de logopedist een observatie en inschatting maken van de stem-, spraak en slikfunctie voorafgaand aan de behandeling.⁸⁷¹

Revalidatie geschiedt op geleide van het effect en bestaat uit dagelijkse behandeling tijdens de klinische periode en wekelijkse poliklinische behandeling na ontslag. Bij onvoldoende verbetering van het slikken kan een slikvideo of een video-endoscopie worden uitgevoerd om, gericht op de gevonden afwijking, de slikproblemen zo snel mogelijk te behandelen en daarmee het herstel te bespoedigen.^{1020 1036 1037 1042} Wordt aspiratie gezien, dan kan dit vaak worden opgelost door het aanpassen van de houding van het hoofd (hoofd gedraaid of hangend naar links of rechts, kin naar boven of beneden) of van het lichaam (liggend op de linker of rechterzij), eventueel gecombineerd met de super-supraglottische slikbeweging, die bij veel patiënten effectief blijkt bij het voorkómen van aspiratie.^{1020 1041 1042 1043 1044} Data die een indicatie geven voor het optimale tijdstip voor het starten van slik- en spraakrevalidatie zijn niet beschikbaar. Wel is gebleken dat patiënten die gedurende de eerste drie maanden logopedisch worden behandeld, betere resultaten bereiken.¹⁰³⁰

Het vroeg postoperatief starten met oefeningen die zijn gericht op vergroting van de bewegingsmogelijkheden van de lippen, tong, kaak en larynx, mogelijk door het voorkomen van fibrose, lijken een positief effect te hebben op het slikken en de spraakverstaanbaarheid.¹⁰³⁵ Vanuit de landelijke paramedische werkgroep voor hoofd-halstumoren zijn klinische protocollen opgesteld voor de start van de logopedische stemrevalidatie na een totale larynxextirpatie. In het geval van

uitgebreide chirurgie als een laryngo-faryngo-oesofagectomie met reconstructie zal in de regel de behandelend arts per patiënt bepalen wanneer gestart kan worden met de revalidatie van het spreken. Veelal wordt gestart vanuit de klinische setting. Indien er voldoende deskundigheid aanwezig is in de periferie kan de patiënt worden overgedragen aan een collega-logopedist voor de vervolgbehandeling. De klinisch logopedist zal daar overwegend een coördinerende taak in hebben.

Prothetiek

Naast de logopedist speelt ook de maxillofaciaal prothetist een rol bij de slik- en spraakrevalidatie. Interventie door mondhygiënist, tandarts of maxillofaciaal prothetist is essentieel voor het behoud van tanden en voor het kauwvermogen. Verder kan de gebitsprothese worden aangepast door de palatumplaat te verlagen of door een andere vormwijziging, waardoor de tong goed contact kan maken met het gehemelte bij spreken en slikken.^{1038 1039 1040}

Conclusies:

Door toepassing van slikstrategieën, houdingsaanpassingen en spierversterkende oefeningen in het keelgebied wordt de luchtwegingang beter afgesloten waardoor aspiratie sterk gereduceerd kan worden.

Niveau 3: C Logemann,⁸⁸¹ Lazarus,⁸⁸² Veis,⁸⁸³ Shaker⁸⁸⁴

Aandacht voor de functie en configuratie van de neoglottis is van belang voor een optimale stemrevalidatie na totale laryngectomie. De positieve effecten van chirurgische maatregelen tijdens de totale laryngectomie om de toniciteit van de neoglottis te beïnvloeden zijn voor de stemprothesespraak duidelijker dan voor de injectie-slokdarmspraak. Voor de behandeling van spasme/hypertoniciteit van de neoglottis is, naast een secundaire chirurgische myotomie, een chemische neurectomie met botulinetoxine een goed alternatief.

Niveau 3: C Blom,¹²¹⁰ Clevens,¹²⁰⁵ Pauloski.¹²⁰²

Beoordeling van stemkwaliteit

Literatuurbespreking:

De criteria die in de literatuur worden aangegeven voor beoordeling van de stemkwaliteit, zijn niet eensluidend.¹²⁵³ Perceptieve analyse is de gouden standaard, maar is in de praktijk te arbeidsintensief om buiten onderzoeksverband te worden toegepast.¹²⁷⁶ Akoestische analyse is door de onregelmatigheid van het geluidssignaal niet altijd goed mogelijk.^{1237 1240}

Enkele objectieve maten die in de praktijk bruikbaar zijn gebleken, zijn de maximale fonatietijd, de uitsingslengte (aantal lettergrepen per luchtinname) en spreek snelheid/spreektempo (aantal lettergrepen per minuut).¹²⁷⁷ Als het mogelijk is de grondtoon (Fo) te bepalen, zijn ook de melodische stemomvang en het dynamisch bereik (in dB) (fonetogram) bruikbare parameters.¹²⁴⁸ Daarnaast worden vaak enkele subjectieve parameters geadviseerd, zoals een gradering in 'goed-matig-slecht' met betrekking tot de spraakverstaanbaarheid, de stemkwaliteit en de techniek om het stoma optimaal af te sluiten. Ook kan een subjectieve zelfbeoordeling door de patiënt worden gebruikt.^{1278 1279}

Door het kiezen voor een vaste (minimale) set van parameters en meetmomenten zullen gegevens beter vergelijkbaar worden. Tot nu toe zijn deze gegevens meestal gebruikt om resultaten van de verschillende spraakrevalidatiemethoden c.q. stemprothesen met elkaar en met de normale laryngeale spraak te vergelijken.^{1237 1253 1280} Deze gegevens kunnen echter in principe ook door de logopedist worden gebruikt om het resultaat van de behandeling te evalueren.¹²⁸¹ Geschikte meetmomenten zouden kunnen zijn: 2-6 weken, 4-6 maanden en 9-12 maanden na de totale laryngectomie.

Conclusies:

Het strekt tot aanbeveling de stem en spraak na een totale laryngectomie te beoordelen met behulp van een aantal duidelijk omschreven objectieve en subjectieve parameters, met daarvoor geschikte apparatuur op vaste meetmomenten. Een eenduidig protocol hiervoor moet nog worden ontwikkeld.

Niveau 2: B Robbins,¹²³⁷ Van As,¹²⁴⁸ Van den Hoogen,¹²⁵³

C Perry¹²⁸¹

Gevolgen van totale laryngectomie

Literatuurbespreking:

Stoma

Een optimaal stoma is essentieel voor een goede ventilatie (zonder canule), een luchtdichte occlusie tijdens stemprothesespraak, een goede aanpassing van een tracheostomaklep en een consequent gebruik van warmte- en vochtwisselaars (ten behoeve van een goede pulmonale hygiëne en revalidatie).^{1211 1212 1213 1214 1215} Tijdens de laryngectomie zal daarom rekening moeten worden gehouden met de grootte en vorm van het tracheostoma. Hierdoor kan het gebruik van canules worden beperkt en de toepassing van aanvullende tracheostomakleppen en filters worden vereenvoudigd. Het gebruik van canules of tracheostoma buttons waarin tracheostomakleppen en filters geplaatst worden, kunnen een geschikte maatregel zijn om krimpen van het stoma te voorkomen. Dit draagt bij aan de revalidatie van de patiënt en een goede pulmonale hygiëne. Bij een trachea met een relatief klein lumen (diameter <2 cm) kan primair een verwijdingsplastiek worden overwogen. Vlakke contouren rond het stoma kunnen worden verkregen door incisie van de voorrand van de m. sternocleidomastoideus, waardoor latere aanpassing van de eerder genoemde hulpmiddelen verder wordt vereenvoudigd.

Stemprothese

Het gebruik van een stemprothese is een algemeen aanvaarde methode voor zowel primaire als secundaire stemrevalidatie na totale laryngectomie.^{1190 1216 1217 1218 1219 1220 1221 1222} De voordelen van slokdarmspraak door middel van een stemprothese zijn de eenvoudige chirurgische techniek, de vroege revalidatie en de goede kwaliteit van de stem bij een acceptabel niveau van bijwerkingen en complicaties. De nadelen zijn de noodzaak het stoma te moeten afsluiten om te kunnen spreken, en de vooralsnog beperkte levensduur van de nu beschikbare prothesen.

In Nederland gaat in het algemeen de voorkeur uit naar een primaire punctie en plaatsing van een prothese. De redenen hiervoor zijn de goede expositie tijdens de totale laryngectomie, de vroegst mogelijke aanvang van de stemrevalidatie en de kwalitatief en kwantitatief betere spraak in vergelijking met injectie-slokdarmspraak en elektrolarynx.^{1216 1217 1220 1221} De primaire toepassing van prothesen wordt soms uitgesteld bij postcricoidtumoren, bij paratracheale kliermetastasen en bij primaire reconstructie van de farynx.¹²²¹

De keuze van het type prothese is afhankelijk van diverse interne en externe factoren. Vanwege de lage morbiditeit en het beperkte onderhoud bestaat in Nederland een voorkeur voor verblijfsprothesen.^{1216 1217 1220 1221} De keuze kan verder mede worden bepaald door het weerstandsprofiel, de levensduur en de afmetingen van de prothese en de al dan niet patiëntvriendelijke technieken voor vervanging ervan.^{1223 1224}

Tijdens het gebruik van de verblijfsprothesen treden slechts in beperkte mate problemen op. De meeste problemen hebben betrekking op de normale mechanische slijtage van de prothese en de toestand van de tracheo-oesofageale fistel.^{1223 1224 1225 1226 1227} De meest voorkomende problemen zijn externe lekkage, dislocatie van de prothese, aspiratie en vorming van granulatiweefsel.^{1223 1224 1228} Vroege signalering en een optimale aanpak zijn van groot belang, waarbij deze problemen meestal goed kunnen worden opgelost met relatief eenvoudige maatregelen.¹²²⁷ De soms beperkte levensduur van de stemprothese kan in een aantal gevallen positief worden beïnvloed.¹²²⁸ De levensduur is afhankelijk van de biofilmvorming en de aangroei van Candida op het siliconenrubber, waardoor de mechanische eigenschappen van de klep worden beïnvloed.¹²²⁹ (Antimycotische) medicatie en sommige voedingsmiddelen kunnen de aangroei van Candida-species verminderen en/of vertragen en daarmee de levensduur van stemprothesen verlengen.^{1191 1192 1228 1230 1231 1232 1233} Mede gelet op het kostenaspect en de potentiële resistentievorming op de lange termijn lijkt het raadzaam het gebruik van lokale selectief decontaminerende middelen in de orofarynx te beperken. Bovendien lijken dergelijke middelen door de typische groei van de orofaryngeale flora in een biofilm slechts beperkt effectief.^{1227 1229}

Conclusies:

Tijdens een totale laryngectomie dient voldoende rekening te worden gehouden met de vorm en grootte van het tracheostoma vanwege een optimale longrevalidatie en toepassing van aanvullende hulpmiddelen.

Niveau 3: C Crum,¹²¹¹ Van den Hoogen,¹²²¹ Zanoft¹²¹⁶

Het gebruik van primair geplaatste prothesen heeft de voorkeur.

Niveau 3: C Ackerstaff,¹²¹⁷ Laccourreye,¹²²⁵ Van den Hoogen¹²²¹

Hoewel zich in het algemeen weinig problemen voordoen tijdens het gebruik van stemprothesen, is speciale aandacht hiervoor van groot belang. De meeste problemen zijn met eenvoudige maatregelen afdoende te verhelpen. In beperkte mate kan bij sommige patiënten de levensduur van de stemprothese worden verlengd door het gebruik van antimycotica of dieetmaatregelen.

Niveau 3: C Ackerstaff,¹²¹⁷ Andrews,¹²²³ Izdebski,¹²²⁴ Lacourreye¹²²⁵

Stemrevalidatie na totale laryngectomie

Literatuurbespreking:

Na een totale laryngectomie staan drie stemrevalidatietechnieken ter beschikking: slokdarmspraak door middel van een stemprothese, traditionele slokdarmspraak, en spraak met behulp van een elektrolarynx.^{1234 1235}

In het eerste geval is er sprake van een chirurgisch gecreëerde tracheo-oesofageale fistel waarin een stemprothese is geplaatst. Deze prothese functioneert als eenrichtingsklep: uitademingslucht kan via de prothese worden gebracht in het faryngo-oesofageale segment (de 'neoglottis'), dat als geluidsbron functioneert, terwijl bij het slikken het klepmechanisme aspiratie voorkomt. Bij de traditionele slokdarmspraak wordt lucht in de neoglottis geïnjecteerd en weer 'opgeboerd', waardoor eveneens ter plaatse het geluid voor spraak ontstaat. Bij een elektrolarynx worden de opgewekte elektromechanische trillingen via de mondbodem voortgeleid naar de farynx, en vervolgens gemoduleerd tot spraak.¹²³⁶ Vergelijkende studies tussen deze drie vormen van stemherstel hebben aangetoond dat stemprothesespraak perceptief het meest de laryngeale stemgeving benadert en superieur is aan de beide andere methoden.^{1237 1238} Bij de stemprothesespraak is het gehele longvolume beschikbaar voor de spraak (meestal enkele liters), terwijl dit bij slokdarmspraak slechts 60-80 cc is.¹²³⁹ Dit leidt tot een significant langere maximale fonatietijd (10-15 seconden vs. 1-2 seconden).¹²⁴⁰ Ook het dynamisch bereik, de vloeiendheid en de beschikbaarheid van de stem zijn bij prothesespraak significant beter dan bij slokdarmspraak.^{1241 1242} Tot slot zijn de snelheid waarmee de patiënt de stemprothesespraak aanleert en het uiteindelijke succespercentage aanzienlijk hoger.¹²⁴³ Hoewel er ter verbetering van de stemkwaliteit bij vrouwelijke patiënten geluidproducerende prothesen zijn ontwikkeld,¹²⁴⁴ blijken deze prototypen, die de toonhoogte van de geproduceerde stem verhogen, in de praktijk nog niet het gewenste effect te hebben.¹²⁴⁵ Daarom blijft het probleem dat vrouwelijke gelaryngectomeerden een te lage (mannelijke) stem hebben voorlopig nog onopgelost.

De spraak via een elektrolarynx heeft een potentieel zeer lange fonatietijd. Het nadeel is echter een mechanische klank van de stem, die ondanks de beschikbaarheid van intonatiemogelijkheden een onnatuurlijk karakter blijft houden.¹²³⁵ Contra-indicaties voor het plaatsen van een stemprothese zijn er nauwelijks. Alleen een zeer slechte longfunctie, een radiotherapiedosis van meer dan 70 Gy in zeven weken of het equivalent daarvan, en beperkingen van de handfunctie beiderzijds worden in de literatuur genoemd.¹²⁴⁶ Ook na uitgebreide resecties en reconstructies van de farynx is het vaak nog mogelijk een stemprothese te gebruiken.¹²⁴⁷

Er zijn enkele nadelen verbonden aan het gebruik van een stemprothese. Ten eerste is dit de noodzaak het stoma af te moeten sluiten om de uitademingslucht in de farynx te kunnen leiden.¹²⁴⁸ Dit betekent dat de patiënt tijdens het spreken slechts één hand beschikbaar heeft, iets wat ook het geval is bij elektrolarynxspraak, maar niet bij slokdarmspraak. Dit probleem wordt bij een aantal patiënten opgelost door het gebruik van een automatische spreekklep, maar de gerapporteerde succespercentages zijn veelal laag (circa 25%).¹²⁴⁹ Dit is vooral het gevolg van het feit de peristomale adhesie tekortschiet. De stomapleisters waarin de klep gevat zijn, laten te gemakkelijk los. In de praktijk wordt deze automatische stomaklep vooral gewaardeerd om bij bepaalde gelegenheden te gebruiken. Rond de 20 % van de patiënten die de automatische klep gebruiken, gebruiken deze dagelijks en een kleine 60% op onregelmatige basis.¹²⁵⁰ Een tweede nadeel is dat de patiënt afhankelijk blijft van de behandelaars vanwege de wisseling die noodzakelijk is door de beperkte levensduur van de huidige prothesen (in Nederland gemiddeld drie tot vier maanden).^{1243 1251 1252 1253} Tot slot is een nadeel van stemprothesespraak dat door de aanwezigheid van een 'vreemd lichaam' rekening moet worden gehouden met bijwerkingen en complicaties.¹²⁵⁴ Desondanks zijn de resultaten op lange termijn van stemprothesespraak zeer gunstig en kan de communicatie in de meerderheid van de gevallen met behulp van een stemprothese worden hersteld.^{1243 1255} Daarom heeft in Nederland de stemrevalidatie met een stemprothese zich ontwikkeld tot de voorkeursmethode.¹²⁵⁶ Wel blijft de beschikbaarheid van een alternatieve methode van belang en verdient het de voorkeur de patiënt ook de slokdarmstem en eventueel de elektrolarynxspraak aan te leren.¹²⁵⁷ Dit geeft de patiënt bovendien desgewenst de mogelijkheid op termijn een weloverwogen keuze te maken tussen deze drie methoden en biedt de patiënt een alternatief als hij, al dan niet tijdelijk, de stemprothese niet kan gebruiken. Bij alle vormen van revalidatie dient aandacht te worden besteed aan de articulatie. Uit onderzoek is gebleken dat dit de verstaanbaarheid van de spraak ten goede kan komen.¹²⁵⁸

Conclusies:

Stemrevalidatie met behulp van een stemprothese is op dit moment de meest succesvolle methode van spraakherstel na totale laryngectomie. Deze methode benadert perceptief het meest de laryngeale

stemgeving en is in vele opzichten superieur aan de traditionele slokdarmspraak. Prothetische stemrevalidatie dient daarom te worden aangeboden aan iedere patiënt die een totale laryngectomie moet ondergaan. Daarnaast verdient het overweging ook de traditionele slokdarmspraak, als alternatieve methode, aan te leren. Ook spraakherstel met behulp van een elektrolarynx blijft een waardevol en bruikbaar alternatief.

Niveau 2: B Annyas,¹²⁵¹ Hilgers,¹²⁴³ Robbins,¹²³⁷ Van Weissenbruch¹²⁵⁵

Informatieverstrekking en begeleiding

Literatuurbespreking:

Preoperatieve informatieverstrekking door de verschillende leden van het multidisciplinaire team is van groot belang voor de uiteindelijke resultaten van de revalidatie.¹²⁵⁹ Naast de medisch inhoudelijke informatie is voorlichting door de logopedist onmisbaar. Deze informatie heeft betrekking op de drie verschillende vormen van stemrevalidatie en de andere problemen ten gevolge van de totale laryngectomie (zoals het hebben van een permanent stoma, het ontstaan van long-, smaak- en reukproblemen).

Het is van groot belang bij de voorlichting ook een speciaal daartoe aangezochte/opgeleide patiëntenbezoeker/lotgenoot te betrekken, die eventueel wordt ondersteund vanuit de patiëntenvereniging. De behandelaars moeten zich immers blijven realiseren dat patiënten vaak een andere mening hebben over de ernst van de gevolgen dan klinici.¹²⁶⁰

Ook de verschillende hulpmiddelen (canules, automatische spreekkleppen, warmte- en vochtwisselaars, e.d.) die de patiënt ter beschikking zullen staan en de verzorging van het stoma dienen besproken te worden. De patiënt kan hiervoor terecht bij een logopedist of een oncologisch verpleegkundige.

Preoperatief dient ook te worden nagegaan of de patiënt kan lezen en schrijven en dient in het belang van de stemrevalidatie een gehooronderzoek plaats te vinden.¹²³⁵ Postoperatief verzorgt veelal de klinisch logopedist de stemrevalidatie van de patiënt.¹²⁶¹ Hierbij dient ook aandacht te worden besteed aan het verlies van reuk en de longrevalidatie. Ook organiseert de klinisch logopedist de ondersteuning door een daarin ervaren logopedist in de woonomgeving van de patiënt.

Conclusies:

Voorafgaand aan totale laryngectomie dient de patiënt op de hoogte te worden gebracht van de verschillende methoden van stemrevalidatie en de andere te verwachten gevolgen van de operatie. Het verdient aanbeveling een ervaren patiëntenbezoeker/lotgenoot bij de voorlichting te betrekken. Postoperatief draagt de klinisch logopedist of oncologisch verpleegkundige zorg voor de diverse revalidatieaspecten en, indien nodig, voor verwijzing naar een ter zake kundig logopedist in de woonomgeving van de patiënt.

Niveau 3: B Mohide¹²⁶⁰

C Stam¹²⁵⁹

Longrevalidatie

Literatuurbespreking:

Het verwijderen van het strottenhoofd en het creëren van een permanent stoma heeft tot gevolg dat de bovenste luchtweg niet meer in de ademweg is opgenomen. De normale bevochtiging, verwarming en filtering van de ademplucht vinden daardoor niet meer plaats.¹²⁶² Ook wordt de longfysiologie nadelig beïnvloed door het wegvallen van de weerstand van de bovenste luchtweg, waardoor de bloedgasuitwisseling suboptimaal is.¹²⁶³ Dit leidt tot een aantal meer of minder ernstige longklachten, zoals het frequent moeten hoesten, een overmatige sputumproductie en de noodzaak regelmatig het stoma te moeten ontdoen van hinderlijk slijm.¹²⁶² Ook wordt een significante verslechtering van de longfunctie waargenomen.^{1264 1265 1266}

Het gebruik van warmte- en vochtwisselaars, die vaak ook een filterfunctie hebben en gedeeltelijk de inademsweerstand herstellen, blijkt een significante verbetering van deze problematiek te bewerkstelligen.^{1267 1268 1269} Door een vroegtijdig begin met het gebruik ervan kunnen de klachten gedeeltelijk worden voorkomen,¹²⁷⁰ en wordt een significante verbetering van de longfunctie waargenomen.^{1268 1271} Contra-indicaties voor het gebruik zijn er niet, behoudens een zekere terughoudendheid om stomapleisters te gebruiken tijdens de postoperatieve radiotherapie om huidbeschadiging te voorkomen.¹²⁷² Alternatieven om een warmte- en vochtwisselaar te bevestigen zijn op

een canule of tracheostoma button.

Door een systematische aanpak en voorlichting over de beschikbare middelen blijkt de therapietrouw van de patiënten verder te verbeteren.¹²⁷² De vermindering van de longklachten en de meer efficiënte afsluiting van het stoma lijken tot een verbetering van de stemkwaliteit te leiden,¹²⁷² met een significante toename van de maximale fonatietijd en het dynamisch bereik.¹²⁴⁸

Conclusies:

Longrevalidatie met behulp van warmte- en vochtwisselaars is een essentieel onderdeel van de revalidatie van gelyngectomeerde patiënten. Het gebruik van deze medische hulpmiddelen dient dan ook te worden gestimuleerd. De verbetering van de longproblemen en de betere mogelijkheid tot stoma-afsluiting kunnen ook een positief effect op de kwaliteit van de stem hebben.

Niveau 2: B Akerstaff,¹²⁶⁶ Hess,¹²⁶⁵ Hilgers,¹²⁶² McRae¹²⁷¹

Reukrevalidatie

Literatuurbespreking:

Door het verdwijnen van de nasale luchtstroom na een totale laryngectomie wordt de reuk en daarmee smaak verminderd. Bij reuktesten is gebleken dat van de patiënten na een laryngectomie ongeveer 1/3 deel wel blijkt te kunnen ruiken en dat zij hiervoor vaak bepaalde manoeuvres gebruiken. Bij het ontbreken van goede reuk en smaak ervaren patiënten vaak hieraan gerelateerde negatieve consequenties.¹²⁶¹ Deze bevindingen hebben er mede toe geleid interventiestudies te verrichten. Hierbij wordt de zogenaamde "polite yawning" techniek ofwel "Nasal Airflow-Inducing Maneuver (NAIM)" aangeleerd. Dit is een manoeuvre waarbij een gaapbeweging wordt gemaakt met gesloten mond met gelijktijdig verlagen van mondbodem en tong(-basis). Hierdoor wordt een hoeveelheid lucht via de neus aangezogen door de gecreëerde negatieve druk. De manoeuvre is in 30 minuten aan te leren door een logopediste. Ongeveer de helft van de patiënten die niet kunnen ruiken, zijn hiertoe na het aanleren van de manoeuvre wel in staat.^{1273 1274 1275}

Conclusies:

Reukrevalidatie d.m.v. het aanleren van de NAIM methode is een dankbaar onderdeel van de revalidatie van gelyngectomeerde patiënten. Het gebruik van deze methode dient dan ook te worden gestimuleerd.

Niveau 2: B Hilgers,^{1273 1274} Risberg -Berlin¹²⁷⁵

Vermoeidheid

Aanbevelingen:

De interventie van vermoeidheid moet gericht zijn op het onderzoeken van de lichamelijke oorzaak en de patiënt helpen inzicht te krijgen in het patroon van vermoeidheid.

Naast mondelinge en schriftelijke informatiefolders over vermoeidheid, kan ook het landelijke revalidatieprogramma "Herstel en Balans" of "Verder in Balans" aangeboden worden.

Literatuurbespreking:

Vermoeidheid is een overweldigend aanhoudend gevoel van uitputting en een verminderd vermogen tot lichamelijke en geestelijke inspanning.⁹²²

Vermoeidheid kan verschillende oorzaken hebben:

- lichamelijke: bijv. anemie, hypothyroïdie, infectie, verminderde eetlust/ voedingsdeficiënties, dyspnoe, slaapstoornis, verstoorde vocht-/en elektrolytenbalans, verstoorde glucose, vet- en eiwitstofwisseling,⁹²³ de medische behandeling en combinatietherapie (chirurgie, chemotherapie, radiotherapie);
- emotionele situatie: onzekerheid, angst, boosheid, depressie, verminderde motivatie en stress;
- sociaal: overbelastende zorgtaken en verplichtingen, gebrek aan steun, isolatie en verliezen.

Vermoeidheid is van grote invloed op de kwaliteit van leven en het lichamenlijk en psychosociaal functioneren van de patiënt. Patiënten kunnen door vermoeidheid minder sociale contacten hebben en in een isolement raken.

Vermoeidheid is een bekend symptoom van alle behandelingen. Het ontstaat tijdens de behandeling en bestaat vaak tot een aantal maanden na de behandeling.⁹²⁴

De interventie moet gericht zijn om de patiënt te helpen inzicht te krijgen in het patroon van vermoeidheid, de gerelateerde factoren, samenhangende klachten en mogelijke behandeling.

Mondelinge voorlichting kan met schriftelijk voorlichtingsmateriaal ondersteund worden. Met bijv. de folders : '[Vermoeidheid na kanker](#)' (KWF) en '[Blijvende vermoeidheid na kanker](#)' (themanummer van de Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenverenigen).

Het is aan te bevelen om patiënten te stimuleren actief hun leven weer op te pakken en hun conditie te verbeteren. Dit kan onder andere via een landelijk revalidatieprogramma voor patiënten die behandeld zijn voor kanker. Dit programma heet "Herstel en balans."⁹²⁵ Een vervolg hierop is "Verder in balans".

Conclusies:

Vermoeidheid is van grote invloed op de kwaliteit van leven en het lichamelijk en psychosociaal functioneren van de patiënt.

[Niveau 3](#): C Knippen⁹²²

Mantelzorg

Aanbevelingen:

Mantelzorg speelt een belangrijke rol in de kwaliteit van leven van de patiënt. Belangrijk is om de mantelzorg in de klinische en poliklinische fase te betrekken.

Literatuurbespreking:

Mantelzorg bestaat uit een aantal factoren: het zorgen voor de patiënt, emotioneel (het meevoelen met de patiënt), financieel en het gevoel van bij iemand horen.⁹²⁶

In de revalidatieperiode is mantelzorg een belangrijke factor voor de patiënt.⁹²⁷

Patiënten met weinig of geen mantelzorg om zich heen, zullen waarschijnlijk moeilijk kunnen omgaan met hun ziekte en behandeling en belangrijk is dat deze patiënten vooral ook in de revalidatie extra zorg ontvangen via de polikliniek en/of de thuiszorg.⁹²⁸

Patiënten die kunnen praten met hun familie en/of vrienden over hun ziekte en problemen ervaren minder angst, minder onrust, minder eenzaamheid, minder depressieve gevoelens en hebben meer het gevoel alles onder controle te hebben.

Conclusies:

Patiënten met weinig of geen mantelzorg om zich heen, zullen waarschijnlijk moeilijk kunnen omgaan met hun ziekte en behandeling. Het is belangrijk dat deze patiënten vooral ook in de revalidatie extra zorg ontvangen via de polikliniek en/of de thuiszorg.

[Niveau 3](#): C Feber⁹²⁸

Roken en alcohol

Aanbevelingen:

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

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

Verder informatie hierover staat in de EBRO-richtlijn [Tabaksverslaving](#).

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.

Indien een patiënt een delirium ontwikkelt, wordt voor de interventies verwezen naar de EBRO-richtlijn [delirium](#).

Literatuurbespreking:

Alcohol wordt door 76-80% van de patiënten gebruikt⁹²⁹ en 85-90% van de patiënten rookt. De kans op het ontwikkelen van een carcinoom in relatie met roken stijgt met een startleeftijd beneden de 18 jaar, het roken van meer dan 20 sigaretten per dag en het aantal jaren dat wordt gerookt.^{929 930 931} Shag en sigaretten zonder filter geven een hoger risico dan filtersigaretten.^{930 932} Getallen over blijven roken na de

behandeling variëren van 21-61%.^{931 933 934} Uit alle onderzoeken blijkt dat patiënten na uitgebreide chirurgie en radiotherapie eerder stoppen met roken dan patiënten die voor kleine laesies zijn behandeld. Deze laatste groep zou wel het meeste profijt kunnen hebben van het stoppen met roken. Patiënten die alleen met radiotherapie worden behandeld, gaan het meest door met roken.⁹³³ Het gebruik van alcohol levert een groot risico op voor het doorgaan of weer starten met roken.⁹³⁴ Ook het rookgedrag van de partner lijkt een grote rol te spelen in het slagen van een stoppoging van het roken. Veel patiënten zien geen relatie tussen hun rookgedrag en het ontstaan van kanker.⁹³⁵ Patiënten die doorgaan met roken hebben een groter risico op complicaties van behandelingen, recidieven en tweede primaire tumoren.^{929 931} Doorgaan met roken tijdens radiotherapie geeft een lagere kans op genezing en overleving.⁹³⁶ Ondanks dat men denkt dat door de diagnose van kanker, de patiënt sterk gemotiveerd zal zijn om te stoppen met roken, blijkt dat na de diagnose van kanker het toch erg belangrijk is om de patiënt te motiveren en intensief te begeleiden in het stoppen met roken.⁹³⁷ Het inventariseren van het gebruik van tabak en alcohol behoort onderdeel van de anamnese te zijn. De negatieve invloed van het doorgaan met roken en het gebruik van alcohol op de resultaten van behandeling en de prognose worden met de patiënt besproken. Iemand die bekend is met chronisch alcoholmisbruik en in de klinische fase hier mee stopt, kan last van ontwenningsverschijnselen krijgen. Om ontwenningsverschijnselen zoveel mogelijk te voorkomen is het aan te bevelen een vastgesteld protocol met medicatie te gebruiken en psychische ondersteuning door een psychiater of psychiatrisch verpleegkundige. Belangrijk is dat, als uit de anamnese blijkt dat de patiënt overmatig alcohol gebruikt, er preventief beleid is om een delirium te voorkomen. Geadviseerd moet worden dat de patiënt stopt met roken en met het alcoholgebruik om daardoor een recidief of een tweede primaire tumor te voorkomen.⁹³⁸ Met betrekking tot begeleiding van patiënten in het stoppen met roken verwijzen wij naar de EBRO-richtlijn behandeling van tabaksverslaving. Met betrekking tot begeleiding van patiënten die een delirium ontwikkelen ten gevolge van alcoholonthouding, verwijzen we naar de EBRO-richtlijn delirium.

Conclusies:

Omdat doorgaan met roken negatieve gevolgen heeft voor het ziekteverloop bij patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied, is het van belang een actief antirookbeleid te voeren.

Niveau 3: C Ostroff,⁹³¹ Browman⁹³⁶

Patiënten moeten geadviseerd worden om te stoppen met roken en met alcoholgebruik om daardoor een recidief of een tweede primaire tumor te voorkomen.

Niveau 3: C Dikshit⁹³⁸

Fysiotherapie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Schouderproblemen na halsklierdissectie

Inleiding

Na halsklierdissecties komen regelmatig schouderklachten voor, bestaande uit pijn in de schouderregio en een beperkte actieve mobiliteit van de schoudergordel. De prevalentie van schouderpijn na radicale halsklierdissectie varieert van 47% tot 100%.^{939 940 941 942 943 944 945 946} en van 29-77% na een gemodificeerd radicale halsklierdissectie.^{940 941 942 943 944 945 947 948 949 950 951}

In een cohort studie (n=122) werd geconcludeerd dat schouderpijn na een halsklierdissectie slechts in 51% kan worden toegeschreven aan een neurotmesis of neuropraxie van de n. accessorius.⁹⁵² Uitval van de n. accessorius leidt tot uitval van de m. trapezius descendens. Dit leidt tot mechanische overbelasting. Naast deze mechanische overbelasting van de schoudergordel kan ook het doorsnijden van de huidzenuwen (n. auricularis magnus, n. transversus colli en n. supraclaviculares) resulteren in (neuropathische) pijn in de nek/schouderregio.^{953 954 955}

In de literatuur zijn verschillende fysiotherapeutische programma's na halsklierdissectie beschreven.^{956 957 958 959 960 961 962 963} Deze programma's zijn gebaseerd op verschillende aannames:

- Mechanische overbelasting van de schouder is de oorzaak van de klachten en de belasting van de schouderregio moet worden verlaagd;
- De m. trapezius descendens is (tijdelijk) verzwakt en moet worden versterkt;
- De m. trapezius descendens is blijvend verzwakt en andere schouderblad- thoraxspieren, de m. levator scapulae, de m. rhomboideus, de m. serratus anterior moeten worden versterkt om zo het verlies aan kracht te compenseren;
- Omdat de actieve mobiliteit van de schouder is verminderd moet de schouder worden geoefend om zo een 'frozen shoulder' te voorkomen.

De programma's bestaan uit verschillende types oefeningen en instructies

Vermindering van de mechanische overbelasting wordt nagestreefd door de volgende adviezen:

- Geen zware lasten dragen aan de geopereerde zijde;
- De arm ondersteunen daar waar mogelijk;
- De elleboog op de armleuning van de stoel leggen;
- De hand in de broekzak doen als men een tijd moet staan of een eind moet lopen;
- De hand niet boven schouderniveau gebruiken of steun de arm met de andere hand;
- De arm van de geopereerde zijde het eerst in de mouw doen;
- Lichamelijke belasting niet overdrijven.

Spierversterkende oefeningen van de m. trapezius descendens worden gestart in een positie waarin de zwaartekracht het oefenen niet bemoeilijkt (zijligging op de niet- geopereerde zijde of in rugligging). De oefeningen kunnen eventueel worden ondersteund met de niet aangedane arm en met een oefenstok. Geleidelijk aan worden de oefeningen in meer belastende situaties uitgevoerd waarbij tegen de zwaartekracht in moet worden geoefend (zittend of staand).

Het versterken van de andere schouderblad/rompspieren wordt op dezelfde manier opgebouwd:

- Met geringe belasting van de aangedane arm beginnen en eventuele ondersteuning van de arm;
- Voer de intensiteit van de oefeningen geleidelijk aan op.

Naast specifieke oefenprogramma's worden patiënten geadviseerd deel te nemen aan algemene sport- en fitnessprogramma's.

Wanneer er sprake is van neurogene pijn (neuropathische pijn) in de schouder en/of nekregio is er geen effect van fysiotherapie te verwachten.

In vier, kwalitatief zeer matige, studies werden de effecten van fysiotherapie geëvalueerd.^{956 959 964 965}

In een cohort studie (n=60) werden de effecten van een oefentherapie geëvalueerd na zes maanden ten opzichte van een groep die geen oefentherapie kreeg.⁹⁶⁰ Aan het einde van de behandelperiode had de behandelde groep minder pijn, een betere schouderbeweeglijkheid en minder problemen van de schouder bij het dagelijks functioneren, vergeleken met de controlegroep.

Recentelijk werden in een gerandomiseerde studie de effecten geëvalueerd van een progressieve weerstandstraining ten opzichte van een standaard oefentherapie.⁹⁶⁶ Na de behandelperiode had de met weerstandstraining behandelde groep minder schouderpijn, een betere totaalscore van de Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) en een grotere actieve exorotatie van de schouder, vergeleken met de controlegroep.

Tabel: Fysiotherapie bij halsklierdissectie (zie bijlage 19).

Conclusies:

Fysiotherapie heeft een positieve effect bij patiënten met klachten na een halsklierdissectie.

Niveau 2: B Salerno,⁹⁶⁰ McNeely⁹⁶⁶

C Fialka,⁹⁵⁶ Johnson,⁹⁵⁹ Radtke,⁹⁶⁴ Zilkens⁹⁶⁵

Overwegingen:

Gezien de rol die uitval van de m. trapezius descendens speelt bij het ontstaan van schouderklachten na halsklierdissecties is het van belang dat de functie van deze spier na halsklierdissectie wordt onderzocht. Indicaties voor uitval van de m. trapezius descendens, zijn:

- onvermogen tot abductie van de aangedane schouder;

- atrofie van de m trapezius descendens;
- schouder-laagstand en;
- medio-rotatie van de angulus inferior.

Op basis van klinische ervaring en onderzoek lijkt het gewenst tijdig te starten (binnen vier weken na dissectie) met fysiotherapie bij uitval van de m. trapezius descendens. Naar de effectiviteit van fysiotherapie blijft nader onderzoek gewenst.

Trismus

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. Onderzoek naar de effecten van deze werkwijze is dringend gewenst.

Literatuurbespreking:

Bij ongeveer 4-5% van de patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom is trismus reeds aanwezig bij het stellen van de diagnose.⁹¹⁰ Tijdens en na de behandeling kan trismus zich ontwikkelen in 6 tot 38% van de patiënten.^{911 912 913 914 915 916 917} De variatie is te verklaren door het verschil in lokalisatie van de tumor, toegepaste therapie, totale dosis en fractiedosis van de radiotherapie. Daarnaast bestaat het probleem dat trismus door de verschillende auteurs niet eenduidig is gedefinieerd, van < 15 mm tot < 40 mm,^{913 914 915 916 917 918} en soms helemaal niet is gedefinieerd. Adviezen over het moment van starten van anti-trismus therapie zijn niet eenduidig en evenmin is duidelijk of deze therapie effect heeft.

Vele verschillende hulpmiddelen worden aanbevolen: rubber kurken, houten tongspatels, wiggen met of zonder schroefdraad, 'dynamic bite openers', al dan niet gecombineerd met oefentherapie, opblaasbare ballonnen, wartelspalken en 'therabite apparatuur'.^{918 919 920 921 922 923 924 925 926}

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werden de effecten van oefentherapie op trismus bij 21 patiënten met een mondopening kleiner dan 30 mm onderzocht; bij alle patiënten had radiotherapie langer dan vijf jaar geleden plaats gevonden.⁹²⁷ Vergeleken werden actieve oefentherapie (n=5), rekken van de mondopening met tongspatels (n=7) en oefeningen met een 'therabite' apparaat (n=9). Oefenen met het 'therabite' apparaat gaf de grootste toename in de mondopening. De follow-up van de studie, 10 weken, was echter zeer kort.

Conclusies:

Eenduidige criteria voor trismus bestaan niet. Oefenen met een 'therabite' apparaat lijkt een effectieve therapie te zijn, maar de follow-up is te kort voor het vaststellen van een blijvend effect.

Niveau 3: B ⁹²⁷

Mondzorg

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied dienen voorafgaande aan de oncologische behandeling, voor focusonderzoek en behandeling van foci, te worden gezien door een tandheelkundig team, bestaande uit een kaakchirurg, een mondhygiënist en een tandarts;
- tijdens de radiotherapie patiënten de mond frequent dienen te spoelen met een zout/soda oplossing;
- dentate 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, bijvoorkeur met fluoridekappen;
- onvoldoende bewijs bestaat voor het gebruik van PTA tabletten of pasta (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) als hulpmiddel ter preventie van bestralingsmucositis;
- ter preventie van weefselbeschadiging, in de vorm van mucositis, door verstrooiing van de straling kan tijdens de bestraling een beschermkap (bijvoorbeeld een fluoridekap) gedragen worden.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Bij de behandeling van patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied speelt radiotherapie en chemoradiatie naast chirurgie een belangrijke rol. Door de electieve dan wel curatieve bestraling van de regionale lymfklieren zijn bij veel patiënten ten minste een deel van het mondslijmvlies, de speekselklieren, de kauwspieren en de mandibula in het bestralingsveld gelegen. Hierdoor kunnen in deze 'normale' weefsels bijwerkingen optreden.^{967 968 969} De belangrijkste bijwerkingen van radiotherapie bij deze patiëntengroep zijn mucositis, hyposialie, smaakverlies, bestralingscariës, trismus en osteoradionecrose. Mucositis en smaakverlies zijn meestal tijdelijke bijwerkingen van radiotherapie. Het optreden en de ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van het gebruikte fractioneringsschema, de totale bestralingsdosis, de grootte van het bestralingsveld en combinatie met chemotherapie (chemoradiatie).⁹⁷⁰ Acute en late bijwerkingen kunnen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Ter preventie en behandeling van deze bijwerkingen zijn tandheelkundige en kaakchirurgische maatregelen voorafgaand, tijdens en na de radiotherapie noodzakelijk.^{971 972 973 974} Met het onderzoek vóór de behandeling worden tandheelkundige risicofactoren voor een oncologische behandeling opgespoord. Een individueel plan van behandeling, waarbij sterk rekening wordt gehouden met de medische en psychosociale aspecten, staat hierbij centraal.⁹⁷⁵ Voor het optimaal uitvoeren van dit onderzoek is het van belang dat de hoofd-hals oncologische centra beschikken over een team met een kaakchirurg, een mondhygiënist en een tandarts.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het doel van het tandheelkundige en kaakchirurgische onderzoek is het identificeren van risicofactoren voor aan de bestraling en chemotherapie gerelateerde complicaties en het starten van preventieve maatregelen. Het tandheelkundig onderzoek bestaat uit een klinisch en röntgenologisch onderzoek. De toestand van de gebitselementen, het parodontium en de orale mucosa met onderliggend kaakbot, welke in het bestralingsveld komen te liggen of indirect gevolgen ondervinden van bestraling (een verminderde speekselsecretie) of chemotherapie, worden kritisch beoordeeld. Daarnaast moeten de gebitsprothese, het niveau van de mondhygiëne en de motivatie van de patiënt worden bekeken. Indien het kaakgewricht of de kauwspieren in het bestralingsveld komen te liggen, wordt tevens de maximale mondopening gemeten. Röntgenologische evaluatie omvat onderzoek naar wortelresten, geïmpacteerde verstandskiezen, periapicale granulomen en andere dentogene foci. Hierbij is het met name van belang te bepalen welke foci in het bestralingsveld liggen en dienen te worden behandeld of verwijderd vóór de radiotherapie. Als deze foci na de bestraling moeten worden verwijderd bestaat namelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van osteoradionecrose. In de literatuur zijn meerdere artikelen beschikbaar waar dit probleem wordt beschreven, maar, in tegenstelling tot studies waarin de preventie van o.a. mucositis, cariës en hyposialie is onderzocht, bestaan er geen goed gecontroleerde studies waarin gecombineerd al deze aspecten zijn bestudeerd. Vooral het huidige beslispatroon over het verwijderen van foci is gebaseerd op empirisch bewijs. Bruikbare hulpmiddelen hierbij zijn de zogenaamde 'dental risk factors' en de 'malignancy related risk factors' (tabel 1 en 2).^{976 977} Op basis van de 'dental risk factor' en de 'malignancy-related risk factor', de aanwezigheid van strategische gebitselementen en de algehele indruk, wordt besloten welke foci verwijderd worden. Dit wordt ten minste twee weken vóór de start van de radiotherapie uitgevoerd zodat extractiewonden kunnen genezen.⁹⁷⁸ Het parodontium dient vrij van ontsteking te zijn. Hiertoe wordt het gebit uitgebreid gereinigd en krijgt de patiënt instructie over mondhygiëne. Tevens worden preventieve maatregelen genomen om bijwerkingen op de orale mucosa, de dentitie en het kaakbot te voorkomen of te beperken. De tijdelijke en permanente bijwerkingen die kunnen optreden, worden besproken.

Tabel 1 Klinische en röntgenologische 'dental risk factor'

(DRF)	Parodontale ontstekingen
Pocketdiepte > 6 mm	
Gingiva recessie > 6 mm	
Spontane gingiva bloeding	
Furcaties	
Mobiliteit > 2 mm	
Diepe cariës	
Wortelcariës ≥ 0,5 van de wortelomtrek	
Periapicale granulomen	
Interne en externe wortelresorptie	
A-functionele elementen	

Gedeeltelijk geïmpacteerd elementen
 Wortelresten
 Volledig geïmpacteerd elementen met folliculaire cyste
 Slechte mondhygiëne
 Slechte motivatie
 Patiënt niet coöperatief

Tabel 2 'Malignancy-related risk factor' (MRRF)

Bestralingsdosis > 55 Gy
 Molaren in het bestralingsveld
 Gebitselementen dicht bij de tumor
 Tijd tot de radiotherapie < 14 dagen

Preventieve maatregelen

Mondhygiëne en fluoridegebruik

Om bestralingscariës te voorkomen is, naast optimale mondhygiëne door efficiënt poetsen, interdentale reiniging en fluoride-tandpasta, ook applicatie van natriumfluoridegel (neutrale NaF 1% LNA) noodzakelijk.⁹⁷⁹ Patiënten worden geïnstrueerd vanaf het begin van de bestraling de gel om de dag op het gebit aan te brengen, gedurende vijf minuten, met behulp van individueel vervaardigde fluoridekappen, bij voorkeur voor het slapen gaan. Na de radiotherapie is geregelde controle van groot belang om de mondhygiëne op een hoog peil te houden. Het fluoridegebruik moet worden voortgezet zolang de hyposalie bestaat, dus gewoonlijk levenslang. Over het afbouwen van de fluoride profylaxe in geval van geleidelijk herstel van de speekselsecretie zijn geen gegevens bekend. Dit gaat vaak op ervaring, waarbij niet uit het oog mag worden verloren dat een te snelle afbouw kan resulteren in een plotseling sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van cariës. Als wordt afgebouwd, moet dit gebeuren onder strikte begeleiding door een tandheelkundig professional met voldoende inzicht in de speekselklierfysiologie na bestraling. Verminderen van de applicatie is alleen verantwoord bij een objectief herstel van de speekselproductie, in combinatie met een goede mondhygiëne!

Het gebruik van 1% neutrale NaF fluoridegel is een algemeen geaccepteerde toepassing gebaseerd op klinische ervaring en onderzoek. Andere toedieningsvormen van fluoride zijn onderzocht, maar tot nu toe bestaat onvoldoende bewijs dat deze fluoridepreparaten hetzelfde effect hebben.^{977 980 981 982 983}

Gebitsprothese

Gebitsprothesen kunnen een bron van irritatie zijn voor het mondslijmvlies tijdens radiotherapie of chemoradiatie. Pijn en mucositis kunnen daardoor in ernst toenemen. Alle patiënten, bij wie de mucosa in het bestralingsveld komt te liggen of die chemoradiatie krijgen, wordt geadviseerd vanaf het begin van de bestraling geen prothese te dragen.

Mondspoelingen

Om de mucosa te reinigen en te bevochtigen wordt aangeraden vanaf het begin van de bestraling de mond 8-10 maal daags te spoelen. Het blijkt dat regelmatig spoelen belangrijker is dan het middel waarmee wordt gespoeld.⁹⁸⁴ Patiënten worden geadviseerd te spoelen met een oplossing van zout en soda (1 theelepel NaCl en 1 theelepel Na₂CO₃ in 1 liter water). Deze oplossing lost slijm en debris goed op. Indien een ernstige mucositis (pseudomembranen) dreigt te ontstaan is, evenals bij patiënten die de mond zelf niet goed kunnen spoelen, aanvullend sprayen van de mondholte door een mondhygiënist geïndiceerd. Alcoholhoudende mondspoelmiddelen worden afgeraden in verband met extra irritatie van het mondslijmvlies. Spoelen met chloorhexidine heeft geen preventief effect op het ontstaan van mucositis; daarnaast heeft het een negatief effect op de orale flora.^{985 986 987 988} Dergelijke mondspoelingen worden dan ook ontraden bij patiënten die radiotherapie of chemoradiatie krijgen.

Mucositis

Mucositis is een ontstekingsreactie van het mondslijmvlies die kan optreden als bijwerking van radiotherapie en/of chemotherapie. De eerste symptomen openbaren zich gewoonlijk aan het eind van de eerste bestralingsweek als een witte verkleuring en/of roodheid. Gedurende het verdere verloop van de

radiotherapie kunnen pseudomembranen en ulceraties ontstaan. Mucositis is zeer pijnlijk en veroorzaakt problemen met eten, drinken, slikken en spreken gedurende de bestralingsperiode en vaak nog de eerste weken daarna. Mucositis geneest na de bestralingsperiode, wel blijft de orale mucosa dan verhoogd vatbaar voor mechanische beschadiging en infecties.

Veel onderzoek is gedaan naar verschillende middelen om mucositis ten gevolge van radiotherapie en/of chemotherapie te voorkomen of de ernst van de mucositis te verminderen.⁹⁸⁹ Uit een meta-analyse blijkt dat er onvoldoende bewijs is om speciale aanbevelingen te kunnen doen ter preventie van mucositis.^{990 991} Door radiotherapie en chemoradiatie treedt een verschuiving op in de samenstelling van de mondflora naar het voorkomen van meer pathogene micro-organismen. Naast de verhoogde kans op het ontstaan van cariës en orale infecties, zou deze verschuiving mogelijk ook een effect hebben op het ontwikkelen van mucositis. In verschillende onderzoeken is namelijk een relatie aangegeven tussen de aanwezigheid van Gram-negatieve bacteriën en het ontstaan van mucositis.^{992 993 994} Selectieve eliminatie van mondflora en vooral van deze Gram-negatieve micro-organismen met behulp van PTA-tabletten of pasta (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) resulteert in gerandomiseerde klinische studies niet tot significante objectieve vermindering of preventie van bestralingsmucositis.^{995 996 997} Ook andere antibiotica tonen geen beschermend effect wat betreft het ontstaan van bestralingsmucositis.⁹⁹⁸ Een nieuwere toepassing is het toedienen van groeifactoren, zoals bijv. GM-CSF. Deze groeifactoren lijken een positief effect te hebben op de preventie van mucositis, maar hebben mogelijk een negatief effect voor de behandeling van de tumor.⁹⁹⁹ Dit moet nog nader worden uitgezocht.

Amifostine heeft mogelijk een preventieve werking op het ontstaan van mucositis, maar er is te weinig wetenschappelijke onderbouwing om dit standaard toe te passen.^{1000 1001 1002 1003 1004} Goede mondzorg lijkt wel bij te dragen tot een significant positief effect op de preventie van mucositis; deze uitkomst is gebaseerd op een trial bij 30 patiënten.^{989 1005} Om weefselbeschadiging, in de vorm van mucositis, door verstrooiing van de straling te voorkomen, kan bij patiënten met grote vullingen, metalen kronen of implantaten in het bestralingsveld, aangeraden worden om tijdens het bestralen een beschermkap (bijvoorbeeld de fluoridekappen) te dragen. Om de nauwkeurigheid van de bestraling te garanderen, moet de patiënt de beschermkap in de mond dragen tijdens het maken van het masker en tijdens de bestraling.¹⁰⁰⁶

Concluderend zijn er vele middelen onderzocht ter preventie van mucositis, maar voor geen enkel middel bestaat er voldoende bewijs.

Xerostomie

Xerostomie is het gevoel van een droge mond, terwijl hyposialie staat voor een verminderde speekselsecretie. Een hyposialie hoeft niet altijd ten grondslag te liggen aan xerostomie en omgekeerd. Ook de samenstelling van het speeksel is van belang. In circa tweederde van de gevallen bestaat er wel een samenhang tussen de mate van hyposialie en de mate van xerostomie. De mate van hyposialie en het herstel van de speekselklierfunctie zijn vooral afhankelijk van de bestralingsdosis en het bestraalde speekselkliervolume.¹⁰⁰⁷ Preventie van hyposialie blijft de meest efficiënte behandeling. Binnen de mogelijkheden van de bestraling zal gekeken moeten worden in hoeverre de speekselklieren buiten de bestralingsvelden kunnen worden gehouden. Met 3D conformatie radiotherapie (3D-CRT) en vooral met intensiteits gemoduleerde radiotherapie (IMRT) is het steeds vaker mogelijk om de dosis in een en soms van beide parotiden beneden de tolerantiedosis (gemiddelde dosis van 26 Gy) te houden.^{1008 1009 1010 1011} De glandula parotis is de belangrijkste speekselklier voor gestimuleerde speekselproductie tijdens eten en spreken. De glandula submandibularis en de kleine speekselklieren zijn vooral belangrijk voor de ongestimuleerde continue speekselproductie. De samenstelling van het speeksel geproduceerd door de submandibularis en kleine speekselklieren bevat veel mucinen; mucinen hebben een erg belangrijke smeefunctie. Behalve behoud van functie van de parotiden is behoud van functie van de submandibularis en kleine speekselklieren van belang om klachten van xerostomie te vermijden. Subjectieve klachten van xerostomie, met name klachten van taai speeksel, zijn direct gecorreleerd met de gemiddelde dosis in de glandula submandibularis.^{1007 1009} Daarnaast is er een relatie tussen de gemiddelde dosis in de glandula submandibularis en de glandula parotis en de kans op het ontstaan van xerostomie. Bij gelijkblijvende dosis in de parotis neemt de kans op xerostomie toe bij toename van de dosis in de glandula submandibularis. Met chirurgische transpositie van de glandula submandibularis naar de submentale regio in combinatie met 3D-CRT of IMRT lijkt het mogelijk van de functie van de glandula submandibularis te behouden.^{1012 1013}

Het is gebleken dat het gebruik van pilocarpine na radiotherapie een positief effect heeft op verbetering van xerostomie door de speekselproductie te stimuleren bij patiënten waarbij nog enige restfunctie bestaat van de grote en/of kleine speekselklieren.^{1014 1015 1016 1017 1018}

Daarentegen heeft pilocarpine tijdens bestraling geen beschermend effect op het ontstaan van xerostomie; radiatieschade aan de speekselklieren wordt met pilocarpine niet voorkomen.¹⁰¹⁹

Een andere benadering ter voorkoming van radiatieschade, zoals xerostomie en mucositis, is het gebruik van 'radioprotectors' zoals amifostine, een zogenaamde 'radical scavenger'. Studies laten weliswaar een significant effect zien op preventie van acute en late xerostomie, maar dit zijn op één na (Brizel) kleine studies en vormen derhalve onvoldoende bewijs om amifostine standaard toe te passen.^{1000 1020 1021} Daarnaast zijn er praktische bezwaren, zoals de dagelijkse intraveneuze toediening van amifostine. Er zijn nog onvoldoende aanwijzingen dat subcutane toediening even effectief is als intraveneuze toediening. Het frequent optreden van bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en hypotensie is een ander praktisch bezwaar.¹⁰²² Tenslotte zijn er nog steeds zorgen over een potentieel tumorbeschermend effect; alhoewel dat in trials niet is aangetoond, maar de follow-up van deze trials is nog relatief kort.¹⁰²¹ Bij eenmaal opgetreden xerostomie resteert alleen een symptomatische behandeling. Als de speekselproductie nog is te stimuleren met gustatoire of mechanische stimuli, kan met bijvoorbeeld zuurtjes, vitamine C tabletten, pepermunt en kauwgom (suikervrij bij dentate), een goed resultaat worden bereikt. Ook pilocarpine kan een gunstig effect hebben op stimuleren van resterende speekselklierproductie. Als stimulatie onvoldoende speeksel oplevert, resteert symptomatische behandeling van de droogheidsklachten met mondspoelmiddelen en speekselsubstituten.^{1023 1024 1025} Tot nu toe is geen speekselsubstituut beschikbaar dat effectief is bij alle patiënten en het is dan ook de moeite waard verschillende substituten te proberen.¹⁰²⁶

Candidiasis

Door een veranderde locale afweer onder invloed van tumor, radiotherapie, chemotherapie, door hyposialie en veranderde speekselsamenstelling kan orofaryngeale candidiasis ontstaan. Het mondslijmvlies vertoont wit-gele, puntvormige tot confluerende verhevenheden. Dit beslag is gewoonlijk afstrijkbaar.

De incidentie van orofaryngeale candidiasis varieert afhankelijk van de patiëntenpopulatie. Preventie van orofaryngeale candidiasis bij patiënten die met chemotherapie en/of radiotherapie worden behandeld voor een maligniteit is het meest effectief (RR=0.47; betrouwbaarheidsinterval 0.29-0.78) met middelen die volledig of deels systemisch werken (geabsorbeerd worden via de tractus gastro-intestinalis). Deze resultaten komen uit de Cochrane review uit 2004.¹⁰²⁷ Deze review omvat na selectie 28 trials en 4226 patiëntendata. Lokaal werkende middelen lijken niet significant effectief in de preventie van orofaryngeale candidiasis met als enige uitzondering een mogelijk beschermend effect van amphotericine B (RR=0.43; betrouwbaarheidsinterval 0.20-0.94).

De winst van preventieve behandeling met een systemisch werkend antimycoticum moet afgewogen worden tegen potentiële toxiciteit van de behandeling. De Cochrane review kan hierover geen uitspraak doen, omdat de patiëntenpopulaties te divers zijn en ook de incidentie van orofaryngeale candidiasis sterk varieerde (5-100% met een gemiddelde van 50%). Bij een incidentie van 20% is de "numbers needed to treat" 9.

Het is moeilijk om op grond van deze review conclusies te trekken voor patiënten met een hypofarynxcarcinoom; het merendeel van de studies in deze review heeft betrekking op patiënten met haematologische maligniteiten en/of langdurige neutropenie.

In een tweede Cochrane review is gekeken naar de beste behandeling bij eenmaal ontstane orofaryngeale candidiasis.¹⁰²⁸ De review had betrekking op slechts 400 patiënten; alleen ketoconazol en clotrimazol bleken effectief te zijn. Conclusies: indien voor preventie wordt gekozen, geniet een systemisch werkend antimycoticum de voorkeur. En voor behandeling van orofaryngeale candidiasis lijkt een systemisch werkend middel ook de beste keuze.

Mondzorg

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/v (incl. duur)
Feber, T 1996 ⁹⁸⁵	B	RCT	40		Bestraling patiënten met 50% of meer van de mond in het bestralingsgebied	zout mondspoeling 0.9%	mondspoel waterstofperoxide
Dodd MJ, 2000 ⁹⁸⁴	A2	RCT	142 (51 CHX, 42 'magic' 49 zout-soda)	chemotherapie patiënten	chemotherapie patiënten Karnofsky score > 60 %	A mondspoeling chloorhexidine 0.12% B "magic" mondspoeling	

						C zout-soda mondspoeling, 12 dagen	
Spijkervet FKL, 1989 ⁹⁸⁸	B	Prospectief vergelijkend onderzoek	30		radiotherapie patiënten >50 Gy parotis+submandibularis in het bestralingsveld	mondspoeling 0.1 % chloorhexidine, 5 weken	placebo mondspoeling 5 weken
Jansma J, 1989 ⁹⁷⁹	B		7	edentate patiënten met xerostomie gemidd. bestralingsdosis 50 Gy		A controle, 6 weken B 1% NaF appl. om de dag, 6 weken C 1% NaF appl. 1x per week, 6 weken D 0.05% NaF, 6 weken mondspoeling 1x per dag, 6 weken	elk experimenteel 6 weken
Sutherland SE, 2001 ⁹⁹¹	A1	Meta-analyse van RCT's	15 studies				
Stokman MA, 2006 ⁹⁹⁰	A1	Meta-analyse van RCT's	45 studies		Preventie mucositis, hoofd-hals bestraling. Chemotheapie of chemo radiatie Engelstalige art.	A antiseptisch en antimicrobiële middelen B cytokines en groeifactoren C lokale applicaties D sucralfaat E amifostine F glutamine	Placebo of interventie, interventie
Antonadou, D 2002 ¹⁰⁰⁰	B	RCT	45 (22 amifostine 23 geen amifostine)		≥ T2 Chemoradiatie (60-74 Gy en carboplatin	300mg/m2 p.d.amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 5-10 min	Geen amifostine
Bourhis, J 2000 ¹⁰⁰¹	B	RCT	26 (13 amifostine 13 geen amifostine)		Stadium IV orofarynx, mondholte, hypofarynx en larynx ca	150 mg/m2 Amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 3 min	Geen amifostine
Koukourakis, M.I 2000 ¹⁰⁰²	B	RCT	39 (19 amifostine 20 geen amifostine)		Bestraling op primaire tumor en hals	20 min voor elke bestraling 500mg subcutaan	Geen amifostine
Vacha 2003 ¹⁰⁰³	B	RCT	50 (25 amifostine 25 geen amifostine)	Oro-/hypofarynx of larynx ca	Chemoradiatie 60 of 70 Gy en carboplatin	250 mg/m2 Amifostine <15 min voor elke	Geen amifostine

			amifostine)			bestraling via IV infuus in 10-15 min	
Buntzel 1998 ¹⁰⁰⁴	B	RCT	39(24 amifostine 14 geen amifostine)	Stadium II-IV hoofd-hals ca	Alle patiënten kregen chemoradiatie 60Gy en carboplatin	500mg/m2 Amifostine op dag1-5 en dag21-25 via IV infuus in 15 min	Geen amifostine
Rades 2004 ¹⁰²²		RCT	39	Stadium II-IV hoofd-hals ca	Alle patiënten kregen 60-70 Gy 9 patiënten kregen ook chemotherapie (cisplatin/5-FU	200mg/m2 p.d.amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 5 min	340mg/m2 p.d.amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 5 min

Conclusies:

Het is van belang dat vóór de behandeling van kanker in het hoofd-halsgebied focusonderzoek wordt uitgevoerd door een tandheelkundig team, bestaande uit een kaakchirurg, een mondhygiënist en een tandarts.

Niveau 4: D

Frequente mondspoelingen met zout/soda oplossing hebben een gunstig effect op het verminderen van mucositis.

Niveau 3: A2 Dodd⁹⁸⁴

B Feber⁹⁸⁵

Alcoholhoudende spoelingen leiden bij door bestraling ontstane mucositis tot meer irritatie van het mondslijmvlies.

Niveau 4: D

Chloorhexidine mondspoeling wordt alleen toegepast als de patiënt niet meer kan poetsen, om gingivitis en cariës te voorkomen.

Niveau 2: A2 Dodd⁹⁸⁴

B Foote⁹⁸⁷

C Spijkervet⁹⁸⁸

Bij bestraling van dentate patiënten speelt, naast een goede mondhygiëne, het appliceren van neutrale 1% NaF gel een belangrijke rol bij het voorkomen van bestralingscariës. Bij blijvende speekselvermindering wordt levenslange applicatie geadviseerd.

Niveau 3: C Jansma⁹⁷⁹

Voor het gebruik van PTA tabletten (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) als hulpmiddel ter preventie van bestralingsmucositis is onvoldoende bewijs om het standaard in te voeren.

Niveau 1: A1 Clarkson,⁹⁸⁹ Stokman,⁹⁹⁰ Sutherland⁹⁹¹

Er zijn onvoldoende bewijzen dat intraveneuze toediening van amifostine voor elke bestralingsfractie significant bestralingsmucositis kan voorkomen of de ernst kan doen verminderen.

Niveau 2: A2 Clarkson⁹⁸⁹

B Antonadou,¹⁰⁰⁰ Bourhis,¹⁰⁰¹ Koukourakis,¹⁰⁰² Buntzel¹⁰⁰⁴

Intraveneuze toediening van amifostine lijkt wel de kans op het optreden van acute en late xerostomie te kunnen voorkomen, al stuit dit op praktische bezwaren (bijwerkingen en kosten).

Niveau 1: A2 Brizel,¹⁰²⁰ Wasserman¹⁰²¹

B Antonadou¹⁰⁰⁰

Met behulp van 3D conformatie radiotherapie en IMRT is het vaak mogelijk om de dosis in een of beide parotiden te beperken en hyposialie te voorkomen.

Niveau 3: C Chao,¹⁰⁰⁸ Eisbruch¹⁰⁰⁹

Wanneer nog een restfunctie van de speekselklier bestaat heeft pilocarpine in een dosering van 3 dd 5 mg

vaak een gunstig effect op xerostomie gerelateerde klachten.

Niveau 1: A2 Johnson,¹⁰¹⁶ le Veque¹⁰¹⁷
C Horiot¹⁰¹⁵

Bij xerostomie resteert veelal slechts symptomatische therapie met gustatoire stimuli of speekselsubstituten.

Niveau 3: B Vissink¹⁰²⁵
C Jellema,¹⁰²³ Regelink¹⁰²⁴

De toepassing van amifostine ter vermindering van xerostomie stuit op praktische bezwaren.

Niveau 3: B Rades¹⁰²²

Overwegingen:

Dagelijks intraveneus toedienen van amifostine stuit op praktische bezwaren en gaat vaak gepaard met hinderlijke bijwerkingen.

Psychosociale zorg

Aanbevelingen:

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

Lotgenotencontact dient te worden aangeboden, in het bijzonder bij patiënten die een laryngectomie ondergaan.

Bij psychosociale problematiek dient er een verwijzing plaats te vinden naar een psycholoog, psychiatrisch verpleegkundige of psychiater die aanvullende psychologische diagnostiek en psychologische hulp kan bieden. Deze hulpverlener dient ervaring te hebben in de hoofd-halsoncologie. Het verdient aanbeveling om deze begeleiding ook in de follow-up aan te bieden, tot een jaar na de behandeling.

Literatuurbespreking:

Psychosociale problematiek

Het hoofd-halsgebied speelt een belangrijke rol bij de identiteit en expressiviteit. Kanker in dit gebied kan grote gevolgen hebben voor de sociale interactie en voor het zelfbeeld van de patiënt.^{897 898 899}

Kanker in het hoofd-halsgebied en de behandeling ervan gaan vaak gepaard met mutilatie van hals en gelaat, met functiebeperkingen, zoals problemen met slikken en spreken en met klachten, zoals pijn, dyspnoe en vermoeidheid.⁹⁰⁰ Als gevolg hiervan ontstaan vaak psychosociale problemen.^{900 901 902 903} In vergelijking met andere vormen van kanker komen depressies, angststoornissen en zelfmoord frequenter voor bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied.⁹⁰⁴ Ook de invloed op het sociaal functioneren en op het werk is groot. Veel (ex) patiënten isoleren zich van familie en vrienden en een aantal patiënten is niet in staat hun vroegere werkzaamheden te hervatten.⁹⁰⁵

Of patiënten psychosociale problemen ontwikkelen, hangt mede af van hun gevoeligheid voor stress en aanpassingsvermogen, van de wijze waarop zij met hun ziekte en klachten omgaan en van de steun die zij daarbij ervaren van hun omgeving.^{905 906 907} In hoeverre patiënten zich weten aan te passen aan hun ziekte hangt af van diverse factoren:

- Medische factoren: type, prognose, aard en omvang van de behandeling en bijwerkingen van de behandeling;
- Psychosociale factoren: mate van controleerbaarheid van de situatie en gehanteerde verwerkingsstrategieën;⁹⁰⁸
- Sociale factoren: socio-economisch milieu en ervaren sociale steun.^{905 906 908 909}

Een verlaagde zelfwaardering en een veranderd lichaamsbeeld, in combinatie met verminderd sociaal functioneren, geven een gevoel van verlies dat ten grondslag ligt aan depressieve gevoelens. In sommige retrospectieve studies is in 30-50% psychologische gespannenheid gevonden bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied, van enkele maanden tot jaren na de behandeling.⁹¹⁰

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie na behandeling zijn een vergevorderd stadium van de ziekte, een slechtere lichamelijke conditie, het bestaan van depressieve symptomen voor de behandeling en het optreden van veel lichamelijke klachten na de behandeling.^{906 909} Verder blijkt dat het ontbreken van sociale steun duidelijk bijdraagt aan het voorspellen van depressiviteit tot drie jaar na de behandeling.^{906 909}

In de meeste studies blijkt dat leeftijd geen risico is voor een slechtere kwaliteit van leven of depressiviteit.⁹¹¹

Psychosociale factoren als angst, depressie en boosheid kunnen leiden tot aantasting van het lichaamsbeeld en verstoring van intieme seksuele relaties.⁹¹² Omdat problemen in de seksualiteit invloed hebben op zowel de partner als de patiënt, zijn interventies meestal gericht op beiden.

Psychologische problemen van patiënten kunnen in de loop van de tijd veranderen, niet alleen qua omvang en intensiteit, maar ook qua inhoud. In het algemeen geldt hoe langer na de behandeling, hoe minder psychosociale problemen en hoe beter de kwaliteit van leven.^{906 908}

Vóór de diagnose bestaat er vaak een periode van spanning. De periode na de diagnose ervaren de meeste patiënten als bijzonder stressvol.⁹⁰⁷ Terwijl men bezig is met het verwerken van de diagnose, moeten belangrijke beslissingen worden genomen over de behandeling. De periode rondom de diagnose wordt gekenmerkt door angst als gevolg van onzekerheid en onvoorspelbaarheid van de ziekte en het verloop van de behandeling.⁹¹³ Ook tijdens de behandeling komen emotionele spanningen vaak voor. Na de behandeling zijn patiënten vaak opgelucht dat de behandeling voorbij is, maar dan kunnen ook gevoelens ontstaan zoals vrees voor het terugkeren van de ziekte, het continu moeten omgaan met gezondheidsproblemen en functiestoornissen en lichamelijke en sociale beperkingen als gevolg van de behandeling.⁹¹⁴

Als de ziekte terugkeert en de patiënt in de palliatieve fase belandt neemt de kans op lichamelijke symptomen en pijn toe, met gevolgen voor de psychische gesteldheid van de patiënt en met het risico op depressie, cognitieve disfuncties en psychiatrische morbiditeit.^{899 915}

Bij patiënten met kanker worden emotionele en psychiatrische problemen vaak niet goed of te laat onderkend door artsen.⁹¹¹

Wanneer een patiënt symptomen vertoont als vermoeidheid, slechte eetlust, piekeren en slecht slapen die ernstig zijn en lang aanhouden, dient het gehele behandelteam zich ervan bewust te zijn dat die symptomen kunnen wijzen op een depressie.

Het gehele behandelteam moet de psychosociale problematiek bij patiënten signaleren en hen de nodige zorg bieden of adequaat doorverwijzen.

Er zijn diverse initiatieven ontplooid om te komen tot een screeningsinstrument, dat gebruikt kan worden om psychosociale problemen sneller en efficiënter te signaleren.^{916 917}

Er bestaan ter signalering en objectivering van een depressie een aantal screeningslijsten. Een voorbeeld hiervan is de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Deze vragenlijst wordt gebruikt door psychiaters en psychiatrisch verpleegkundig consulenten.

Psychosociale interventies

Psychosociale hulpverlening kan steun bieden bij het omgaan met het ziek zijn, de verwerking en het vinden van een leefbare balans.

In het algemeen kunnen vijf vormen van psychosociale behandeling worden onderscheiden.⁹¹⁸

Advies is een van de belangrijkste vormen van hulpverlening. Naast inhoudelijke informatie hebben patiënten vaak ook behoefte aan aanwijzingen hoe ze met die informatie moeten omgaan en hoe ze kennis kunnen vertalen in daden of beslissingen.

Counseling is een niet-sturende manier van hulpverlening met als voornaamste doel de patiënt te helpen zicht te krijgen op onduidelijke en verwarrende gevoelens en een beslissing te nemen bij een emotionele keuze.

Psycho-educatie bestaat uit het geven van specifiek op de medische toestand en de persoonlijkheid van de patiënt toegespitste voorlichting. Door de kennis van de patiënt te vergroten, kan deze de ziekte beter accepteren, de ziekteverschijnselen beter hanteren, wordt onzekerheid gereduceerd en wordt therapietrouw verhoogd.⁹¹⁹

Psychotherapie is gericht op het verbeteren van psychologische klachten of symptomen.⁹¹⁹

Psychiatrische behandeling is geïndiceerd als sprake is van ernstige cognitieve stoornissen, psychose, depressie, delier of persoonlijkheidsstoornissen.

Uit een gecontroleerd, prospectief onderzoek bleek dat psychologische groepstherapie bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied leidde tot verbeteringen in kwaliteit van leven.⁹¹⁹

Verschillende disciplines zijn betrokken bij de psychosociale hulpverlening aan patiënten met kanker.⁹¹⁸ In de diagnostische fase ziet de patiënt de medisch specialisten en daarnaast vaak ook een oncologie verpleegkundige. Ook andere paramedische professionals, zoals fysiotherapeuten, diëtisten, logopedisten, geestelijk verzorgers en maatschappelijk werkers spelen in de periode vóór en tijdens de behandeling en ook in de follow-up een essentiële rol in de psychosociale zorg. Daarnaast wordt er ook psychosociale zorg gegeven door huisartsen en wijkverpleegkundigen.

Er is een significant verschil in psychosociaal en lichamelijk functioneren bij patiënten die curatief

behandeld zijn ten opzichte van patiënten die niet-curatief behandeld zijn.

Schriftelijke ondersteuning in de palliatieve fase kan gegeven worden in de vorm van de folders van het KWF: "Kanker als je weet dat je niet meer beter wordt", "Mensen vertellen over...kanker en sterven" en "Uitzaaiingen bij kanker" zijn hiervoor de aangewezen folders.

Psychosociale en lichamelijke factoren spelen een belangrijke rol voor de kwaliteit van leven na de behandeling. Het lijkt erop dat de rol van psychosociale factoren belangrijker is in het voorspellen van de kwaliteit van leven na de behandeling. Patiënten die moeilijk kunnen omgaan met problemen, zullen de bijwerkingen van de behandeling ook moeilijker accepteren.⁹²⁰

Lotgenotencontact

Door veel patiënten wordt lotgenotencontact als belangrijke steun ervaren, zowel voor als na de behandeling. Lotgenotencontact resulteert in een aanzienlijke reductie van psychosociale problemen.⁹²¹

Patiënten moet in het geval van een larynxextirpatie vóór de operatie lotgenotencontact worden aangeboden. Dit verloopt via de patiëntenvereniging NSVG (Nederlandse Stichting voor Gelaryngectomeerden). Daarnaast is er ook de patiëntenvereniging Stichting Klankbord welke bedoeld is voor patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied.

Conclusies:

Het grootste risico op psychosociale problemen lijkt op te treden bij patiënten met de meest uitgebreide mutilaties of lichamelijke symptomen en bij patiënten met terugkerende ziekte.

Niveau 3: C Jones,⁹⁰⁰ Rogers⁹⁰⁷

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie na behandeling lijken een hoger stadium van de ziekte, een slechtere lichamelijke conditie, het bestaan van depressieve symptomen vóór de behandeling en het optreden van veel lichamelijke klachten na de behandeling.

Niveau 3: C De Leeuw⁹⁰⁶ ⁹⁰⁹

Psychosociale begeleiding en vroegtijdige onderkenning en registratie van psychosociale problemen zijn van groot belang en hebben een positief effect op de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C Hammerlid⁹²⁰

Er zijn aanwijzingen dat lotgenotencontact in veel gevallen resulteert in een aanzienlijke reductie van psychosociale problemen.

Niveau 3: C Van den Borne⁹²¹

Voeding en dieettherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat, gezien de complexe voedingsproblematiek, een gespecialiseerd diëtist deel uit dient te maken van het team dat patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied behandelt.

De diëtist neemt de patiënt vanaf het moment van diagnose in behandeling om de voedingstoestand te beoordelen, te bewaken en indien nodig te verbeteren.

Radiotherapie en chemoradiatie

De voedings- en vochtinname verdient zowel tijdens als na de behandeling intensieve aandacht.

Voedingsbehoefte tijdens radiotherapie en chemoradiatie

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).

Orale voeding

Het geven van individuele dieettherapie door de gespecialiseerde diëtist, heeft de voorkeur boven voedingsbegeleiding door andere hulpverleners en/of het geven van standaard suppletie met drinkvoeding.

Gastrostomie

Wanneer de orale voeding niet meer in de voedings- en vochtbehoefte kan voorzien, is aanvullende of volledige sondevoeding geïndiceerd, om gewichtsverlies en dehydratie te beperken.

Bij patiënten die chemoradiatie ondergaan verdient het plaatsen van een gastrostomie voorafgaand aan de behandeling de voorkeur, vanwege het grote risico op langdurige sondevoeding gedurende de bestralingen-

en revalidatieperiode.

Wanneer voorafgaand aan de behandeling al verwacht wordt dat langdurige sondevoeding nodig zal zijn, dient een preventieve gastrostomieplaatsing te worden overwogen.

Het afbouwen van de sondevoeding en het verwijderen van de gastrostomie dient in overleg met de diëtist plaats te vinden. De gastrostomie wordt pas verwijderd als enige tijd voldoende orale voedselinname is bereikt.

Chirurgie

Het energie- en eiwitgehalte van de perioperatieve sondevoeding dient te worden aangepast aan de individuele behoefte. Het gebruik van de (sonde)voeding en het gewichtsverloop dienen regelmatig te worden geëvalueerd.

Immunonutritie

Op grond van de beschikbare literatuur is er geen plaats voor het gebruik van immunonutritie in de perioperatieve fase bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied.

Start orale voeding na chirurgie

Na chirurgie wordt de patiënt postoperatief gevoed met sondevoeding, waardoor een sufficiënte inname wordt gegarandeerd. De orale voeding kan in geval van ongestoorde wondgenezing vanaf de 7e dag postoperatief worden gestart en kan geleidelijk worden opgebouwd naar een sufficiënte voeding met een normale consistentie.

Voedingsproblemen na chirurgie

Indien stoornissen in de slik- of passagefunctie of het reuk-/smaakvermogen leiden tot een verminderde voedsel-/vochtinname, dient de diëtist de dieetbehandeling te continueren tot een stabiele situatie is bereikt. De patiënt dient zo nodig te worden verwezen naar de logopedist (zie ook hoofdstuk [Slikrevalidatie](#)).

Revalidatieperiode

Wanneer de Richtlijnen Goede Voeding niet haalbaar zijn als gevolg van voedingsproblemen door de behandeling, dient te worden gestreefd naar een adequate en zo nodig een voedingsstofverrijkte voeding.

Voeding in de palliatieve fase

Dieetmaatregelen bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied en een beperkte levensverwachting zijn gericht op het welbevinden van de patiënt, dat wil zeggen dat de kwaliteit van leven belangrijker is dan de effecten van de voeding op lange termijn.

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om EPA-verrijkte voeding te adviseren bij patiënten met progressief gewichtsverlies ten gevolge van tumor geïnduceerde cachexie.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Op het moment van diagnose verkeert ongeveer 20-55% van de patiënten met een hoofdhalscarcinoom in een slechte voedingstoestand.^{1029 1030 1031 1032 1033} Tijdens de behandeling loopt dit percentage verder op, als gevolg van de bijwerkingen van de behandeling. Ondervoeding bij ziekte, oftewel een verslechterde voedingstoestand, wordt gedefinieerd als een tekort aan energie en voedingsstoffen in het lichaam als gevolg van ziekte.¹⁰³⁴ Hoewel verschillende criteria worden gebruikt en een gouden standaard voor het vaststellen van ondervoeding ontbreekt, is ongewenst gewichtsverlies het meest gebruikte klinische criterium voor een slechte voedingstoestand. Uit onderzoek in Nederland bij 64 geopereerde patiënten met een hoofdhalscarcinoom bleek preoperatief gewichtsverlies van meer dan 10% in 6 maanden een significante voorspeller voor het optreden van postoperatieve complicaties. De voorspellende waarde van andere parameters, zoals het percentage van het ideale gewicht, de vetvrije massa in kilogram en het albumine, bleken in dit onderzoek gering.¹⁰²⁹ Gewichtsverlies heeft, onafhankelijk van de TNM-classificatie, een voorspellende waarde voor de ziektevrije overleving en mortaliteit.^{1035 1036 1037} Een slechte voedingstoestand heeft een negatieve invloed op het ziektebeloop en het resultaat van de behandeling.^{1038 1039} Complicaties, zoals vertraagde wondgenezing en mucositis, duren langer en verlopen heftiger en de immunologische afweer is verminderd.^{1038 1040 1041 1042} De ondervoede patiënt ervaart bovendien vaak een slechtere kwaliteit van leven.

Ondervoeding bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied heeft verschillende oorzaken.

Slikklachten komen veelvuldig voor op moment van diagnose en zorgen voor een verminderde voedsel- en vochtinname.^{1043 1044} De voeding van de patiënt kan op dat moment al onvolwaardig zijn als gevolg van overmatig gebruik van alcohol en tabak. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied een verhoogde cytokineproductie hebben, hetgeen kan resulteren in een verhoogd metabolisme.¹⁰⁴⁵ De noodzakelijke antitumorbehandelingen (radiotherapie, chemoradiatie en chirurgie) verstoren altijd de orale inname, waardoor, indien onbehandeld, de voedingstoestand verder verslechtert. Dieettherapie fungeert als ondersteuning van de medische behandeling. Het vermindert de kans op complicaties en heeft tevens een positief effect op het fysiek en emotioneel functioneren van de patiënt.^{1046 1047}

Tabel: Voeding en dieettherapie (zie bijlage 20)

Wetenschappelijke onderbouwing

Radiotherapie en chemoradiatie

Tijdens radiotherapie of chemoradiatie is de orale inname in toenemende mate verminderd of niet meer mogelijk, onder meer door de mucositis, schimmelinfecties, xerostomie, veranderde speekselviscositeit en smaakveranderingen (smaakverlies).^{1048 1049} Vooral geaccelereerde en gehyperfractioneerde bestralingsschema's en chemoradiatie gaan gepaard met een hoge morbiditeit, die de orale inname niet of onvoldoende mogelijk maken.¹⁰⁴⁸ Als gevolg hiervan verliest een groot deel van de patiënten (37%) meer dan 10% van hun gebruikelijke lichaamsgewicht, zowel bij gebruik van sondevoeding die tijdens de behandeling wordt gestart als zonder sondevoeding.¹⁰⁵⁰ Uit een onderzoek bij 47 patiënten met verschillende hoofd-halstumoren die chemoradiatie ondergingen, bleek dat het gewichtsverlies na chemoradiatie doorgaans wel stabiliseert, maar van de meeste patiënten niet terugkomt op het niveau van voor de behandeling.¹⁰⁵¹ In dit onderzoek is de Body Mass Index van de patiënten na de behandeling niet bekend.

Als gevolg van de radiotherapie of chemoradiatie treedt doorgaans vanaf de derde week van de behandeling smaakverlies op, waarbij de smaak meestal gedurende de behandeling grotendeels verdwijnt.¹⁰⁴⁸ Na de behandeling wordt de smaak geleidelijk beter, om na circa 1 jaar weer op het normale tot bijna-normale niveau terug te keren. Xerostomie is doorgaans irreversibel, tenzij speekselkliersparende maatregelen zijn getroffen.^{1048 1052} Na chemoradiatie verbetert de orale intake in de meeste gevallen wel. Uit één onderzoek blijkt dat bijna driekwart van de patiënten 18 maanden na chemoradiatie weer normaal kan slikken, terwijl slechts de helft van de patiënten die tijdens de behandeling sondevoeding gebruikten 18 maanden na de behandeling weer een volledig orale voeding kan gebruiken.¹⁰⁵¹ Uit ander onderzoek bleek dat 81% van de patiënten 1 jaar na de behandeling een orale voeding kon gebruiken.¹⁰⁵³ De consistentie van de voeding dient echter na de behandeling vaak te worden aangepast. Zo gebruikt een groot deel (82%) van de patiënten 1 jaar na chemoradiatie alleen zachte voeding.¹⁰⁵⁴ Twintig tot veertig procent van de patiënten heeft gedurende 3 tot 12 maanden sondevoeding nodig in verband met dysfagie en aspiratie.^{1053 1055}

Voedingsbehoefte tijdens radiotherapie en chemoradiatie

Over de invloed van radiotherapie of chemoradiatie op het metabolisme is nog weinig bekend. Uit één onderzoek bleek dat bij een gemiddelde energie-inname van ca. 120% van het basaalmetabolisme (= metabolisme tijdens rust plus de extra energie die wordt verbruikt door opname, absorptie en verwerking van voedsel) en een eiwitinname van gemiddeld 0,9 gram per kg actueel lichaamsgewicht toch nog een gewichtsverlies van gemiddeld 5 kg optrad gedurende de bestralingsperiode.¹⁰⁵⁶ Uit twee andere onderzoeken bleek dat het basaalmetabolisme in de loop van de bestralingsperiode niet toenam.^{1057 1058} De onderzoekspopulaties in deze twee studies waren echter zeer klein. Uit recent onderzoek bij patiënten met hoofdhalstumoren die radiotherapie hebben ondergaan (n=19) bleken patiënten bij een energie-inname van 30-40 kcal per kg lichaamsgewicht gemiddeld 3.3 kg ± 3.0 kg af te vallen tijdens de bestralingsperiode.¹⁰⁵⁹ In een ander onderzoek is het rustmetabolisme van 18 patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied die chemoradiatie ondergaan bepaald met behulp van indirecte calorimetrie en is dit vervolgens vergeleken met een berekening van het rustmetabolisme volgens de formule van Harris&Benedict.¹⁰⁶⁰ Het rustmetabolisme gemeten volgens indirecte calorimetrie bleek een U-vorm te hebben: verhoogd vóór en aan het einde van de behandeling. De verlaging van het rustmetabolisme in het midden van de bestralingsperiode is waarschijnlijk het gevolg van gewichtsverlies. De verhoging aan het eind van de behandeling zou kunnen worden verklaard door de verhoogde stress door de effecten van de behandeling. De berekening volgens de Harris&Benedict formule bleek het rustmetabolisme echter gedurende de hele behandelingsperiode te onderschatten.

Orale voeding (zie bijlage 23)

Er zijn verschillende studies verricht naar de invloed van dieetadviezen op de orale inname, voedingstoestand en kwaliteit van leven. In een gerandomiseerde studie¹⁰⁶¹ werden 75 patiënten verdeeld

over 3 groepen, waarbij één groep dieetadviezen kreeg op basis van 'gewone' voeding, één groep 2 pakjes aanvullende drinkvoeding per dag kreeg zonder dieetadviezen en één controlegroep voeding naar eigen inzicht gebruikte (zonder dieetadviezen en/of drinkvoeding). Zowel in de groep van patiënten die dieetadviezen kreeg als in de groep die aanvullende drinkvoeding kreeg verbeterde de orale inname gedurende de radiotherapie, echter alleen de groep die dieetadviezen had gekregen kon de orale inname op lange termijn handhaven ($p=0.005$). Van de groep patiënten die dieetadviezen kreeg kon 82% de voedingstoestand handhaven of verbeteren, tegenover 24% van de patiënten die alleen aanvullende drinkvoeding kregen ($p<0.001$). Voorts had de groep patiënten die dieetadviezen kreeg een verbetering van de kwaliteit van leven tijdens en na de radiotherapie, terwijl de overige groepen geen verbetering vertoonden.

In een andere studie werd het geven van intensieve dieettherapie, zo nodig met behulp van drinkvoeding, vergeleken met standaardbegeleiding door de verpleegkundige.¹⁰⁴⁷ De groep patiënten met intensieve dieetbegeleiding had een gemiddelde gewichtsafname van 0,4 kg gedurende de behandeling, terwijl de groep die standaardbegeleiding kreeg een gemiddeld gewichtsverlies van 4,7 kg had ($p<0.001$). Ook had de groep patiënten die slechts standaardbegeleiding ontving een significante verslechtering en minder snel herstel van de algemene kwaliteit van leven en fysiek functioneren dan de groep die intensieve dieettherapie kreeg ($p=0.009$). In een ander onderzoek waarin het geven van uitgebreide dieetadviezen is vergeleken met een controlegroep zonder dieetadvisering, bleek dat de patiënten die geen dieetadviezen hadden gekregen een significante daling van de antropometrische parameters (gewichtsverloop, triceps huidplooï, bovenarmomtrek, bovenarmspieroemtrek en Body Mass Index) hadden, terwijl deze parameters stabiel bleven in de groep patiënten die wel dieetadviezen had ontvangen ($p<0.0001$).¹⁰⁶²

Sondevoeding (zie bijlage 21)

Wanneer orale aangepaste voeding niet meer in de voedings- en vochtbehoefte kan voorzien, is sondevoeding als aanvullende of vervangende voeding geïndiceerd.

Er zijn voorspellende factoren ten aanzien van het optreden van ernstig gewichtsverlies c.q. langdurige sondevoeding tijdens radiotherapie of chemoradiatie:

- gewichtsverlies >5% binnen 1 maand of >10% binnen 6 maanden vóór aanvang van radiotherapie/chemoradiatie¹⁰⁶³
- behandeling met chemoradiatie^{1051 1063 1064}
- postoperatieve radiotherapie¹⁰⁶⁵
- alcoholabusus¹⁰⁶⁵

Het afbouwen van de sondevoeding en het laten verwijderen van een gastrostomie dient altijd in overleg met de diëtist plaats te vinden. De snelheid van afbouwen van de sondevoeding is afhankelijk van o.a. de slikfunctie, de orale energie- en eiwitinname en de orale vochtinname. De sondevoeding kan worden gestaakt wanneer de orale (aangepaste) voeding volledig in de voedings- en vochtbehoefte kan voorzien. De gastrostomie kan pas worden verwijderd bij een bewezen voldoende orale inname en een goed, stabiel lichaamsgewicht.

Gastrostomie

Bij een verwachte sondevoedingsduur van meer dan vier tot zes weken is een gastrostomieplaatsing geïndiceerd.¹⁰³⁴ Patiënten geven de voorkeur aan een gastrostomie vanwege het minder stigmatiserend effect, minder optreden van oesofageale reflux en aspiratie.¹⁰⁶⁶ Ook blijkt uit verschillende prospectieve studies dat de effectieve voedingsinname bij een neusmaagsonde kleiner is dan bij een gastrostomiesonde.^{1067 1068 1069 1070 1071} Verschillende, deels retrospectieve, onderzoeken hebben aangetoond dat het plaatsen van een gastrostomie voorafgaand aan de behandeling resulteert in een significante vermindering van gewichtsverlies, minder ziekenhuisopnames i.v.m. dehydratie en minder verslechtering van de kwaliteit van leven, vergeleken met patiënten die tijdens de behandeling startten met sondevoeding via een gastrostomie of neussonde.^{1063 1072 1073 1074 1075} Daarentegen is tevens gerapporteerd dat patiënten met een gastrostomie langer sondevoeding gebruikten en vaker gedilateerd moesten worden dan patiënten met een neussonde.¹⁰⁶⁵ Tijdens gebruik van sondevoeding dient de patiënt wel gestimuleerd te worden om te blijven slikken (zie ook hoofdstuk Slikrevalidatie).

Chirurgie

Sondevoeding als aanvullende of volledige voeding is noodzakelijk als de orale inname niet of onvoldoende mogelijk is om de voedingstoestand te handhaven of te verbeteren. Dat kan preoperatief aan de orde zijn als de patiënt in een slechte voedingstoestand verkeert en er enige wachttijd is. Dat kan postoperatief aan de orde zijn als de orale inname gedurende enige tijd (7-10 dagen) onvoldoende mogelijk

is.

Perioperatieve voedingsbehoefte

Er is nog geen goed onderzoek verricht naar de energie- en eiwitbehoefte patiënten met tumoren in het hoofd-hals gebied in de perioperatieve periode. De hoeveelheid en samenstelling van de postoperatieve sondevoeding wordt aangepast aan de individuele behoefte. In de praktijk wordt daarvoor gebruik gemaakt van twee methoden. De Harris&Benedict formule berekent het basaalmetabolisme op basis van geslacht, leeftijd, lengte en gewicht.¹⁰⁸⁰ Daarnaast wordt al dan niet een toeslag berekend voor de mate van activiteit, koorts en lichamelijke stress (als gevolg van de operatie). In de postoperatieve periode komt de energiebehoefte voor hoofd-hals oncologische patiënten hiermee uit op ca. 120% tot 150% van het basaalmetabolisme. Een andere manier is het toepassen van de vuistregel '35 kcal per kg actueel lichaamsgewicht'. Praktijkervaring heeft namelijk geleerd dat minimaal deze hoeveelheid calorieën nodig is om gewichtsverlies in de vroege postoperatieve periode te voorkomen.¹⁰⁵⁹ De eiwitbehoefte wordt geschat op 1,2 tot 1,5 gram eiwit per kg actueel lichaamsgewicht.¹⁰⁸¹ Overvoeding moet worden voorkomen, aangezien het kan resulteren in complicaties zoals het refeeding syndroom, hyperglycemie, hypertriglyceridemie en leververvetting.¹⁰³⁴ Het gebruik van de sondevoeding en het gewichtsverloop worden regelmatig geëvalueerd en zonodig wordt de voeding bijgesteld. Op geleide van de orale inname kan de sondevoeding weer worden afgebouwd, in overleg met de diëtist.

Immunonutritie (zie bijlage 22)

Men spreekt van immunonutritie na toevoeging van één of meer (voedings)stoffen aan orale voeding of sondevoeding. Naast een bron voor eiwit en energie zouden immunonutriënten een positief effect hebben op het immuunsysteem.¹⁰⁸² De meest voorkomende toevoegingen zijn arginine, glutamine, omega-3-vetzuren, nucleotiden en Medium Chain Tryglicerides (MCT-vetzuren). Er zijn drie meta-analyses uitgevoerd, waarin zowel pre- als postoperatieve studies zijn opgenomen.^{1083 1084 1085} De meta-analyse van Heyland et al. is het meest volledig. Toediening van immunonutriënten rond electieve chirurgische ingrepen gaat samen met een reductie van het aantal infecties (RR 0.53, 95% b.i. 0.42 - 0.68) en een kortere ziekenhuisopname (- 0.76 dagen, 95% b.i. -1.14 - -0.37).¹⁰⁸⁴ De meta-analyses betreffen echter studies bij patiënten met verschillende ziektebeelden, waarbij niet duidelijk is hoeveel patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied zijn geïncludeerd. Er zijn vier gerandomiseerde clinical trials verricht met immunonutritie bij patiënten met hoofdhalstumoren, waarvan één studie¹⁰⁸⁶ is opgenomen in de meta-analyse van Heyland et al.. Uit slechts één studie bleek dat patiënten die postoperatieve sondevoeding met arginine, visvetzuren en nucleotiden kregen significant minder postoperatieve infecties hadden (intention-to-treat analyse: $p < 0.02$, actuele therapie-analyse: $p < 0.04$). Preoperatieve sondevoeding (verrijkt/standaard) had geen effect op het optreden van postoperatieve complicaties. In de overige drie studies had immunonutritie geen gunstig effect op het optreden en de ernst van de complicaties en opnameduur.^{1037 1040 1089} Er zijn tevens artikelen verschenen die het gebruik van argininerijke immunonutritie (sondevoeding) bij ernstig zieke patiënten in verband brengen met een verhoogde mortaliteit door een ongewenste toename van stikstofoxide (NO).^{1088 1089}

Start orale voeding na chirurgie

In Nederland wordt postoperatief sondevoeding toegediend. De duur van de sondevoeding wisselt per instelling, maar varieert tussen 7 en 10 dagen. Bij een ongecompliceerd verloop wordt na de 7e dag gestart met orale voeding, bestaande uit of helder vloeibare dranken of dun vloeibare voeding. Vervolgens wordt de voeding via gemalen voeding opgebouwd naar normale voeding. Omdat in de meeste gevallen radiotherapie heeft plaatsgevonden voorafgaand aan de chirurgie, zal in veel gevallen de wondgenezing gestoord zijn, waardoor de benodigde duur van de sondevoeding langer dan 7 dagen zal zijn. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van het tijdstip van starten met orale voeding op de wondgenezing en fistelvorming bij patiënten die chirurgie ondergaan vanwege een hypofarynxcarcinoom. Ook is bij deze patiëntengroep niet onderzocht hoe de orale voeding idealiter dient te worden opgebouwd.

Voedingsproblemen na chirurgie

Postoperatief kunnen de slikfunctie en de voedselpassage gestoord zijn, als gevolg van vernauwing van de farynx.¹⁰⁹¹ Met name bij patiënten die chirurgie met farynxreconstructie hebben ondergaan, kunnen op lange termijn slik- of passageklachten aanwezig blijven. Uit een retrospectief onderzoek bleek dat zes maanden na de operatie 61% van de patiënten (n=62) een normale voeding met een vaste consistentie gebruikte en 29% een voeding met een zachte consistentie. De rest gebruikte of vloeibare voeding of sondevoeding. Na 1 jaar gebruikte 76% van de patiënten (n=46) een normale voeding met een vaste consistentie, 22% een zachte voeding en 1% vloeibare voeding.¹⁰⁹² Uit retrospectief onderzoek blijkt

reconstructie met een myocutane lap een risicofactor voor langdurige sondevoeding te zijn.¹⁰⁶⁵ Bij gelaryngectomeerden is de reuk verminderd, als gevolg van het ontbreken van een luchtstroom door de neus.^{897 898 899} Een verminderde reuk kan leiden tot een verminderde smaaksensatie. Een smaakstoornis kan resulteren in een veranderd voedingspatroon met risico op gewichtsverlies.¹⁰⁹⁶

Revalidatieperiode

In deze fase dienen de Richtlijnen Goede Voeding (= een voeding die voldoende energie en voedingsstoffen levert om de voedingstoestand te handhaven en toereikend is voor het dagelijks functioneren en gericht is op gezondheidsbevordering op lange termijn) te worden nagestreefd.¹⁰⁹⁷ Als gevolg van de behandeling kunnen echter chronische voedingsproblemen ontstaan, hetgeen een volwaardige orale inname kan bemoeilijken. In dat geval dient te worden gestreefd naar een adequate voeding (= een voeding die voldoende energie en voedingsstoffen levert om de voedingstoestand te handhaven en gericht is op de actuele situatie en op effecten op de middellange termijn).¹⁰⁹⁷ Dieettherapie is in de revalidatieperiode gericht op het afbouwen van sondevoeding en verder opbouwen van de orale voeding en het leren omgaan met chronische klachten en beperkingen met betrekking tot het eten.¹⁰⁹⁷ Immers, het niet normaal kunnen eten heeft, naast invloed op de voedingstoestand, ook invloed op de kwaliteit van leven.¹⁰⁵⁴ Slikrevalidatie onder begeleiding van een logopedist kan een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de voedingstoestand (zie ook hoofdstuk Slikrevalidatie).

Voeding in de palliatieve fase

Als een patiënt zich in de palliatieve/terminale fase bevindt worden er andere eisen aan de voeding gesteld dan tijdens de curatieve fase. In de palliatieve/terminale fase worden twee begrippen met betrekking tot de voeding gehanteerd; adequate en palliatieve voeding. Een adequate voeding levert voldoende energie en voedingsstoffen om de voedingstoestand te handhaven en is toereikend voor het dagelijks functioneren. Adequate voeding is gericht op de actuele situatie en op effecten op middellange termijn, niet op gezondheidsbevordering op langere termijn.¹⁰⁹⁷

Als er sprake is van progressieve ontwikkeling van de ziekte, het overlijden binnen enkele weken verwacht wordt en de symptomatische behandeling gericht is op reductie van klachten is palliatieve voeding aan de orde. Palliatieve voeding is primair gericht op het maximaal welbevinden en het oplossen of kunnen omgaan met klachten. Het handhaven van de voedingstoestand en het leveren van voldoende energie en voedingsstoffen is niet uitgesloten maar heeft geen prioriteit. Palliatieve voeding is gericht op de actuele situatie en op effecten op de korte termijn.¹⁰⁹⁷

In de praktijk doen zich regelmatig situaties voor waarin een keuze tussen adequate en palliatieve voeding niet goed mogelijk is. Dat is bijvoorbeeld aan de orde als de keuze voor een behandeling nog wordt overwogen en de beslissing om met sondevoeding een adequate voeding te garanderen nog niet kan worden genomen. Dat is ook aan de orde als de prognose slecht is, maar de patiënt nog niet in een terminaal stadium verkeert. In die situaties kan een zo optimaal mogelijke voeding d.w.z. optimaal in de gegeven omstandigheden worden geadviseerd, rekening houdende met de mogelijkheden van dat moment en de wensen van de patiënt.¹⁰⁹⁷ Indien er sprake is van een inoperabele obstructieve tumor is sondevoeding daarbij niet uitgesloten. De keuze voor een neus-maagsonde of gastrostomie is afhankelijk van de verwachte duur van de sondevoeding, aanwezige obstructieklachten en de wensen van de patiënt.¹⁰⁹⁹

Ten gevolge van de progressie van de ziekte kan tumor geïnduceerde cachexie optreden. Daarnaast kunnen specifieke voedingsproblemen als gevolg van de tumorgroei aanwezig zijn, zoals slik- en passageklachten, naast chronische bijwerkingen van eerdere behandeling(en). Voedingsproblemen hebben effect op het fysiek, psychisch en sociaal functioneren van de patiënt.¹⁰⁹⁹

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

Tumor geïnduceerde cachexie leidt tot progressief gewichtsverlies door afbraak van vet- en spierweefsel. Door de metabole ontregeling hebben hypercalorische voeding en eelustbevorderende middelen een beperkt effect op het gewichtsverloop en de hoeveelheid spiermassa. Eicosapentaeenzuur (EPA) heeft een gunstig effect op mediators van cachexie. In een review zijn acht klinische studies onderzocht.¹¹⁰⁰ Het betrof het gebruik van met EPA-verrijkte drinkvoeding en visoliecapsules met EPA. Vijf van de acht studies betroffen patiënten met een pancreaskopcarcinoom. Er zijn geen studies bekend waarbij het effect van EPA op tumor geïnduceerde cachexie bij een tumor in het hoofd-halsgebied is onderzocht. Uit de review blijkt dat er aanwijzingen zijn voor een gering positief effect van EPA-verrijkte drinkvoeding op gewichtsverlies bij patiënten met pancreascarcinoom. Wat betreft het effect van EPA-verrijkte drinkvoeding op de kwaliteit van leven en op tumorgroei zijn te weinig gegevens bekend.

Conclusies:

De voedingstoestand is op het moment van de diagnose bij 20-55% van de patiënten met een hoofd-halscarcinoom verslechterd en zal, indien onbehandeld, verder verslechteren als gevolg van de anti-tumorbehandeling.

Niveau 3: B Van Bokhorst-de van der Schueren¹⁰²⁹
C Lees,¹⁰³⁰ Matthews,¹⁰³¹ Brookes,¹⁰³² Jager-Wittenaar¹⁰³³

Ernstig gewichtsverlies is een belangrijke voorspeller voor het optreden van postoperatieve complicaties en de prognose op lange termijn. Een slechte voedingstoestand heeft een negatieve invloed op het ziektebeloop, het resultaat van de behandeling en de kwaliteit van leven.

Niveau 3: B Van Bokhorst-de van der Schueren¹⁰²⁹
C Ngyuen,¹⁰³⁵ Regueiro¹⁰³⁶

Radiotherapie en chemoradiatie

De voedings- en vochtinname wordt zowel tijdens als na de behandeling verstoord door de bijwerkingen van radiotherapie en chemoradiatie.

Niveau 3: C Newman,¹⁰⁵¹ Ackerstaff,¹⁰⁵³ List¹⁰⁵⁴

Voedingsbehoefte tijdens radiotherapie en chemoradiatie

Waarschijnlijk is 120% van het basaalmetabolisme aan energie en 1,0 gram eiwit per kg actueel lichaamsgewicht niet voldoende om gewichtsverlies te voorkomen tijdens radiotherapie.

Niveau 3: C Enig¹⁰⁵⁶

Er zijn aanwijzingen dat de energie- en eiwitbehoefte bij chemoradiatie hoger wordt in de loop van de behandelingsperiode.

Niveau 3: C Garcia-Peris¹⁰⁶⁰

Orale voeding

Het geven van dieetadviezen heeft een gunstige invloed op de orale inname, voedingstoestand en kwaliteit van leven van patiënten die radiotherapie ondergaan.

Niveau 2: A2 Ravasco¹⁰⁶¹
B Isenring,¹⁰⁴⁷ Macia¹⁰⁶²

Gastrostomie

Het is aannemelijk dat bij aanwezigheid van risicofactoren (>5% gewichtsverlies binnen 1 maand/>10% gewichtsverlies binnen 6 maanden voorafgaand aan de behandeling, chemoradiatie, postoperatieve radiotherapie, alcoholabusus) het starten van sondevoeding (al dan niet via een gastrostomie) voorafgaand aan de behandeling het gewichtsverlies, het aantal ziekenhuisopnames in verband met dehydratie en verslechtering van de kwaliteit van leven reduceert.

Niveau 2: B Fietkau,¹⁰⁷² Lees¹⁰⁷⁵
C Beaver,¹⁰⁶³ Scolapio,¹⁰⁷³ Lee¹⁰⁷⁴

Chirurgie

De werkgroep is van mening dat de energiebehoefte postoperatief wordt geschat op 120-150% van het basaalmetabolisme, en de eiwitbehoefte op 1,2-1,5 gram eiwit per dag (BMI 18,5 - 27).

Niveau 4: D Goodwin¹⁰⁸¹

Immunonutritie

Er is onvoldoende bewijs dat immunonutritie bij patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied een gunstig effect heeft op het optreden en de ernst van complicaties en de opnameduur.

Niveau 2: B Riso,¹⁰⁴⁰ Snijderman¹⁰⁸⁶

Het gebruik van argininerijke sondevoeding in de perioperatieve fase gaat bij ernstig zieke patiënten mogelijk gepaard met een toename van de mortaliteit.

Niveau 2: B Atkinson,¹⁰⁸⁸ Bertolini¹⁰⁸⁹

Start orale voeding na chirurgie

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor het huidige gevoerd beleid ten aanzien van de duur van de sondevoeding en opbouw van de orale voeding na chirurgie bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom in Nederland.

Niveau 3: B Rodriguez-Cuevas¹⁰⁹⁰

Voedingsproblemen na chirurgie

Patiënten die chirurgie hebben ondergaan kunnen langdurig last houden van klachten als slik- of passagestoornissen en reuk- en smaakstoornissen. De voeding dient hierop te worden aangepast.

Niveau 3: C Ward,¹⁰⁹¹ Julieron¹⁰⁹²

Revalidatieperiode

(Chronische) voedingsproblemen als gevolg van de behandeling kunnen het nastreven van de Richtlijnen Goede Voeding bemoeilijken.

Niveau 4: D Doornink,¹⁰⁹⁷ Vogel¹⁰⁹⁸

Voeding in de palliatieve fase

Adequate voeding in de palliatieve fase is gericht op het niet onnodig laten verslechteren van de voedingstoestand.

Niveau 4: D Doornink¹⁰⁹⁷

Palliatieve voeding is gericht op maximaal welbevinden.

Niveau 4: D Doornink¹⁰⁹⁷

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van EPA op tumor geïnduceerde cachexie bij patiënten met tumoren in het hoofd-hals gebied.

Niveau 3: B van der Meij¹¹⁰⁰

Overwegingen:

Gastrostomie

Zowel bij het plaatsen en het gebruik van een neusmaagsonde als bij het plaatsen en het gebruik van een gastrostomie bestaat kans op complicaties. Neusmaagsondes vervaardigd uit polyurethaan (PUR) zijn geschikt voor langdurig gebruik, tot 6 weken. Siliconensondes zijn geschikt voor zeer langdurig gebruik.¹⁰³⁴ Hoewel een PEG (percutane endoscopische gastrostomie) en PRG (percutane radiologische gastrostomie) beide effectief en veilig zijn, wordt in Nederland de PEG het meest toegepast. Ernstige complicaties (bv. peritonitis, entmetastasen, aspiratie) bij een PEG treden op bij minder dan 3%, terwijl kleine complicaties (bv. lekkage van maaginhoud, ileus, abces, cellulitis, infectie, pijn, verstopte sonde) bij 5-15% van de patiënten optreden.¹⁰⁷⁶ Ernstige complicaties bij een PRG treden op bij 0-6% van de patiënten en kleine complicaties bij 3-15%.¹⁰⁷⁷ Toediening van antibiotica-profylaxe kan de kans op infectie verkleinen.¹⁰⁷⁸ De kans op complicaties is bij patiënten met een slechte voedingstoestand cq verminderde immuunfunctie hoger dan bij patiënten die in een goede voedingstoestand verkeren en een goede immuunfunctie hebben. Als gevolg hiervan is ook de kans op complicaties bij een therapeutische gastrostomie-plaatsing groter dan bij een preventieve gastrostomie-plaatsing voorafgaand aan de behandeling.

In de literatuur zijn verschillende gevallen van het optreden van entmetastasen als gevolg van PEG-plaatsing gerapporteerd.¹⁰⁷⁹ Het zeldzame risico op entmetastasen lijkt vooral op te treden als bij het plaatsen van de PEG gebruik wordt gemaakt van de 'pull'-methode, ook wel bekend als de techniek volgens Ponsky en Gauderer.

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

De dieetcompliance bij het gebruik van EPA-verrijkte voeding is vaak niet optimaal, tengevolge van de smaak en de verzadigingswaarde van de EPA-verrijkte drinkvoeding. Dit geldt overigens ook voor drinkvoeding zonder EPA.

Palliatieve zorg

Aanbevelingen:

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Palliatieve chemotherapie dient te worden overwogen bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd hypofarynxcarcinoom indien sprake is van een WHO performance status van 0-2 met meetbare tumor of evalueerbare klachten ten gevolge van tumorgroei, of als op korte termijn dergelijke klachten zijn te verwachten. Behandeling in studieverband heeft de voorkeur. Buiten studieverband is methotrexaat de primaire keuze; in geselecteerde gevallen kan worden gekozen voor combinatiechemotherapie (cisplatinum + 5-fluorouracil).

Palliatieve radiotherapie bij recidief of vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Palliatieve radiotherapie kan worden overwogen bij patiënten met een locoregionaal recidief of vergevorderd hypofarynxcarcinoom met klachten ten gevolge van de tumor of bij wie deze op korte termijn zijn te verwachten. Afhankelijk van conditie en levensverwachting kan fractionering worden geïndividualiseerd.

Palliatieve chirurgie

Palliatieve chirurgie van patiënten met een niet curatief te behandelen primair of recidief hypofarynxcarcinoom beperkt zich tot procedures waarbij door middel van 'debulking' met laser of diathermie verkleining van een obstruerende tumor wordt nagestreefd.

Pijnbestrijding

De werkgroep is van mening dat pijn bij patiënten met hypofarynxcarcinoom in eerste instantie dient te worden behandeld volgens de pijnladder van de WHO. Pijntherapie kan effectiever worden als patiënten voorlichting krijgen over de mechanismen van pijn en het optimaal gebruik van de medicatie. (zie ook de richtlijn [Pijn in de palliatieve fase](#))

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Patiënten met primaire tumoren of recidief tumoren, voor wie geen curatieve behandeling meer bestaat, komen in aanmerking voor palliatieve behandeling.¹³¹⁷ Voor er met een palliatief beleid begonnen wordt, wordt de patiënt minimaal éénmaal besproken in een multidisciplinaire hoofd-halswerkgroep. Daar moet worden vastgesteld dat er geen curatieve opties meer zijn. De palliatieve behandeling is gericht op het zo lang mogelijk handhaven van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven. Daarom vindt deze palliatieve behandeling zo dicht mogelijk bij huis plaats. De palliatieve zorg kan vanuit een NWHHT-centrum gecoördineerd worden en zonodig kan gespecialiseerde assistentie worden verleend in samenwerking met de perifeer specialist, huisarts of verpleeghuisarts.

Een palliatieve behandeling kan op de tumor gericht (b.v. chemotherapie, radiotherapie en chirurgie), en niet op de tumor gericht zijn. Voor de op de tumor gerichte palliatieve behandeling wordt in de literatuur geen voorkeur voor radiotherapie of chemotherapie gevonden. In het algemeen gaat bij een nog locoregionaal gelokaliseerd tumorproces de voorkeur uit naar palliatieve radiotherapie. Bij het gelijktijdig bestaan van metastasen op afstand heeft in het algemeen chemotherapie de voorkeur. In sommige gevallen kan chirurgie lokale klachten verhelpen.

Een apart onderdeel vormt de palliatieve zorg met aandacht voor symptoombestrijding:

- behandeling van lokale problemen zoals wondproblemen, ulceratie, bloeding, enzovoort;
- controleren van vitale functies zoals onder andere (onder)voedingsproblemen, metabole ontregeling, ademhalingsproblemen, enzovoort;
- pijnbestrijding.

Bij iedere palliatieve behandeling worden de bijwerkingen en morbiditeit van de ingrepen steeds afgewogen tegen de kans op de te verwachten winst aan kwaliteit van leven. Dit geldt ook voor het aanbrengen van een tracheostomie of een percutane gastrostomie voedingssonde. Deze afweging is zeer individueel bepaald. Met palliatieve chemotherapie of radiotherapie is tot nu toe geen effect op de overleving gezien. Ook 'niets doen' kan soms een goede optie zijn. Palliatieve zorg is niet specifiek voor de verschillende hoofd-hals tumoren en voor richtlijnen over palliatieve zorg wordt verwezen naar bestaande literatuur.^{1318 1319} Zie ook de 38 richtlijnen via <http://www.pallialine.nl/> betreffende de palliatieve zorg en **richtlijn pijn bij kanker (link)**

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hoofd-hals regio
Er is wordt verondersteld dat de gevoeligheid voor chemotherapie van de plaveiselcelcarcinomen in het hoofdhalsgedebied voor alle localisaties hetzelfde is, met uitzondering van de nasofarynx.

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsgedebied heeft een beperkte effectiviteit. De percentages van regressie van het tumorvolume van meer dan 50% (complete en partiele respons) liggen in de gepubliceerde gerandomiseerde studies meestal tussen 10-40%.^{1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339} Deze percentages zijn lager dan bij inductiechemotherapie.

Combinatiechemotherapie, vergeleken met monochemotherapie met methotrexaat of cisplatinum, laat in vrijwel alle studies hogere responspercentages zien, hoewel het verschil niet altijd significant is. Een meta-analyse van een aantal van deze studies^{1320 1321 1323 1325 1326 1327 1328 1329 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1338} liet zien dat combinatiechemotherapie tot significant hogere responspercentages leidt, maar ook met significant meer bijwerkingen gepaard gaat, vooral met misselijkheid en braken.¹³²² In een studie werd chemotherapie (cisplatinum, bleomycine of een combinatie daarvan) vergeleken met een niet-behandelde groep.¹³³⁴ De overleving in de chemotherapiegroep was significant langer dan in de niet-behandelde groep met mediane overlevingscijfers van respectievelijk 4.2, 2.8 en 4.0 maanden versus 2.1 maanden. De mediane overleving bedraagt in de meeste gerandomiseerde studies 5-7 maanden. In vrijwel geen van de studies wordt een verschil in overleving tussen verschillende vormen van chemotherapie gevonden. In veel van deze studies is de 'performance status' van de patiënten een significante voorspeller van respons en overleving. Bij een retrospectieve analyse van 496 patiënten die werden behandeld met chemotherapie, waren een locoregionaal recidief, een WHO performance status van 0-1 en geen eerdere behandeling met chemotherapie, onafhankelijke gunstige prognostische factoren voor de overleving.¹³³⁶ Palliatieve chemotherapie is primair gericht op verbetering van de kwaliteit van leven. Daarbij is de veronderstelling dat vermindering van het tumorvolume leidt tot een vermindering van de tumorgerelateerde symptomen en daardoor tot verbetering van de kwaliteit van leven. Slechts weinig studies hebben het effect van chemotherapie op de kwaliteit van leven onderzocht. Bij een groep van 57 patiënten met een recidief hoofdhalstumor die chemotherapie kregen, met name de combinatie van cisplatinum en 5-fluorouracil, werd gezien dat 43% van de symptomen, vooral pijn, zwelling en dysfagie, verbeterden na behandeling.¹³²⁴ Bij patiënten met een objectieve tumorrespons trad in 67% een verbetering van een of meer symptomen op. In een andere studie bij patiënten met een vergevorderd of gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom die behandeld werden met chemotherapie, werd een verbetering van pijn en dysfagie waargenomen bij respectievelijk 58% en 44%. Dit bleken vrijwel uitsluitend patiënten met een objectieve tumorrespons te zijn.¹³³⁰ In geen van de gerandomiseerde studies is kwaliteit van leven als eindpunt gebruikt. Een uitspraak over hoe de verschillende vormen van chemotherapie zich tot elkaar verhouden met betrekking tot hun invloed op kwaliteit van leven kan dan ook niet worden gedaan. Gelet op de beperkte effectiviteit vindt palliatieve chemotherapie bij patiënten met een irresectabel recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx bij voorkeur in studieverband plaats. In onderzoeksverband worden remmers van de EGFR ('epidermal growth factor receptor') en remmers van de bloedvatnieuwvorming (angiogenese) getest als monochemotherapie en in combinatie met chemotherapie als palliatieve behandeling. Buiten studieverband kan palliatieve chemotherapie worden overwogen, mits aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- geen mogelijkheden tot in opzet curatieve chirurgie of radiotherapie;
- behandelingswens van de patiënt;
- aanwezige of op korte termijn te verwachten tumorgerelateerde klachten;
- WHO performance status 0-2;
- meetbare of evalueerbare tumor;
- normale nierfunctie.

Indien wordt besloten tot palliatieve chemotherapie is de eerste keuze monochemotherapie met methotrexaat (responspercentage 10-20%; mediane overleving 4-6 maanden). Het voornaamste argument voor deze keuze is de geringe belasting van deze poliklinische behandeling. Combinatie chemotherapie, bijvoorbeeld met cisplatinum en 5-fluorouracil, heeft weliswaar een hoger responspercentage (30-40%), maar is een veel intensievere behandeling waarvoor opname noodzakelijk is en waarbij tevens een grotere kans op bijwerkingen bestaat. In geselecteerde gevallen, waarbij bijvoorbeeld wordt gestreefd naar een snel effect, kan voor combinatiechemotherapie worden gekozen.

Palliatieve radiotherapie bij recidief of vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Over het effect van palliatieve radiotherapie bij het lokaal vergevorderde, gerecidiveerde of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied is weinig onderzoek beschikbaar. Vaak is sprake van grote diversiteit aan tumorlokalisaties, patiëntselecties, eerdere behandelingen en definities van eindpunten, hetgeen vergelijking van de spaarzame en veelal retrospectieve studies moeilijk maakt. De gevoeligheid voor radiotherapie van de verschillende plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied lijkt niet van elkaar te verschillen.

Een review uit 1996 analyseerde de literatuur over palliatieve radiotherapie in hoofd-halskanker. Van de 298 referenties waren er slechts 26 bruikbaar. Veelal ontbrak informatie over de mate en duur van de palliatie en was er weinig informatie over dosering, juiste fractionering en bijwerkingen. De onderzoekers concludeerden dat er te weinig data waren om aanbevelingen te doen.¹³⁴⁴ Te palliëren klachten met radiotherapie zijn: pijn, zwelling, dysfagie, huidulceratie, bloeding, tumorreductie en tot op zekere hoogte dyspneu/stridor.

In het kader van palliatie hebben korte bestralingsschema's met weinig bijwerkingen de voorkeur. In een fase I-II studie bij 37 patiënten, waarvan zes eerder bestraalde patiënten, wordt een verbetering van de klachten beschreven bij 85% van de patiënten die bestraald werden tot een dosis van 44 Gy in fracties van 3.7 Gy.¹³⁴⁵ De duur van de respons in deze serie blijft onvermeld. De gemiddelde overleving na radiotherapie was 4.5 maanden. Corry, et al. gebruikt een soortgelijk bestralingsschema (QUAD-SHOT): tweemaal daags 3.5 Gy op twee opeenvolgende dagen (14 Gy) met herhaling na vier weken en maximaal 3 series met myelumprotectie bij de derde serie. Cumulatief is de dosis na drie series 42 Gy. In deze serie van 30 patiënten, was er verbetering of stabilisatie van klachten bij 77%. In 53% was er een PR of CR van tumor en/of lymfkliermetastasen met een responsduur van respectievelijk 5.7 en 5.2 maanden. In geval van stable disease was er een responsduur voor de tumor van 1.8 maanden en voor de lymfklieren van 9.5 maanden, 85% had verbetering of stabilisatie van dysfagie en 88% verbetering of stabilisatie van pijnklachten. De overall kwaliteit van leven was verbeterd bij 44%. Het merendeel van deze patiënten had ook een objectieve respons. Acute bijwerkingen van deze bestralingsschema's zijn minimaal. Ernstige late bijwerkingen komen niet voor. Wel worden bij 25% van de patiënten toename van xerostomieklachten en smaakveranderingen beschreven.¹³⁴⁶

Het effect van 10 x 3 Gy of 2 x 10 Gy wordt beschreven bij 40 patiënten met halskliermetastasen van onbekende primaire origine. Het totale responspercentage bedroeg 88% terwijl bij 77% van de patiënten sprake was van een vermindering van klachten.¹³⁴⁷ Subjectieve verbetering wordt beschreven bij 81% van een groep patiënten in een matige conditie (mediane Karnofsky van 60%) met 50 Gy 'split-course' radiotherapie en bleomycine intraveneus, 6 x 10 mg. Het responspercentage bedroeg 69% met een mediane duur van zeven maanden. In 47% van de gevallen ontwikkelde zich evenwel een graad III mucositis.¹³⁴⁸ Palliatieve radiotherapie leidt bij de meerderheid van de patiënten tot verlichting van symptomen, onafhankelijk van eerdere (curatieve) bestraling. Voor patiënten, die behandeld worden met palliatieve intentie, zou de keuze van fractionering van de radiotherapie eerder gebaseerd moeten worden op lichamelijke conditie en ingeschatte overlevingsduur van de patiënt dan op radiobiologische gronden. Patiënten met een zeer beperkte levensverwachting zouden behandeld kunnen worden met een hypofractioneringsschema (bijvoorbeeld 20 Gy in 2-4 fracties) en patiënten met een wat betere levensverwachting met een schema van 30 Gy in tien fracties.^{1346 1349}

Radiotherapie bij skeletmetastasen

Skeletmetastasen geven frequent aanleiding tot pijnklachten en kunnen resulteren in pathologische fracturen. Uit verschillende gerandomiseerde studies, waaronder de Nederlandse Botmetastasen Studie, is gebleken dat een eenmalige bestralingsfractie van 8 Gy net zo effectief is als multiple fracties (bijvoorbeeld 6 x 4 Gy) met betrekking tot pijnreductie. In geval van een (dreigende) pathologische fractuur bestaat de behandeling uit osteosynthese gevolgd door gefractioneerde radiotherapie (5 of 6 maal 4 Gy).^{1350 1351 1352 1353 1354 1355}

Palliatieve chirurgie

'Debulking'

Onder bepaalde omstandigheden kan 'debulking' van een obstruerend tumorproces zinvol zijn om luchtpassage en/of voedselpassage te waarborgen. Bij voorkeur geschiedt deze behandeling met CO₂-laser of Nd-Yag-laser, onder algehele anesthesie. Naast tumorverkleining biedt deze behandeling de mogelijkheid om de kans op bloedingen uit de tumor te beperken. Een ander voordeel is dat de behandeling desgewenst kan worden herhaald.^{1356 1357} Indien deze behandelingsfaciliteit niet beschikbaar is kan 'debulking' met diathermie worden verricht. Naast het creëren van extra ruimte kan 'debulking' ook een gunstig effect op de pijnklachten hebben.

De mogelijkheden van fotodynamische therapie (PDT) zijn tegenwoordig aanzienlijk verruimd. De recente ontwikkelingen op het gebied van de 'photosensitizers' en lasertechnologie, met name een significante bekorting van de behandelingsstijden en duur van de lichtgevoeligheid, zijn hiervoor van belang.¹²⁸³ PDT

vormt in geselecteerde gevallen nu een alternatief voor palliatieve behandeling van lokaal obstruerende tumoren en gemakkelijk bloedende metastasen in de hals.¹²⁸⁴

Ademnood

Een tracheotomie kan bij sommige patiënten verlichting geven bij ademnood door een obstruerende tumor in de hypofarynx.

Dreigende carotis 'blow-out'

Bij patiënten die een halsklierdissectie en bestraling hebben ondergaan, vormt een blootliggende arteria carotis een levensbedreigende situatie met een sterk verhoogd risico op een carotis 'blow-out'. Soms kan bij uitbehandelde patiënten met een redelijke levensverwachting deze complicatie worden voorkomen door sluiting van het defect met een gesteeld (huid)speertransplantaat.¹²⁸⁵ Deze behandeling is weinig belastend voor de patiënt en vereist slechts een korte ziekenhuisopname.

Pijnbestrijding

(zie ook de richtlijn [Pijn in de palliatieve fase](#) en [richtlijn pijn bij kanker](#))

Adviezen over het bestrijden van pijn bij patiënten met kanker zijn gebaseerd op algemene overzichtsartikelen, casuïstiek en adviezen en aanbevelingen van experts.

Farmacologische behandeling

De basis voor de farmacologische pijnbehandeling bij kanker is de 'pijnladder', uitgegeven door de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO).¹³¹⁷ (zie bijlage 13)

Zenuwblokkades en toediening van opiaten via het CZS

Als therapie volgens de WHO pijnladder niet voldoende pijnstilling geeft, kunnen zenuwblokkades worden overwogen. Zenuwen die hiervoor in aanmerking komen zijn de n. trigeminus, ganglion stellatum, en n. glossopharyngeus. Resultaten zijn variabel en niet voorspelbaar.¹²⁹⁵

De laatste jaren wordt steeds vaker gerapporteerd over behandeling van pijn bij vergevorderde kanker in het hoofd-halsgebied door middel van epidurale of intrathecale morfinetoediening via geïmplanteerde katheters.^{1297 1298 1299} Intrathecale toediening heeft de voorkeur, omdat kan worden volstaan met lagere doseringen waardoor vooral de bijwerkingen van opiaten kunnen worden verminderd. Behalve morfine worden middelen als bupivacaine (lokaal anestheticum) en clonidine (alpha₂-agonist) toegediend, meestal in combinatie met morfine. Hoewel infecties en de complicaties hiervan een probleem kunnen zijn bij langdurig gebruik, kunnen deze worden verminderd door gebruik te maken van een tunneltechniek. Een enkel artikel beschrijft het gebruik van intraventriculaire morfine voor onbehandelbare pijn bij vergevorderde kanker van het hoofd-halsgebied.¹³⁰¹

Conclusies:

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hoofd-hals regio

Het is aangetoond dat palliatieve chemotherapie bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd hypofarynxcarcinoom leidt tot een tumorrespons bij 10-40% van de patiënten; de mediane overleving bedraagt 5-7 maanden.

Niveau 1: A1 Browman¹³²²

A2 Liverpool H&N,¹³²⁰ De Conti,¹³²⁵ Grose,¹³²⁹ Jacobs,¹³³² Vogl,¹³³⁷

Williams,¹³³⁸ Clavel,¹³⁴⁰ Forastier,¹³⁴¹ Schornagel¹³⁴² Schrijvers¹³⁴³

Palliatieve radiotherapie bij recidief of vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van de hoofd-hals regio

Er zijn aanwijzingen dat palliatieve radiotherapie bij patiënten met een locoregionaal recidief of vergevorderd hypofarynxcarcinoom leidt tot een responspercentage van 60-80% wat betreft vermindering van klachten.

Niveau 3: C Paris,¹³⁴⁵ Corry,¹³⁴⁶ Erkal¹³⁴⁷

Palliatieve chirurgie

Literatuurgegevens over het effect van palliatieve chirurgie in het hoofd-halsgebied zijn slechts in beperkte mate beschikbaar en bespreken voornamelijk technische aspecten.

Niveau 3: C Laccourreye¹³⁵⁶

Pijnbestrijding

De basis voor de farmacologische pijnbehandeling bij kanker is de 'pijnladder' uitgegeven door de WHO.

Niveau 3: B Wit de¹³⁶⁶

C Vecht¹³⁶⁵

D WHO¹³¹⁷

Zenuwblokkades lijken in enkele gevallen goede resultaten te geven bij bestrijding van pijn bij patiënten met kanker van de mondholte en orofarynx. In gevallen waar andere toedieningsvormen onvoldoende pijnstilling geven of onbehandelbare bijwerkingen, kan worden gekozen voor de epidurale of intrathecale toedieningsroute.

Niveau 3: C ¹²⁹⁷ ¹²⁹⁸ ¹²⁹⁹

Follow up

Literatuurbespreking:

Het routinematig controleren van een patiënt na een behandeling met curatieve intentie van een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied heeft als hoofddoel:
Vroegtijdig opsporen van een lokaal en/of regionaal recidief.

Als nevendoelen kunnen worden genoemd:

- psychosociale begeleiding;
- begeleiding en revalidatie na behandeling;
- registratie en behandeling van eventuele bijwerkingen en complicaties van de ondergane therapie;
- vroegtijdig opsporen van een tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied, de slokdarm of de lagere luchtwegen;
- mogelijkheid van evaluatie van het eigen therapeutisch handelen.

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

- bestaan van een nieuwe curatieve of levensverlengende behandeling;
- recidief moet een betere prognose hebben bij vroegere ontdekking;
- recidief frequentie moet niet te laag zijn;
- patiënt moet in staat zijn de recidief behandeling te ondergaan en deze ook willen 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.

De effectiviteit van follow-up wordt vooral bepaald door de resterende mogelijkheden van behandeling van een lokaal of regionaal recidief.

De veronderstelling is dat controles bijdragen tot een betere levensverwachting en kwaliteit van leven wanneer een incident zoals boven beschreven zo vroeg mogelijk wordt onderkend. Indien bij het larynxcarcinoom sprake is van een lokaal recidief, wordt in 35 tot 60% van de gevallen een succesvolle behandeling beschreven.^{1369 1370}

Als patiënten reeds een combinatiebehandeling van radiotherapie en chirurgie hebben ondergaan, is er in het geval van een lokaal recidief een zeer slechte prognose. Ook wanneer er tijdens routinematige follow-up metastase(n) op afstand worden ontdekt, is de prognose doorgaans infaust.

Gerandomiseerd onderzoek met als onderwerp de doelmatigheid van controles, is niet beschreven en waarschijnlijk niet haalbaar.^{1371 1372 1373}

Met betrekking tot maligne tumoren in het hoofd-halsgebied bestaat er internationaal geen consensus over het aantal van en het interval tussen routinecontroles, noch bestaat er inzicht in de doelmatigheid van deze controles. Slechts vier studies geven indicaties in dezen, doch zijn louter beschrijvend.^{1374 1375 1376 1377}

Op basis van de studies van het promotie onderzoek van Ritoe (2007) bij patiënten met een larynxcarcinoom kan worden gesteld dat slechts in 2% van alle routine controlebezoeken een patiënt met een asymptomatisch recidief wordt opgespoord. 88% van de locoregionale recidieven wordt ontdekt in de eerste drie jaar na het afsluiten van de behandeling. Indien onderscheid wordt gemaakt tussen een hoog risicogroep en een laag risicogroep dan blijken T-stadium, al of niet continueren met roken en histologische differentiatie bepalende factoren te zijn. Het risico op een locoregionaal recidief was in de beschreven serie van 402 larynxcarcinoompatiënten 15% wat betreft de laag risicogroep (T1, gestopt met roken en een goed gedifferentieerd carcinoom) en 29% wat betreft de hoog risicogroep. De leadtime wordt geschat op 4 tot 6 weken. Een interval van een half jaar tussen controles lijkt dan ook te lang om vroegtijdig asymptomatische recidieven op te sporen.^{1378 1379}

Ook kan het nut van een jaarlijkse longfoto van patiënten na behandeling van een carcinoom van de larynx of de mondholte niet worden aangetoond.^{1380 1381 1382 1383} Dit komt overeen met de teleurstellende resultaten van screening van een populatie voor longkanker.^{1384 1385} Ander onderzoek naar het nut van sputumcytologie en routinematige bronchoscopieën in dit kader heeft evenmin aanleiding gegeven tot het opnemen van deze onderzoeken in de follow-up-procedure.¹³⁸⁶ Er zijn wel aanwijzingen dat een CT-scan van de thorax zinvol kan zijn voor het vroeg opsporen van bronchuscarcinomen bij patiënten die tot de risicogroep behoren.^{1387 1388}

Een meta-analyse naar het vóórkomen van tweede primaire tumoren bij patiënten met een

mondholte-/orofarynxcarcinoom liet zien dat tweede primaire tumoren significant vaker voorkwamen in het hoofd-halsgebied dan in andere lokalisaties en slechts weinig frequent in de long¹³⁷⁵ (zie ook hoofdstuk [Multipele primaire tumoren](#)).

Hypothyreoïdie, klinisch of subklinisch komt na combinatiebehandeling (chirurgie en postoperatieve radiotherapie) na primaire radiotherapiemeer dan incidenteel voor. De genoemde incidentie varieert van 6 tot 78%.^{1390 1391 1392 1393} Men dient hier derhalve op bedacht te zijn. Een multivariate analyse bij 221 patiënten naar mogelijke risicofactoren voor het optreden van hypothyreoïdie liet zien dat hoge bestralingsdosis, de combinatie van radiotherapie en halschirurgie en de duur van de follow-up significante parameters waren. Met name na hemithyreoidectomie en/of radiotherapie is de incidentie van hypothyreoïdie hoog. De schildklierfunctie (TSH) hoort daarom routinematig gecontroleerd te worden.^{1389 1390 1391 1392 1393 1394 1395 1396 1397} (zie ook hoofdstuk complicaties)

In Nederland bestaat er consensus over het aantal van en het interval tussen de routinecontroles na een in opzet curatieve behandeling van een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied in de eerste drie jaar. Opvallend is dat de oorspronkelijke tumorlokalisatie, de TNM-classificatie en de aard van de behandeling geen invloed hebben op het controleschema. Een routine X-thoraxfoto wordt niet zinvol geacht. Een maximum voor het controleschema van 5 jaar is verantwoord maar de minimale duur dient drie jaar te bedragen.

Tabel 1. Controleschema

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

In een aantal academische ziekenhuizen heeft dit intensieve controleschema geleid tot het opstellen van een schema met dezelfde controlefrequentie, maar waarbij de controles alternerend door de verwijzend specialist en het centrum worden uitgevoerd.

Conclusies:

Vanwege het ontbreken van gegevens over de doelmatigheid van het gebruikelijke controleschema is het wenselijk het controleschema van minimaal 3 jaar te handhaven totdat er nieuwe gegevens voorhanden zijn.

Niveau 3: C Ritoe^{1378 1379}

Het is niet aangetoond dat een jaarlijkse X-thorax bijdraagt tot een betere overleving.

Niveau 3: C Buwalda,¹³⁸³ Engelen,¹³⁸¹ Ritoe¹³⁸²

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 6 maanden) de schildklierfunctie gedurende de gehele follow-up periode te controleren.

Niveau 3: C Grande,¹³⁹⁰ de Jong,¹³⁸⁹ Lo Galbo,¹³⁹¹ Tell¹³⁹²

Referenties

1 - Nederlandse kankerregistratie

Nederlandse kankerregistratie. <http://www.ikcnet.nl/page.php?id=160>

2 - Okkes IM

Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartsenpraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.

3 - Effective head and neck cancer management

Effective head and neck cancer management. Consensus document. London: British Association of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons, 1998.

4 - Zbären P

Zbären P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography and magnetic resonance imaging compared with histopathology. [Cancer 1996;77:1263-73.](#)

5 - Zbären P

Zbären P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. [Eur Arch Otolaryngol 1997\(suppl\):254:S117-22.](#)

6 - Dhooge IJM

Dhooge IJM. Multiple primary tumors in the head and neck: an epidemiological study. [Thesis.] Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1997.

7 - Hordijk GJ

Hordijk GJ, Jong JM de. Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer. [J Laryngol Otol 1983;97:619-21.](#)

8 - Wagenfeld DJ

Wagenfeld DJ, Harwood AR, Bryce DP, et al. Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma. [Arch Otolaryngol 1981;107:135-7.](#)

9 - Wagenfeld DJ

Wagenfeld DJ, Harwood AR, Bryce DP, et al. Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. [Cancer 1980;46:1883-6.](#)

10 - Leipzig B

Leipzig B, Zellmer JE, Klug D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. A multi-institutional prospective study. [Arch Otolaryngol 1985;111:589-94.](#)

11 - Maisel RH

Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1981;90:460-4.](#)

12 - Henschke CI

Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. [Lancet 1999;354:99-105.](#)

13 - Henschke CI

International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. [N Engl J Med. 2006 Oct 26;355\(17\):1763-71.](#)

14 - Marks JE

Marks JE, Freeman RB, Lee F, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx. [AJR 1979;132:255-60.](#)

15 - Bogaert W van den

Bogaert W van den, Ostyn F, Schueren E van der. The different clinical presentation, behaviour and prognosis of carcinomas originating in the epilarynx and the lower supraglottis. [Radiother Oncol](#)

[1983;1:117-31.](#)

16 - [van den Broek GB](#)

van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. [Cancer. 2004 Oct 15;101\(8\):1809-17.](#)

17 - [van den Broek GB](#)

van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW, Balm AJ. Response measurement after intraarterial chemoradiation in advanced head and neck carcinoma: magnetic resonance imaging and evaluation under general anesthesia? [Cancer 2006; 106:1722-9.](#)

18 - [Hermans R](#)

Hermans R, Feron M, Bellon E, Dupont P, Bogaert W van den, Baert AL. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: A study on intra- and interobserver variability. [Int J Radiation Biol Phys 1998;40:553-7.](#)

19 - [Castelijns JA](#)

Castelijns JA, Brekel MWM van den, Smit EMT, et al. Predictive value of MR imaging-dependent and non-MR imaging dependent parameters for recurrence of laryngeal cancer after radiation therapy. [Radiology 1995;196:735-9.](#)

20 - [Gilbert RW](#)

Gilbert RW, Birt D, Shulman H, et al. Correlation of tumor volume with local control in laryngeal carcinoma treated by radiotherapy. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1987;96:514-8.](#)

21 - [Mancuso AA](#)

Mancuso AA, Mukherji SK, Mendenhall WM, et al. Value of pretreatment CT as a predictor of outcome in supraglottic cancer treated with radiotherapy alone. [Radiology 1994;193:262.](#)

22 - [Mukherji SK](#)

Mukherji SK, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment CT predict local control of T2 glottic carcinomas treated with radiation therapy alone? [AJNR 1995;16:655-62.](#)

23 - [Pameijer FA](#)

Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1011-21.](#)

24 - [Becker M](#)

Becker M, Zbären P, Delavelle J, et al. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. [Radiology 1997;203:521-32.](#)

25 - [Castelijns JA](#)

Castelijns JA, Kaiser MC, Valk J, Gerritsen GJ, Hattum AH van, Snow GB. MRI of laryngeal cancer. [J Comput Assist Tomogr 1987;11:134-40.](#)

26 - [Castelijns JA](#)

Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser MC, Valk J, Jansen W, Meyer CJLM, Snow GB. MRI of normal and cancerous laryngeal cartilages: histopathological correlation. [Laryngoscope 1987;97:1085-93.](#)

27 - [Becker M](#)

Becker M, Zbären P, Laeng H, et al. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. [Radiology 1995;194:661-9.](#)

28 - [Fletcher GH](#)

Fletcher GH, Hamberger AD. Causes of failure in irradiation of squamous-cell carcinoma of the supraglottic larynx. [Radiology 1974;111:697-700.](#)

29 - [Million RR](#)

Million RR. The myth regarding bone or cartilage involvement by cancer and the likelihood of cure by radiotherapy. [Head Neck 1989;11:30-40.](#)

30 - Freeman DE

Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, et al. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:485-90.](#)

31 - Tart RP

Tart RP, Mukherji SK, Lee WR, et al. Value of laryngeal cartilage sclerosis as a predictor of outcome in patients with stage T3 glottic cancer treated with radiation therapy. [Radiology 1994;192:567-70.](#)

32 - Castelijns JA

Castelijns JA, Brekel MWM van den, Tobi H, Smit EM, Golding RP, Schaik C van, Snow GB. Laryngeal carcinoma after radiation therapy: correlation of abnormal MR imaging signal patterns in laryngeal cartilage with the risk of tumor recurrence. [Radiology 1996;198:151-5.](#)

33 - Baatenburg de Jong RJ

Baatenburg de Jong RJ, Knecht P, Verwoerd CD. Reduction of the number of neck treatments in patients with head and neck cancer. [Cancer 1993;71\(7\):2312-8.](#)

34 - Stuckensen T

Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. [J Craniomaxillofac Surg 2000;28\(6\):319-24.](#)

35 - Haberal

Haberal, I., et al., Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? [Otolaryngol Head Neck Surg. 2004. 130\(2\): p. 197-201.](#)

36 - de Bondt RB

de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. [Eur J Radiol. 2007 Mar 26 Epub ahead of print.](#)

37 - Hodder SC

Hodder SC, Evans RM, Patton DW, Silvester KC. Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. [Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38\(5\):430-6.](#)

38 - Van den Brekel MW

Van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250\(1\):11-7.](#)

39 - Wide JM

Wide JM, White DW, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Lewis-Jones HG. Magnetic resonance imaging in the assessment of cervical nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma. [Clin Radiol 1999;54\(2\):90-4.](#)

40 - Freire

Freire, A.R., et al., Computed tomography and lymphoscintigraphy to identify lymph node metastases and lymphatic drainage pathways in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. [Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003. 260\(3\): p. 148-52.](#)

41 - Feinmesser R

Feinmesser R, Freeman JL, Noyek AM, et al. MRI and neck metastasis: a clinical/radiological/pathological correlative study. [J Otolaryngol 1990;91:136-40.](#)

42 - Curtin HD

Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR

imaging in staging of neck metastases. [Radiology 1998;207\(1\):123-30.](#)

43 - Leslie A

Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T-and N-staging. [J Comput Assist Tomogr 1999;23\(1\):43-9.](#)

44 - Takes RP

Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knecht P, Marres HA et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40\(5\):1027-32.](#)

45 - Takes RP

Takes RP, Knecht P, Manni JJ, Meeuwis CA, Marres HA, Spoelstra HA et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. [Radiology 1996;198\(3\):819-23.](#)

46 - Steinkamp

Steinkamp, H.J., et al., [A histologically controlled study of the value of sonography and palpation for the detection and exclusion of neck lymph node enlargements and metastases]. [Aktuelle Radiol. 1991. 1\(6\): p. 312-8.](#)

47 - Steinkamp

Steinkamp, H.J., et al., [Cervical lymph node metastases. The sonographic demonstration of malignancy]. [Rofo. 1992. 156\(2\): p. 135-41.](#)

48 - Steinkamp

Steinkamp, H.J., et al., [Reactive enlargement of cervical lymph nodes and cervical lymph node metastases: sonography (M/Q quotient) and computed tomography]. [Aktuelle Radiol. 1992. 2\(4\): p. 188-95.](#)

49 - Danninger

Danninger, R., et al., [Ultrasound investigation of cervical lymph node metastases: conception and results of a histopathological exploration]. *Laryngorhinootologie*, 1999. 78(3): p. 144-9.

50 - Van den Brekel MW

Van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. [Radiology 1991;180\(2\):457-61.](#)

51 - Nieuwenhuis EJ

Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waal I et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? [Head Neck 2002;24\(3\):282-9.](#)

52 - Knappe

Knappe, M., M. Louw, and R.T. Gregor, Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000. 126\(9\): p. 1091-6.](#)

53 - Plaat RE

Plaat RE, de Bree R, Kuik DJ, van den Brekel MW, van Hattum AH, et al. Prognostic importance of paratracheal lymph node metastases. [Laryngoscope. 2005;115\(5\):894-8.](#)

54 - de Bree R

de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope. 2000 Mar;110\(3 Pt 1\):397-401.](#)

55 - McGuirt

McGuirt, W.F., et al., A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. [Laryngoscope. 1995. 105\(4 Pt 1\): p. 373-5.](#)

56 - Wensing BM

Wensing BM, Vogel WV, Marres HA, Merks MA, Postema EJ et al. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. [Laryngoscope. 2006 May;116\(5\):809-13.](#)

57 - Brouwer J

Brouwer J, Bree R de, Comans EFI, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? [Eur Arch Otorhinolaryngol 2004; 261: 479-483](#)

58 - Schwartz DL

Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltera MD, Virgin J et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61\(1\): 129-136.](#)

59 - Robbins KT

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117\(6\):601-5.](#)

60 - van den Brekel MW

van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? [AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19\(4\):695-700.](#)

61 - Takeuchi Y

Takeuchi Y, Suzuki H, Omura K, et al. Differential diagnosis of cervical lymph nodes in head and neck cancer by ultrasonography. [Auris Nasus Larynx 1999; 26\(3\):331-6.](#)

62 - Carvalho P

Carvalho P, Baldwin D, Carter R, Parsons C. Accuracy of CT in detecting squamous carcinoma metastases in cervical lymph nodes. [Clin Radiol 1991; 44\(2\):79-81.](#)

63 - Braams JW

Braams JW, Pruim J, Freling NJ, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. [J Nucl Med 1995; 36\(2\):211-6.](#)

64 - Anzai Y

Anzai Y, Blackwell KE, Hirschowitz SL, et al. Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. [Radiology 1994; 192\(3\):709-15.](#)

65 - Sigal R

Sigal R, Vogl T, Casselman J, et al. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR) -- results of a phase-III multicenter clinical trial. [Eur Radiol 2002; 12\(5\):1104-13.](#)

66 - Moreau P

Moreau P, Goffart Y, Collignon J. Computed tomography of metastatic cervical lymph nodes. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:1190-6.](#)

67 - Hillsamer PJ

Hillsamer PJ, Schuller DE, McGhee RB, et al. Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:1297-1301.](#)

68 - Friedman M

Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, et al. Rationale for elective neck dissection in 1990. [Laryngoscope 1990;100:54-9.](#)

69 - Bergman SA

Bergman SA, Ord RA, Rothman M. Accuracy of clinical examination versus computed tomography in

detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. [J Oral Maxillofac Surg 1994;52:1236-9.](#)

70 - [Meritt RM](#)

Meritt RM, Williams MF, James TH, et al. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:149-52.](#)

71 - [Yucel T](#)

Yucel T, Saatci I, Sennaroglu L, et al. MR imaging in squamous cell carcinoma of the head and neck with no palpable lymph nodes. [Acta Radiologica 1997;38:810-4.](#)

72 - [Adams S](#)

Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. [Eur J Nucl Med 1998;25:1255-60.](#)

73 - [Stern WBR](#)

Stern WB, Silver CE, Zeifer BA, et al. Computed tomography of the clinically negative neck. [Head Neck 1990;12:109-13.](#)

74 - [Watkinson JC](#)

Watkinson JC, Todd CE, Paskin L, et al. Metastatic carcinoma in the neck: a clinical/radiological/scintigraphic and pathological study. [Clin Otolaryngol 1991;16:187-92.](#)

75 - [John DG](#)

John DG, Anaes FC, Williams SR, et al. Palpation compared with ultrasound in the assessment of malignant cervical lymph nodes. [J Laryngol Otol 1993;107:821-3.](#)

76 - [Righi PD](#)

Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, et al. Comparison of ultrasound fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. [Head Neck Surgery 1997;19:604-10.](#)

77 - [Tan L](#)

Tan L, Greener CC, Seikaly H, et al. Role of screening chest computed tomography in patients with advanced head and neck cancer. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:689-92.](#)

78 - [Houghton DJ](#)

Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C, Beasley NJ, Hamilton JW, Gerlinger I, et al. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. [Head Neck 1998;20:614-8.](#)

79 - [Houghton DJ](#)

Houghton DJ, McGarry G, Stewart I, Wilson JA, MacKenzie K. Chest computerized tomography scanning in patients presenting with head and neck cancer. [Clinic Otolaryngol & Allied Sciences 1998;23:348-50.](#)

80 - [Halpern J](#)

Halpern J. The value of chest CT scan in the work-up of head and neck cancers. [J Medicine 1997;28:191-8.](#)

81 - [Ljumanovic R](#)

Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, Leemans CR, Castelijns JA. Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. [Eur J Radiol. 2006 Oct;60\(1\):58-66.](#)

82 - [Stokkel MP](#)

Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, Rijk PP van. The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases with dual-head positron emission tomography. [Eur J Cancer-Oral Oncol 1999;35:390-4.](#)

83 - [Ferlito A](#)

Ferlito A, Carbone A, DeSanto L, et al. Clinicopathological consultation. Early cancer of the larynx. The

concept as defined by clinicians, pathologists, and biologists. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:245-50.](#)

84 - Crissman JD

Crissman JD. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. [Head Neck Surg 1979;1:386-91.](#)

85 - Blackwell KE

Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. [Cancer 1995;75:457-63.](#)

86 - Delemarre JFM

Delemarre JFM. De betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel. [Thesis.] Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1970.

87 - Gillis TM

Gillis TM, Incze J, Strong MS, et al. Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ, and microinvasive cancer of the larynx. [Am J Surg 1983;146:512-6.](#)

88 - Hellquist H

Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, dysplasia, and carcinoma in situ of the vocal cords. A follow-up study. [Clin Otolaryngol 1982;7:11-27.](#)

89 - Hellquist H

Hellquist H, Cardesa A, Gale N, et al. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on epithelial hyperplastic laryngeal lesions of the European Society of Pathology. [Histopathology 1999;34:226-33.](#)

90 - Kambic V

Kambic V, Gale N. Significance of keratosis and dyskeratosis for classifying hyperplastic aberrations of laryngeal mucosa. [Am J Otolaryngol 1986;7:323-33.](#)

91 - Micheals L

Micheals L. The Kambic-Gale method of assessment of epithelial hyperplastic lesions of the larynx in comparison with the dysplasia grade method. [Acta Otolaryngol 1997\(suppl\):527:17-20.](#)

92 - Olde Kalter P

Olde Kalter P, Lubsen H, Delemarre JFM, et al. Squamous cell hyperplasia of the larynx. (A clinical follow-up study). [J Laryngol Otol 1987;101:579-88.](#)

93 - Shanmugaratnam K

Shanmugaratnam K. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. Geneva: WHO, 1991.

94 - Uhlman DL

Uhlman DL, Adams G, Knapp D, et al. Immunohistochemical staining for markers of future neoplastic progression in the larynx. [Cancer Res 1996;56:2199-205.](#)

95 - Munck-Wikland E

Munck-Wikland E, Kuylensstierna R, Lindholm J, et al. p53 immunostaining and image cytometry DNA analysis in precancerous and cancerous squamous epithelial lesions of the larynx. [Head Neck 1997;19:107-15.](#)

96 - Hintz BL

Hintz BL, Kagan AR, Nussbaum H, et al. A 'watchful waiting' policy for in situ carcinoma of the vocal cords. [Arch Otolaryngol 1981;107:746-51.](#)

97 - Stenersen TC

Stenersen TC, Hoel PS, Boysen M. Carcinoma in situ of the larynx: an evaluation of its natural clinical course. [Clin Otolaryngol 1991;16:358-63.](#)

98 - Dorman EB

Dorman EB, Lambie NK. Dysplasia and carcinoma-in-situ of the larynx. In: Smee R, Bridger GP (ed). Laryngeal Cancer, Proceedings of the 2nd World Congress on Laryngeal Cancer. Amsterdam: Elsevier Science, 1994:276-81.

99 - Hintz BL

Hintz BL, Kagan AR, Nussbaum H, et al. A 'watchful waiting' policy for in situ carcinoma of the vocal cords. [Arch Otolaryngol 1981;107:746-51.](#)

100 - Stenersen TC

Stenersen TC, Hoel PS, Boysen M. Carcinoma in situ of the larynx: an evaluation of its natural clinical course. [Clin Otolaryngol 1991;16:358-63.](#)

101 - Dorman EB

Dorman EB, Lambie NK. Dysplasia and carcinoma-in-situ of the larynx. In: Smee R, Bridger GP (ed). Laryngeal Cancer, Proceedings of the 2nd World Congress on Laryngeal Cancer. Amsterdam: Elsevier Science, 1994:276-81.

102 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of time-dos factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1984;10:639-43.](#)

103 - Medini E

Medini E, Medini I, Chung K, et al. The role of radiotherapy in the management of carcinoma in situ of the glottic larynx. [Am J Clin Oncol 1998;21:298-301.](#)

104 - Le QT

Le QT, Takamiya R, Shu HK et al. Treatment results of carcinoma in situ of the glottis. [Arch Otolaryngol Head neck Surg 2000;126:1305-12.](#)

105 - Spayne JA

Spayne JA, Warde P, O'Sullivan B et al. Carcinoma in situ of glottic larynx: results of treatment with radiation therapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49\(5\):1235-8.](#)

106 - Garcia-Serra A

Garcia-Serra A, Hinerman RW, Amdur RJ et al. Radiotherapy for carcinoma in situ of the true vocal cords. [Head Neck 2002;24\(4\):390-4.](#)

107 - Thariat J

Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F et al. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. [Cancer Radiother 2004;8\(5\):765-72](#)

108 - Murty GE

Murty GE. Carcinoma in situ of the glottis: radiotherapy or excision biopsy? [Ann Otol Laryngol 1993;102:592-5.](#)

109 - Rudert HH

Rudert HH, Werner JA. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser. [Eur Arch Otol Rhinol Laryngol 1995;252:146-8.](#)

110 - Leirens J

Leirens J, Vidts G, Schmelzer B, et al. Premalignant lesions of the vocal cords. [Acta Otolaryngol 1997;117:903-8.](#)

111 - Mahieu HF

Mahieu HF, Peeters AJGE, Kooper DP, Leemans CR. CO2-laser vaporization of early glottic carcinoma, oncological and functional results. In: Abstractbook First International Workshop on Laser Surgery in ENT, State of the art. Antwerp, Belgium, September 1999.

112 - Moreau PR

Moreau PR. Treatment of laryngeal carcinomas by laser endoscopic microsurgery. [Laryngoscope 2000;110\(6\):1000-6.](#)

113 - Damm M

Damm M, Sittel C, Streppel M et al. Transoral CO2 laser for surgical management of glottic carcinoma in situ. [Laryngoscope 2000;110\(7\):1215-21.](#)

114 - Pradhan SA

Pradhan SA, Pai PS, Neeli SI, D'Cruz AK. Transoral laser surgery for early glottic cancers. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:623-5.](#)

115 - Mortuaire G

Mortuaire G, Francois J, Wiel E et al. Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. [Laryngoscope 2006;116\(1\):101-105.](#)

116 - Ledda GP

Ledda GP, Grover N, Pundir V, Masala E, Puxeddu R. Functional outcomes after CO2 laser treatment of early glottic carcinoma. [Laryngoscope 2006; 116\(6\):1007-1011.](#)

117 - Sigston E

Sigston E, Mones E de, Babin E, Hans S, Hartl DM, Clement P, Brasnu DF. Early-Stage Glottic Cancer. Oncological Results and Margins in Laser Cordectomy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:147-52.](#)

118 - Remacle M

Remacle M, Eckel HE, Antonelli A et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;257:227-31.](#)

119 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Snippe K, Ravasz LA, Tweel I van der, Hordijk GJ. Radiotherapy in T1 laryngeal cancer: prognostic factors for locoregional control and survival, uni- and multivariate analysis. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1991;21:1179-86.](#)

120 - Akine Y

Akine Y, Tokita N, Ogino T, et al. Radiotherapy of T1 glottic cancer with 6 MeV X-rays. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1990;20:1215-8.](#)

121 - Fein DA

Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma in situ of the glottic larynx: the role of radiotherapy. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1993;27:379-84.](#)

122 - Klintenberg C

Klintenberg C, Lundgren J, Adell G, et al. Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma - analysis of treatment results and prognostic factors in 223 patients. [Acta Oncol 1996;35\(suppl.8\):81-6.](#)

123 - Le QX

Le QX, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, Meyler TS, Krieg RM, Philipps TL. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1997;39-1:115-26.](#)

124 - Reddy SP

Reddy SP, Mohideen N, Marra S, et al. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. [Radiother Oncol 1997;47:161-6.](#)

125 - Voet JCM van der

Voet JCM van der, Keus RB, Hart AAM, Hilgers HJM, Bartelink H. The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1998;42-2: 247-55.](#)

126 - Skladowski K

Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, et al. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1999;43-1:101-6.](#)

127 - Marshak G

Marshak G, Brenner B, Shvero J, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin medical centre retrospective study on 207 patients. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1999;43-5:1009-13.](#)

128 - Spector JG

Spector JG, Sessions DG, Chao KSC et al. Stage I (T1N0M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. [Head Neck 1999; 21\(8\):707-17](#)

129 - Jin J

Jin J, Liao ZX, Gao L et al. Analysis of prognostic factors for T1N0M0 glottic cancer treated with definitive radiotherapy alone: experience of the cancer hospital of Peking Union Medical College and the Chinese Academy of Medical Sciences. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54\(2\):471-8](#)

130 - Cellai E

Cellai E, Frata P, Magrini SM et al. Radical Radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63\(5\):1378-86](#)

131 - Yamasaki H

Yamasaki H, Nishiyama K, Tanaka E et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomised study of radiation fraction size and overall treatment time. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64\(1\):77-82](#)

132 - Mittal B

Mittal B, Rao DV, Marks JE, et al. Comparative cost analysis of hemilaryngectomy and irradiation for early glottic carcinoma. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1983;9:407-8.](#)

133 - Kaiser TN

Kaiser TN, Sessions DG, Harvey JE. Natural history of treated T1N0 squamous carcinoma of the glottis. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98:217-9.](#)

134 - Pelliteri PK

Pelliteri PK, Kennedy TL, Vrabec DP, et al. Radiotherapy; the mainstay in the treatment of early glottic carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:297-301.](#)

135 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Management of Tis, T1, and T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. [Am J Otolaryngol 1994;15:250-7.](#)

136 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. [J Clin Oncol 2001;19\(20\):4029-36](#)

137 - Gowda RV

Gowda RV, Henk JM, Mais KL et al. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. [Radiother Oncol 2003;68\(2\):105-11](#)

138 - Thariat J

Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F et al. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. [Cancer Radiother 2004;8\(5\):765-72](#)

139 - Motta G

Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer. [Head Neck 2005;27\(7\):566-73.](#)

140 - Wolfensberger M

Wolfensberger M, Dort JC. Endoscopic laser surgery of early glottic carcinoma: a clinical and experimental

study. [Laryngoscope 1990;100:1100-5.](#)

141 - Thumfart WF

Thumfart WF, Eckel HE, Sprinzl GM. Analysis of recurrences after transoral laser resection of larynx carcinomas. In: Rudert H, Werner JA (ed). Lasers in Otorhinolaryngology, and in Head and Neck Surgery. [Adv Otorhinol. Basel: Karger, 1995:245-9.](#)

142 - Rudert HH

Rudert HH, Werner JA. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser. [Eur Arch Otol Rhinol Laryngol 1995;252:146-8.](#)

143 - Steiner W

Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinoma. [Am J Otolaryngol 1993;14:116-21.](#)

144 - Pradhan SA

Pradhan SA, Pai PS, Neeli SI, D'Cruz AK. Transoral laser surgery for early glottic cancers. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:623-5.](#)

145 - Zeitels SM

Zeitels SM, Hillman RE, Franco RA, et al. Voice and treatment outcome from phonosurgical management of early glottic cancer. [Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2002;190:3-20.](#)

146 - Gallo A

Gallo A, De Vincentiis M, Mancio V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP. CO2 laser chordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. [Laryngoscope 2002;112:370-4.](#)

147 - Myers EN

Myers EN, Wagner RL, Johnson JT. Microlaryngoscopic surgery for T1 glottic lesions: a cost-effective option. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:28-30.](#)

148 - Mahieu HF

Mahieu HF, Peeters AJGE, Kooper DP, Leemans CR. CO2-laser vaporization of early glottic carcinoma, oncological and functional results. In: Abstractbook First International Workshop on Laser Surgery in ENT, State of the art. Antwerp, Belgium, September 1999.

149 - Moreau PR

Moreau PR. Treatment of laryngeal carcinomas by laser endoscopic microsurgery. [Laryngoscope 2000;110\(6\):1000-6.](#)

150 - Eckel HE

Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. [Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Jan;110\(1\):7-15.](#)

151 - Steiner W

Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. [Laryngoscope 2004;114:1485-91.](#)

152 - Peretti G

Peretti G, Piazza C, Bolzoni A, Mensi MC, Rossini M, Parrinello G, et al. Analyses of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. [Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:853-8.](#)

153 - Koenig O

Koenig O, Bockmuehl U, Haake K. Glottische Larynxkarzinome. Tis, Ti und T2 - Langzeitergebnisse nach Laserresektion. HNO 2006;54:93-8.

154 - Mortuaire G

Mortuaire G, Francois J, Wiel E et al. Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. [Laryngoscope 2006;116\(1\):101-105.](#)

155 - Ledda GP

Ledda GP, Grover N, Pundir V, Masala E, Puxeddu R. Functional outcomes after CO2 laser treatment of early glottic carcinoma. [Laryngoscope 2006; 116\(6\):1007-1011.](#)

156 - Crespo AN

Crespo AN, Chone CT, Gripp FM, Spina AL, Altemani A. Role of margin status in recurrence after CO2 laser endoscopic resection of early glottic cancer. [Acta Otolaryngol 2006;126\(3\):306-10.](#)

157 - Sigston E

Sigston E, Mones E de, Babin E, Hans S, Hartl DM, Clement P, Brasnu DF. Early-Stage Glottic Cancer. Oncological Results and Margins in Laser Cordectomy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:147-52.](#)

158 - Ansarin M

Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, Renne G, Tosoni A, Calabrese L et al. Endoscopic CO2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. [Head Neck 2006;28\(2\):121-5.](#)

159 - Cohen SM

Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, Ossoff RH, Courey MS. Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. [Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115\(8\):581-586.](#)

160 - Loughran S

Loughran S, Calder N, MacGregor FB, Carding P, MacKenzie K. Quality of life and voice following endoscopic resection or radiotherapy for early glottic cancer. [Clin Otolaryngol 2005; 30\(1\):42-47.](#)

161 - Peeters AJ

Peeters AJ, van Gogh CD, Goor KM, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA, Mahieu HF. Health status and voice outcome after treatment for T1a glottic carcinoma. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2004; 261\(10\):534-540.](#)

162 - Tamura E

Tamura E, Kitahara S, Ogura M, Kohno N. Voice quality after laser surgery or radiotherapy for T1a glottic carcinoma. [Laryngoscope 2003; 113\(5\):910-914.](#)

163 - Wedman J

Wedman J, Heimdal JH, Elstad I, Olofsson J. Voice results in patients with T1a glottic cancer treated by radiotherapy or endoscopic measures. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2002; 259\(10\):547-550.](#)

164 - Rydell R

Rydell R, Schalen L, Fex S, Elnor A. Voice evaluation before and after laser excision vs. radiotherapy of T1A glottic carcinoma. [Acta Otolaryngol 1995; 115\(4\):560-565.](#)

165 - McGuirt WF

McGuirt WF, Blalock D, Koufman JA, et al. Voice analysis of patients with endoscopically treated early laryngeal carcinoma. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:2 Pt 1:142-6.](#)

166 - Brondbo K

Brondbo K, Benninger MS. Laser resection of T1a glottic carcinomas: results and postoperative voice quality. [Acta Otolaryngol 2004; 124\(8\):976-979.](#)

167 - Peretti G

Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Mensi MC, Rossini M, Antonelli AR. Preoperative and postoperative voice in Tis-T1 glottic cancer treated by endoscopic cordectomy: an additional issue for patient counseling. [Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112\(9 Pt 1\):759-763.](#)

168 - Sittel C

Sittel C, Eckel HE, Eschenburg C. Phonatory results after laser surgery for glottic carcinoma. [Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 119\(4\):418-424.](#)

169 - Karim ABMB

Karim ABMB, Kralendonk JH, Yap LY, Njo KH, Tierie AH, Tiwari RM, Snow GB, Gerritsen GJ, Hasman A. Heterogeneity of stage II glottic carcinoma and its therapeutic implications. [Int J Rad Oncol Biol](#) 1986;13:313-7.

170 - Lehman JJ

Lehman JJ, Bless DM, Brandenburg JH. An objective assessment of voice production after radiation therapy for stage I squamous cell carcinoma of the glottis. [Otolaryngol Head Neck Surg](#) 1988; 98(2):121-129.

171 - Aref A

Aref A, Dworkin J, Devi S, Denton L, Fontanesi J. Objective evaluation of the quality of voice following radiation therapy for T1 glottic cancer. [Radiother Oncol](#) 1997; 45(2):149-153.

172 - Dworkin J.P

Dworkin J.P, Meleca R.J., Abkarian G.G, Stachler R.J., Aref A., Garfield I. Phonation Subsystem Outcomes Following Radiation Therapy for T1 Glottic Carcinoma: A Prospective Voice Laboratory Investigation. *Journal of Medical Speech-Language Pathology* 1999; 7(3):181-193.

173 - Morgan DA

Morgan DA, Robinson HF, Marsh L, Bradley PJ. Vocal quality 10 years after radiotherapy for early glottic cancer. [Clin Radiol](#) 1988; 39(3):295-296.

174 - Verdonck-de Leeuw IM

Verdonck-de Leeuw IM, Keus RB, Hilgers FJ, Koopmans-van Beinum FJ, Greven AJ, de Jong JM et al. Consequences of voice impairment in daily life for patients following radiotherapy for early glottic cancer: voice quality, vocal function, and vocal performance. [Int J Radiat Oncol Biol Phys](#) 1999; 44(5):1071-1078.

175 - Verdonck-de Leeuw IM

Verdonck-de Leeuw IM, Hilgers FJ, Keus RB, Koopmans-van Beinum FJ, Greven AJ, de Jong JM et al. Multidimensional assessment of voice characteristics after radiotherapy for early glottic cancer. [Laryngoscope](#) 1999; 109(2 Pt 1):241-248.

176 - Fung K

Fung K, Yoo J, Leeper HA, Hawkins S, Heeneman H, Doyle PC et al. Vocal function following radiation for non-laryngeal versus laryngeal tumors of the head and neck. [Laryngoscope](#) 2001; 111(11 Pt 1):1920-1924.

177 - Behrman A

Behrman A, Abramson AL, Myssiorek D. A comparison of radiation-induced and presbylaryngeal dysphonia. [Otolaryngol Head Neck Surg](#) 2001; 125(3):193-200.

178 - Dagli AS

Dagli AS, Mahieu HF, Festen JM. Quantitative analysis of voice quality in early glottic laryngeal carcinomas treated with radiotherapy. [Eur Arch Otolaryngol](#) 1997;254:78-80.

179 - Rovirosa A

Rovirosa A, Martinez-Celdran E, Ortega A, Ascaso C, Abellana R, Velasco M et al. Acoustic analysis after radiotherapy in T1 vocal cord carcinoma: a new approach to the analysis of voice quality. [Int J Radiat Oncol Biol Phys](#) 2000; 47(1):73-79.

180 - Leeper HA

Leeper HA, Parsa V, Jamieson DG, Heeneman H. Acoustical aspects of vocal function following radiotherapy for early T1a laryngeal cancer. [J Voice](#) 2002; 16(2):289-302.

181 - Johnson JT

Johnson JT, Myers EN, Hao SP, et al. Outcome of open surgical therapy for glottic carcinoma. [Ann Otol Rhinol Laryngol](#) 1993;102:752-5.

182 - Thomas JV

Thomas JV, Olsen KD, Neel HB 3rd, et al. Recurrences after endoscopic management of early (T1) glottic

arcinoma. [Laryngoscope 1994;104:1099-104.](#)

183 - Ton□Van J

Ton-Van J, Lefebvre JL, Stern JC, et al. Comparison of surgery and radiotherapy in T1 and T2 glottic carcinomas. [Am J Surg 1991;162-4:337-40.](#)

184 - Ott S

Ott S, Klingholz F, Willich N, et al. Assessing the quality of the speaking voice after therapy of T1 and T2 vocal cord cancers. [Laryngol Rhinol Otol 1992;71:236-41.](#)

185 - Giovanni A

Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, et al. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early glottic cancer. [Laryngoscope 2001;111:663-8.](#)

186 - Yang CY

Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JL. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? [Laryngoscope 1998;108:1006-8.](#)

187 - Ghouri AF

Ghouri AF, Zamora RL, Sessions DG, et al. Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of logistic regression statistical model. [Laryngoscope 1994;104:1280-4.](#)

188 - Harwood AR

Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al. Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1983;311-9.](#)

189 - Spaulding CA

Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, et al. Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. [Cancer 1986;57:1292-8.](#)

190 - Mendenhall WR

Mendenhall WR, Parsons JT, Stringer SP, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. [Head Neck 1990;12:204-9.](#)

191 - Spriano G

Spriano G, Antogoni P, Piantanida R, et al. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study. [Am J Otol Laryngol 1997;5:229-305.](#)

192 - Nakfoor BM

Nakfoor BM, Spiro IJ, Wang CC, et al. Results of accelerated radiotherapy for supraglottic carcinoma: a Massachusetts general hospital and Massachusetts eye and ear infirmary experience. [Head Neck 1998;379-384.](#)

193 - Sykes AJ

Sykes AJ, Slevin NJ, Gupta NK et al. 331 cases of clinically node-negative supraglottic carcinoma of the larynx: a study of a modest size fixed field radiotherapy approach. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1109-1115](#)

194 - Hinerman RW

Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. [Head Neck 2002;24\(5\):456-67](#)

195 - Simpson Jones A

Simpson Jones A, Fish B, Fenton JE et al. The treatment of early laryngeal cancers (T1-2N0): surgery or irradiation? [Head neck 2004;26\(2\):127-35](#)

196 - Zeitels SM

Zeitels SM, Vaughan CW. Tongue-base-cancer resection with partial supraglottic laryngectomy. [Am J Otol 1994;14:197-203.](#)

197 - Ambrosch P

Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107:608-88.](#)

198 - Eckel HE

Eckel HE, Schneider C, Jungehülsing M, Damm M, Schröder U, Vössing M. Potential role of transoral laser surgery for larynx carcinoma. [Lasers Surg Med. 1998;23\(2\):79-86.](#)

199 - Iro H

Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, et al. Transoral laser surgery of supraglottic cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:1245-50.](#)

200 - Maurizi M

Maurizi M, Paludetti G, Galli J, et al. Oncological and functional outcome of conservative surgery for primary supraglottic cancer. [Eur Arch Otolaryngol 1999;256:283-90.](#)

201 - Adamopoulos G

Adamopoulos G, Yotakis I, Apostolopoulos K, et al. Supraglottic laryngectomy-series report and analysis of results. [J Laryngol Otol 1997;111:730-4.](#)

202 - Csanady M

Csanady M, Ivan L, Czigner J. Endoscopic CO2 laser therapy of selected cases of supraglottic marginal tumors. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1999;256:392-4](#)

203 - Orus C

Orus C, Leon X, Vega M, Quer M. Initial treatment of early stages (I, II) of supraglottic squamous cell carcinoma: partial laryngectomy versus radiotherapy. [Head Neck 2000;257:512-6](#)

204 - Puxeddu R

Puxeddu R, Pirri S, Bacchi PC, Salis G, Ledda GP. Endoscopic CO2 laser treatment of supraglottic carcinoma. [Acta Otorhinolaryngol Ital 2003;23\(6\):459-66](#)

205 - Motta G

Motta G, Esposito E, Testa D, Iovine R, Motta S. CO2 laser treatment of supraglottic cancer. [Head Neck 2004;26:442-6](#)

206 - Bron LP

Bron LP, Soldati D, Monod ML, Megevan C, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2005;262:302-6](#)

207 - Sessions DG

Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. [Laryngoscope 2005;115:1402-10](#)

208 - Gregor RT

Gregor RT, Oei SS, Baris G, Keus RB, Balm AJ, Hilgers FJ. Supraglottic laryngectomy with postoperative radiation in the management of supraglottic laryngeal cancer. [Am J Otolaryngol 1996;17-5:316-21.](#)

209 - Suarez C

Suarez C, Rodrigo JP, Herranz J, et al. Complications of supraglottic laryngectomy for carcinomas of the supraglottis and the base of tongue. [Clin Otolaryngol 1996;21:87-90.](#)

210 - Herranz González JH

Herranz González JH, Gavilán J, Martínez Vidal JM, et al. Supraglottic laryngectomy: functional and oncological results. [Ann Otol Laryngol 1996;105:18-22.](#)

211 - Steiniger JR

Steiniger JR, Parnes SM, Gardner GM. Morbidity of combined therapy for the treatment of supraglottic carcinoma: supraglottic laryngectomy and radiotherapy. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:151-8.](#)

212 - Nikolaou A

Nikolaou A, Daniilidis J, Fountzilias G, et al. Supraglottic laryngectomy: experience with 66 patients over 20 years. [J Laryngol Otol 1993;107:813-6.](#)

213 - Soo KC

Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, et al. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. [Am J Surg 1988;56:301-5.](#)

214 - Lee NK

Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic laryngectomy for intermediate stage cancer: UTMD. Anderson cancer centre experience with combined therapy. [Laryngoscope 1990;100:831-6.](#)

215 - Fini-Storchi O

Fini-Storchi O, Fini-Storchi I. The N0 neck in patients treated by supraglottic laryngectomy: abstention, surgery or radiotherapy? [Rev Laryngol Otol Rhinol 1997;118: 73-7.](#)

216 - Gallo O

Gallo O, Boddi V, Bottai GV, et al. Treatment of the clinically negative neck in laryngeal cancer patients. [Head Neck 1996;18:566-72.](#)

217 - Burnstein FD

Burnstein FD, Calcaterra TC. Supraglottic laryngectomy: series report and analysis of results. [Laryngoscope 1985;95:833-936.](#)

218 - Brekel MWM van den

Brekel MWM van den, Castelijns JA, Croll GA, Stel HV, Valk J, Waal I van der, Golding RP, Meyer CJLM, Snow GB. Magnetic resonance imaging vs palpation of cervicofacial lymph node metastasis. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:666-73.](#)

219 - Redaelli de Zinis LO

Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Barezzani MG, et al. Incidence and distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. [Acta Otorhinolaryngol Italica 1994;14:19-27.](#)

220 - Levendag P

Levendag P, Sessions R, Vikram B et al. The problem of neck relapse in early stage supraglottic larynx cancer. [Cancer 1989;63:345-8.](#)

221 - Güney E

Güney E, Yigitbasi OG. Management of N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108\(10\):998-1003](#)

222 - Rodrigo JP

Rodrigo JP, Cabanillas R, Franco V et al. Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of the N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. [Head Neck 2006;28\(6\):534-9](#)

223 - Bataini JP

Bataini JP, Bernier J, Asselain B, et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx; tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of neck nodes. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1987;14:635-42.](#)

224 - Chow E

Chow E, Payne D, Keane T, et al. Enhanced control by radiotherapy of cervical lymphnode metastasis arising from nasopharyngeal carcinoma compared with nodal metastases from other head and neck squamous cell carcinomas. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1997;39:149-54.](#)

225 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of time-dos factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1984;10:639-43.](#)

226 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Hordijk GJ, Broek P van den, Jong PC de, Snow GB, Hilgers FJM, Annyas BA, Tjho-Heslinga RE, Jong JMA de. T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. [Clin Otolaryngol 1992;17:393-402.](#)

227 - Bataini JP

Bataini JP, Bernier J, Jaulerry C, et al. Impact of neck node radioresponsiveness on the regional control probability in patients with oropharynx and pharyngolarynx cancers managed by definitive radiotherapy. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1987;138:17-24.](#)

228 - Boyd TS

Boyd TS, Harari PM, Tannehill SP, et al. Planned postradiotherapy neck dissection in patients with advanced head and neck cancer. [Head Neck 1998;132-7.](#)

229 - Chan AW

Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N et al. The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50\(2\):367-75](#)

230 - Vergeer MR

Vergeer MR, Doornaert P, Leemans CR et al. Control of nodal metastases in squamous cell head and neck cancer treated by radiation therapy or chemoradiation. [Radiother Oncol 2006;79:39-44](#)

231 - Motamed M

Motamed M, Laccourreye O, Bradley PJ. Salvage conservation laryngeal surgery after irradiation failure for early glottic cancer. [Laryngoscope 2006;116:451-5](#)

232 - Kooper DP

Kooper DP, Broek P van den, Manni JJ, et al. Partial vertical laryngectomy for recurrent glottic carcinoma. [Clin Otolaryngol 1995;20:167-70.](#)

233 - Nibu K

Nibu K, Kamata S, Kawabata K, et al. Partial laryngectomy in the treatment of radiation-failure of early glottic carcinoma. [Head Neck 1997;9:116-20.](#)

234 - Rodríguez-Cuevas S

Rodríguez-Cuevas S, Labastida S, Gonzalez D, et al. Partial laryngectomy as salvage surgery for radiation failures in T1-T2 laryngeal cancer. [Head Neck 1998;20:630-3.](#)

235 - Quer M

Quer M, Leon X, Orus C, Venegas P, Lopez M, Burgues J. Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma. [Head Neck 2000;22:520-3](#)

236 - Watters GW

Watters GW, Patel SG, Rhys-Evans PH. Partial laryngectomy for recurrent laryngeal carcinoma. [Clin Otolaryngol 2000;25:146-52.](#)

237 - De Gier HH

De Gier HH, Kneet PP, De Boer MF et al. CO2-laser treatment of recurrent glottic carcinoma. [Head neck 2001;23:177-80.](#)

238 - Spriano G

Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Roselli R. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. [Head neck 2002;24:759-65.](#)

239 - Toma M

Toma M, Nibu KI, Nkao K, Matsuzaki M, Mochiki M, Yuge T et al. Partial laryngectomy to treat early glottic cancer after failure of radiation therapy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:909-12.](#)

240 - Mooney WW

Mooney WW, Cole I, Albsoul N, Pearson SA. Salvage vertical partial laryngectomy for radiation failure in early glottic carcinoma. [Anz J Surg 2002;72:746-9](#)

241 - Yiotakis J

Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Kandiloros D, Ferekidis E, Adamopoulos G. Partial laryngectomy after irradiation failure. [Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128:200-9.](#)

242 - Steiner W

Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. [Head Neck 2004;26:477-484.](#)

243 - Puxeddu R

Puxeddu R, Piazza C, Mensi M, Ledda GP, Argiolas F, Peretti G. Carbon dioxide laser salvage surgery after radiotherapy failure in T1 and T2 glottic carcinoma. [Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:84-8.](#)

244 - Sewnaik A

Sewnaik A, Meeuwis CA, Kwast TH van der, Kerrebijn JDF. Partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. [Head Neck 2005;27:101-7.](#)

245 - Makeieff M

Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, Crampette L, Guerrier B. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. [Laryngoscope 2005;115:353-7.](#)

246 - Marchese-Ragona R

Marchese-Ragona R, Marioni G, Chiarello G, Staffieri A, Pastore A. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results. [Acta Otolaryngol 2005;125:91-5.](#)

247 - Ganly I

Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle JO et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:59-66.](#)

248 - Biller HF

Biller HF, Barnhill FR, Ogura JH, Perez CA. Hemilaryngectomy following radiation failure for carcinoma of the vocal cords. [Laryngoscope 1970;80:249-53.](#)

249 - Laccourreye O

Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P, et al. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. [Laryngoscope 1996;106:495-8.](#)

250 - Kerrebijn JD

Kerrebijn JD, deBoer MF, Knegt PP. CO2-laser treatment of recurrent glottic carcinoma. [Clin Otolaryngol 1992;17:430-2.](#)

251 - Fein DA

Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;25:605-11.](#)

252 - Harwood AR

Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al. T2 glottic cancer: an analysis of dose-time-volume factors. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:1501-5.](#)

253 - Karim ABMF

Karim ABMF, Kralendonk JH, Yap LY, et al. Heterogeneity of stage II glottic carcinoma and its therapeutic implications. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;13:313-7.](#)

254 - Wiggenraad RG

Wiggenraad RG, Terhaard CHJ, Hordijk GJ, Ravasz LA. The importance of vocal cord mobility in T2

laryngeal cancer. [Radiother Oncol 1990;18:321-7.](#)

255 - Le QT

Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:115-26.](#)

256 - Wang CC

Wang CC, Suit HD, Phil D, et al. Twice-a-day radiation therapy for supraglottic carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;2:3-7.](#)

257 - Pfister DG

Pfister DG, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. [J. Clin Oncol. 24, 2006. 3693-3703](#)

258 - Jones

Jones, A.S., et al. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? Head and Neck, February 2004, 127–35.

259 - Lima

Lima, R.A., et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopiglottopexy for advanced glottic cancer. Head and Neck, June 2006, 481-6.

260 - Dufour

Dufour, X., et al. Local Control After Supracricoid Partial Laryngectomy for “Advanced” Endolaryngeal Squamous Cell Carcinoma Classified as T3. Archives of otolaryngology – Head and Neck surgery, 2004; 130: 1092-9.

261 - Chevalier

Chevalier, D., et al. Cricohyoidopiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 106:1997, 364-9.

262 - Laudadio

Laudadio, P., et al. Supracricoid laryngectomies: Long-term oncological and functional results. Acta Oto-Laryngologica, 2006; 126: 640-9.

263 - Brumund

Brumund, K.T., et al. Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord: a 25-year experience. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2005, 114, 314-32.

264 - Laccourreye

Laccourreye, O., et al. Vertical partial laryngectomy versus supracricoid partial laryngectomy for selected carcinomas of the true vocal cord classified as T2N0. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2000, 109, 965-71.

265 - Mendenhall

Mendenhall, W.M., et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer, 2004, 100, 1786-92.

266 - Sessions

Sessions, D.G., et al. Management of T3N0M0 Glottic Carcinoma: Therapeutic Outcomes. Laryngoscope, 2002, 112, 1281-88.

267 - Robertson C

Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;2:319-29.

268 - Overgaard

Overgaard, J., H. S. Hansen, et al. (2003). "Five compared with six fractions per week of conventional

radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial." *Lancet* 362(9388): 933-40

269 - Terhaard

Terhaard, C. H., H. B. Kal, et al. (2005). "Why to start the concomitant boost in accelerated radiotherapy for advanced laryngeal cancer in week 3." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(1): 62-9

270 - Pameijer FA

Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1011-21.

271 - Spiriano G

Spiriano G, Antogoni P, Piantanida R, et al. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study. *Am J Otol Laryngol* 1997;18:229-305.

272 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck* 1990;12:204-9.

273 - Nakfoor BM

Nakfoor BM, Spiro IJ, Wang CC, et al. Results of accelerated radiotherapy for supraglottic carcinoma: a Massachusetts general hospital and Massachusetts eye and ear infirmary experience. *Head Neck* 1998;20:379-84.

274 - Sessions

Sessions, D.G., et al. Supraglottic Laryngeal Cancer : Analysis of Treatment Results., *Laryngoscope*, 2005, 115, 1402-10.

275 - Motta G.

Motta G., et al. CO2 laser treatment of supraglottic cancer. *Head and Neck*, 2004, May, 442-6.

276 - Ambrosch P

Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:680-8.

277 - Lee NK

Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic Laryngectomy for Intermediate Stage Cancer: UTMD Anderson Cancer Center Experience With Combined Therapy. *Laryngoscope* 1990;100:831-6.

278 - Nikolaou A

Nikolaou A, Daniilidis J, Fountzilas G, et al. Supraglottic laryngectomy: experience with 66 patients over 20 years. *J Laryngol Otol* 1993;107:813-6.

279 - Soo KC

Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, et al. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. *Am J Surg* 1988;156:301-5.

280 - Iro H

Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, et al. Transoral laser surgery of supraglottic cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1245-50.

281 - Olsen KD

Olsen KD, Desanto LW, Pearsons BW. Positive delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1987:1033-7.

282 - Ghouri AF

Ghouri AF, Zamora RL, Sessions DG, et al. Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model. *Laryngoscope* 1994;104:1280-4.

283 - Eisbruch A

Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:559-68.

284 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Hordijk GJ, Broek P van den, et al. T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. *Clin Otolaryngol* 1992;17:393-402.

285 - Candela FC

Candela FC, Shah J, Jaques P, et al. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otol Head Neck Surg* 1990;116:432-5.

286 - Moe K

Moe K, Wolf T, Fisher SG, et al. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. *Arch Otol Head Neck Surg* 1996;122:644-8.

287 - Byers RM

Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988;10:160-7.

288 - Yang CY

Yang CY, Andersen PE, Everts EC, et al. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope* 1998;108:1006-8.

289 - Mendenhall W

Mendenhall W, Parsons JT, Brant TA, et al. Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx? *Rad Oncol* 1989;14:199-202.

290 - Howell-Burke D

Howell-Burke D, Peters LJ, Goepfert H, et al. T2 glottic cancer. *Arch Otol Head Neck Surg* 1990;116:830-5.

291 - Bocca E

Bocca E, Calearo C, Marullo T, et al. Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope* 1984;94:1086-90.

292 - Fein DA

Fein DA, Hanlon AL, Lee WR, et al. Neck failure in T2N0 squamous cell carcinoma of the true vocal cords: the Fox Chase experience and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1997;20:154-7.

293 - Breau RL

Breau RL, Suen JY. Management of the N0 neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:657-69.

294 - Spector JG

Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al. Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck* 1999;21:116-23.

295 - Kligerman J

Kligerman J, Olivatto LO, Lima RA, et al. Elective neck dissection in the treatment of T3/T4N0 squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1995;190:436-9.

296 - Levendag P

Levendag P, Vikram B. The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer - results of different treatment modalities for the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1621-4.

297 - Hicks WL

Hicks WL, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of

the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121:57-61.

298 - Ramadan HH

Ramadan HH, Allen GC. The influence of elective neck dissection on neck relapse in N0 supraglottic carcinoma. Am J Otol 1993;14:278-81.

299 - Ghoury AF

Ghoury AF, Zamora RL, Sessions DG, et al. Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model. Laryngoscope 1994;104:1280-4.

300 - Marks JE

Marks JE, Breaux S, Smith PG, et al. The need for elective irradiation of occult lymphatic metastases form cancers of the larynx and pyriform sinus. Head Neck Surgery 1985;8:3-8.

301 - Braam

Braam, P. M., C. H. Terhaard, et al. (2006). "Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(4): 975-80.

302 - Eisbruch

Eisbruch, A., R. K. Ten Haken, et al. (1999). "Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 45(3): 577-87.

303 - Li

Li, Y., J. M. Taylor, et al. (2007). "The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(3): 660-9.

304 - Gilbert RW

Gilbert RW, Lundgren JA, Nostrand W van, et al. T3N0M0 glottic carcinoma - a pathologic analysis of 41 patients treated surgically following radiotherapy. Clin Otolaryngol 1988;13:467-79.

305 - Le QT

Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:115-26.

306 - Klintonberg C

Klintonberg C, Lundgren J, Adell G, et al. Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma - analysis of treatment results and prognostic factors in 223 patients. Acta Oncol 1996;35(suppl):81-6.

307 - Warde P

Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, et al. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pre-treatment hemoglobin on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:347-53.

308 - Foote RL

Foote RL, Olsen KD, Buskirk SJ, et al. Laryngectomy alone for T3 glottic cancer. Head Neck 1994;16:406-12.

309 - Manni JJ

Manni JJ, Terhaard CHJ, Boer MF de, et al. Uni- and multivariate analysis of prognostic factors in T3 laryngeal cancers. Laryngorhinootologie 1993;72:574-9.

310 - Léon X

Léon X, Quer M, Burgués Abelló P, et al. Prevention of stomal recurrence. Stomal recurrence. Head Neck 1996;18:54-9.

311 - Gilbert RW

Gilbert RW, Cullen RJ, Nostrand AW van. Prognostic significance of thyroid gland involvement in laryngeal carcinoma. Arch Otol Head Neck Surg 1986;112:856-9.

312 - Weber RS

Weber RS, Marvel J, Smith P, et al. Paratracheal lymph node dissection for carcinoma of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:11-7.

313 - Plaat RE

Plaat RE, de Bree R, Kuik DJ, et al. Prognostic importance of paratracheal lymph node metastases. *Laryngoscope* 2005; 115: 894-8.

314 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Karim ABMF, Hoogenraad WJ, et al. Local control in T3 laryngeal cancer treated with radical radiotherapy, time dose relationship: the concept of nominal standard dose and linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1207-14.

315 - Bourhis

Bourhis, J., J. Overgaard, et al. (2006). "Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis." *Lancet* 368(9538):843-54.

316 - Wall TJ

Wall TJ, Peters LJ, Brown BW, et al. Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1895-1902.

317 - Freeman DE

Freeman DE, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Does neck stage influence local control in squamous cell carcinomas of the head and neck? *Int J Rad Biol Phys* 1992;23:733-6.

318 - Zamora RE

Zamora RE, Harvey JE, Sessions DG, et al. Clinical staging for primary malignancies of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 1993;103:69-77.

319 - Bataini JP

Bataini JP, Bernier J, Asselain B, et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of neck nodes. *Int J Rad Biol Phys* 1987;14:635-42.

320 - Chow E

Chow E, Payne D, Keane T, et al. Enhanced control by radiotherapy of cervical lymphnode metastases arising from nasopharyngeal carcinoma compared with nodal metastases from other head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:149-54.

321 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of time-dose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:639-43.

322 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:733-40.

323 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Hordijk GJ, Broek P van den, et al. T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. *Clin Otolaryngol* 1992;17:393-402.

324 - Issa PY

Issa PY. Cancer of the supraglottic larynx treated by radiotherapy exclusively. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988;15:843-50.

325 - Boyd TS

Boyd TS, Harari PM, Tannehill SP, et al. Planned postradiotherapy neck dissection in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck* 1998;132-7.

326 - Rademaker AW

Rademaker AW. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12 month follow-up study accounting for dropout. Head Neck 2003;25:1034-41.

327 - Terrell JE

Terrell JE. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:964-71.

328 - Finizia C

Finizia C. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. Laryngoscope 1998;108:1566-73.

329 - Murry T

Murry T, Madasu R, Martin A, Robbins KT. Acute and chronic changes in swallowing and quality of life following intraarterial chemoradiation for organ preservation with advanced head and neck carcinoma. Head Neck 1998;20:31-7.

330 - Nguyen NP

Nguyen NP. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. Ann Oncol 2004;15:383-8.

331 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, Hilgers FJ. Quality-of-life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1185-90.

332 - Forastiere A

Forastiere A. Larynx preservation trials: a critical appraisal. Sem Radiat Oncol 1998;8:254-61.

333 - Browman GP

Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck. 2001 Jul;23(7):579-89.

334 - Allal AS

Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. Head Neck 2003;25:833-9.

335 - Allal AS

Allal AS. Can concomitant-boost accelerated radiotherapy be adopted as routine treatment for head-and-neck cancers? A 10-year single institution experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1431-6.

336 - Adelstein DJ

Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, Carroll MA. Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer with hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. J Clin Oncol 2002;20:1405-10.

337 - Eisbruch A

Eisbruch A. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:23-8.

338 - Pameijer FA

Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1011-21.

339 - Hermans R

Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Doornaert P, Baert AL. Predicting the local outcome of glottic squamous cell carcinoma after definitive radiation therapy: value of computed tomography-determined tumour parameters. *Radiother Oncol.* 1999;50:39-46.

340 - The Department of Veterans Affairs Laryngeal Study Group

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.

341 - Pignon JP

Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. Apport des méta-analyses sur données individuelles au traitement des cancers ORL. *Cancer Radiothérapie* 2005;9:31-6.

342 - Pignon JP

Pignon JP, Bourhis J, Domenge L, Designe L. Chemotherapy added to local/regional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949-55.

343 - Forastiere AA

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349:2091-8.

344 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Hordijk GJ, Broek P van den, et al. T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. *Clin Otolaryngol* 1992;17:393-402

345 - Lefebvre JL

Lefebvre JL. Preservation of form and function during management of cancer of the larynx and hypopharynx. *World J Surg* 2003; 27:811-6.

346 - Chen AY

Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1270-6.

347 - Bourhis J

Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006 Sep 2;368(9538):843-54.

348 - Budach W

Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 2006 Jan 31;6:28.

349 - Adelstein DJ

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):92-8.

350 - Brizel DM

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1998 Jun 18;338(25):1798-804.

351 - Calais G

Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1999 Dec 15;91(24):2081-6.

352 - Denis F

Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):69-76.

353 - Huguenin P

Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, Pestalozzi B, Schmid S, Thoni A, Ozsahin M, Bernier J, Topfer M, Kann R, Meier UR, Thum P, Bieri S, Notter M, Lombriser N, Glanzmann C. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4665-73.

354 - Jeremic B

Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. Radiother Oncol. 1997 Apr;43(1):29-37.

355 - Wendt TG

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1318-24.

356 - Nguyen NP

Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Bhamidipati PV, Karlsson U, Nguyen PD, Alfieri A, Nguyen LM, Lemanski C, Chan W, Rose S, Sallah S. Aspiration rate following chemoradiation for head and neck cancer: an underreported occurrence. Radiother Oncol. 2006 Sep;80(3):302-6.

357 - Ford AC

Ford AC, Grandis JR. Targeting epidermal growth factor receptor in head and neck cancer. Head Neck 2003 ;25 :67-73.

358 - Erikson JG

Erikson JG, Steiniche T, Overgaard J, on behalf of the Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. Radiother Oncol 2005 ;74 :93-100.

359 - Maurizi M

Maurizi M, Almadori G, Ferrandian G, Distenano M, Romanini ME, Cadoni G, Benedetti-Panici P, Paludetti G, Scambia G, Mancuso S. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. Br J Cancer 1996 ;74 :1253-7.

360 - Bonner JA

Bonner JA. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354:567-78.

361 - Pfisters DG

Pfisters DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol. 2006;24::3693-704.

362 - Gokhale AS

Gokhale AS, Lavertu P. Surgical salvage after chemoradiation of head and neck cancer : complications and outcomes. Curr Oncol Reports 2001; 3: 72-76.

363 - Kutler DI

Kutler DI, Patel SG, Shah JP. The role of neck dissection following definitive chemoradiation. *Oncology* 2004; 18: 993-998.

364 - Narayan K

Narayan K, Crane CH, Kleid S, et al. Planned neck dissection as an adjunct to management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? *Head Neck* 1999; 21: 606-613.

365 - Plaet RE

Plaet RE, Bree R de, Kuik DJ, Brekel MWM van den, Hattum AH van, Snow GB, Leemans CR. Prognostic importance of paratracheal lymph node metastases. *Laryngoscope*. 2005; 115: 894-898.

366 - Vermorken JB

Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Eng J Med*. 2007 Oct.25;357(17):1695-704.

367 - Christiansen H

Christiansen H, Herman RM, Martin A, et al. Long-term follow-up after transoral laser microsurgery and adjuvant radiotherapy for advanced recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1067-74.

368 - Amdur RJ

Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:25-36.

369 - Arriagada R

Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, et al. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 1983;51:1819-25.

370 - Bartelink H

Bartelink H, Breur K, Hart G, Annyas B, Slooten E, Snow G. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer* 1983;52:1003-8.

371 - Fletcher GH

Fletcher GH, Jessee RH. The place of irradiation in the management of the primary lesion in the head and neck cancers. *Cancer* 1977;39:862-7.

372 - Huang DT

Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:737-42.

373 - Kokal WA

Kokal WA, Neifeld JP, Eisert D, et al. Postoperative radiation as an adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx: preliminary report of a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 1988;38:71-6.

374 - Manni JJ

Manni JJ, Terhaard CHJ, Boer MF de, Croll GA, Hilgers FJM, Annyas AA, Meij AGL van der, Hordijk GJ. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1992;164:682-7.

375 - Mantravadi RV

Mantravadi RV, Haas RE, Liebner EJ, et al. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. *Laryngoscope* 1983;93:1337-40.

376 - Marcus RB

Marcus RB, Million RR, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the head and neck: analysis of time dose factors related to control above the clavicles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

1979;5:1943-9.

377 - Mirimanof RO

Mirimanof RO, Wang CC, Doppke KP. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:499-504.

378 - Naude J

Naude J, Dobrowsky W. Postoperative irradiation of laryngeal carcinoma; the prognostic value of tumour-free surgical margins. Acta Oncologica 1997;36:273-7.

379 - Peters LJ

Peters LJ, Goepfert H, Kian Ang K, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, Morrison WH, Weber RS, Garden AS, Frankenthaler RA, Oswald MJ, Brown BW. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:3-11.

380 - Ravasz LA

Ravasz LA, Hordijk GJ, Slootweg PJ, Smit F, Tweel I van de. Uni- and multivariate analysis of eight indications for postoperative radiotherapy and their significance for local-regional cure in advanced head and neck cancer. J Laryngol Otol 1993;107:437-40.

381 - Rudoltz MS

Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Does pathologic node status affect local control in patients with carcinoma of the head and neck treated with radical surgery and postoperative radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:503-8.

382 - Trotti A

Trotti A, Klotch D, Endicott J, et al. A prospective trial of accelerated radiotherapy in the postoperative treatment of high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:1013-21.

383 - Tupchong L

Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long term follow-up of RTOG study 73-03. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:21-8.

384 - Vikram B

Vikram B, Strong E, Shah J, et al. Failure at the primary site following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. Head Neck Surgery 1984;6:720-3.

385 - Vikram B

Vikram B, Strong E, Shah J, et al. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. Head Neck Surgery 1984;6:724-9.

386 - Wennerberg J

Wennerberg J. Pre- versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Acta Otolaryngol 1995;115:465-74.

387 - Bradford CR

Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, et al. Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. Head Neck 1996;18:11-6.

388 - Leemans CR

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP, Waal I van der, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as an prognostic factor. Cancer 1994;73:187-90.

389 - Leon X

Leon X, Quer M, Burgues J, et al. Prevention of stomal recurrence. Head Neck 1996;18:54-9.

390 - Johnson JT

Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, et al. Cervical lymph node metastasis: incidence and implications of extracapsular carcinoma. Arch Otolaryngol 1985;111:534-7.

391 - Leemans CR

Leemans CR, Tiwari R, Waal I van der, Karim ABMF, Nauta JJP, Snow GB. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Laryngoscope 1990;100:1194-8.

392 - Bernier J

Bernier J, Dumenil C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Eng J Med 2004;350:1945-52

393 - Cooper JS

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. N Eng J Med 2004;350:1937-44.

394 - Bernier J

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Glabbeke van M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). Head Neck 2005;27:843-50.

395 - Sanguinetti G

Sanguinetti G, Ricetti A, Bignardi M. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:762-72.

396 - Awwad HK

Awwad HK. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation in postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. Br J Cancer 2002;86:517-23.

397 - Bachaud JM

Bachaud JM. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:999-1006.

398 - Haffty BG

Haffty BG, Son YH. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results of 2 randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:241-50.

399 - Smid L

Smid L. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin and bleomycin for advanced head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1055-62.

400 - E. Winkist

E. Winkist. The role of postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A cancer care Ontario program. December 2004. www.cancercare.on.ca

401 - Langendijk JA

Langendijk JA, Slotman BJ, Waal van der I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Cancer 2005;104:1408-17.

402 - Jonkman A

Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH, Hoebbers FJ, van den Ende PL, Wijers OB, Verhoef LC, de Jong MA, Leemans CR, Langendijk JA. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 May 1;68(1):119-25.

403 - Zouhair A

Zouhair A. Accelerated postoperative radiotherapy with weekly concomitant boost in patients with locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004;70:183-8

404 - Ang KK

Ang KK. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571-8.

405 - Taussky D

Taussky D, Dulguerov P, Allal AS. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head Neck* 2005; 27: 182-186.

406 - Lavertu P

Lavertu P, Bonafede JP, adelstein DJ, et al. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 1998; 124: 401-406.

407 - Sassler AM

Sassler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy. Analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Feb;121(2):162-5

408 - Leon X

Leon X, Quer M, Orus C, Lopez M, Gras JR, Vega M. Results of salvage surgery for local or regional recurrence after larynx preservation with induction chemotherapy and radiotherapy. *Head Neck* 2001; 23: 733-738.

409 - McLAughlin MP

McLAughlin MP, Parsons JT, Fein DA, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall WM, Million RR. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck* 1996; 18: 229-235.

410 - Parsons JT

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 605-609.

411 - Tjho-Heslinga RE

Tjho-Heslinga RE, Terhaard CH, Schouwenburg P, Hilgers FJ, Dolsma WV, Croll GA, Hoogenhout J, Knegt PP, Leer JW, Hordijk GJ. T3 laryngeal cancer, primary surgery vs planned combined radiotherapy and surgery. *Clin Otolaryngol* 1993;18:536-540.

412 - Vianni L

Vianni L, Stell PM, Dalby JE. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 577-584.

413 - Ganly I

Ganly I, Patel S, Matsuo, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer* 2005; 103: 2073-2081.

414 - priano G

priano G, Pellini R, Romano G, et al. supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. *Head Neck* 2002; 24: 759-765.

415 - Steiner W

Steiner W, Vogt P, ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2004; 26: 477-484.

416 - Goguen LA

Goguen LA, Posner MR, Tishler RB, et al. Examining the need for neck dissection in the era of

chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 526-531.

417 - McHam SA

McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, Lavertu P, Esclamado RM, Wood BG et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? Head Neck 2003;25:791-8.

418 - Robbins KT

Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005 ;131 :965-9.

419 - Stenson KM

Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, Recant W, Kies MS, Weichselbaum RR, Vokes EE. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:950-6.

420 - Viani L

Viani L, Stell PM, Dalby JE. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. Cancer 1991;67:577-84.

421 - Kirchner JA

Kirchner JA. What have whole organ sections contributed to the treatment of laryngeal cancer. Ann Otol Physiol Laryngol 1989;98:661-7.

422 - Zbären P

Zbären P, Christe A, Caversaccio MD, et al. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma : clinical findings and imaging studies compared with histopathology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Sep;137(3):487-91.

423 - Shaw HJ

Shaw HJ. Surgical salvage for squamous cancer involving the supraglottic larynx. J Laryngol Otol 1988;102:704-8.

424 - Leon X

Leon X, Quer M, Orus C, et al. Results of salvage surgery for local or regional recurrence after larynx preservation with induction chemotherapy and radiotherapy. Head Neck 2001;23:733-8.

425 - Stoekli SJ

Stoekli SJ, Pawlik AB, Lipp M, et al. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1473-7.

426 - Harwood AR

Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA, et al. Management of advanced glottic cancer, a 10 year review of the Toronto experience. Int J Rad Oncol Biol Phys 1979;5:899-904.

427 - Le Q-TX

Le Q-TX, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys 1997;39:115-26.

428 - McLaughlin MP

McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, et al. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. Head Neck 1996;18:229-35.

429 - Schwaab G

Schwaab G, Mamelie G, Lartigau E, et al. Surgical salvage treatment of T1/2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. Am J Surg 1994;168:474-5.

430 - Spector JG

Spector JG, Sessions DG, Clifford Chao, et al. Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. Head Neck 1999;21:116-23.

431 - Wiggenraad RG

Wiggenraad RG, Terhaard CHJ, Hordijk GJ, et al. The importance of vocal cord mobility in T2 laryngeal cancer. Radiat Oncol 1990;18:321-7.

432 - Lundgren JAV

Lundgren JAV, Gilbert RW, Nostrand AWP van, et al. T3N0M0 glottic carcinoma - a failure analysis. Clin Otolaryngol 1988;13:455-65.

433 - Meredith AP de

Meredith AP de, Randall CJ, Shaw HJ. Advanced laryngeal cancer: A management perspective. J Laryngol Otol 1987;101:1046-54.

434 - Terhaard CHJ

Terhaard CHJ, Karim ABMF, Hoogenraad WJ, et al. Local control in T3 laryngeal cancer treated with radical radiotherapy, time dose relationship: the concept of nominal standard dose and linear quadratic model. Int J Rad Oncol Biol Phys 1991;20:1207-14.

435 - Parsons JT

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. T4 laryngeal carcinoma: radiotherapy alone with surgery reserved for salvage. Int J Rad Oncol Biol Phys 1998;40:549-52.

436 - Shaw HJ

Shaw HJ. Role of partial laryngectomy after irradiation in the treatment of laryngeal cancer: a view from the United Kingdom. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:268-73.

437 - Parsons JT

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Int J Rad Oncol Biol Phys 1995;32:605-9.

438 - Johansen LV

Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Supraglottic carcinoma: patterns of failure and salvage treatment after curatively intended radiotherapy in 410 consecutive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:948-58.

439 - Nakfoor BM

Nakfoor BM, Spiro IJ, Wang CC, et al. Results of accelerated radiotherapy for supraglottic carcinoma: a Massachusetts general hospital and Massachusetts eye and ear infirmary experience. Head Neck 1998;20:379-84.

440 - Grau C

Grau C, Johansen LV, Hansen HS, et al. Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA. Head Neck 2003;25:711-6.

441 - McCombe AW

McCombe AW, Jones AS. Radiotherapy and complications of laryngectomy. J Laryngol Otol 1993;107:130-2.

442 - Crellin RP

Crellin RP, Gaze MN, White A, et al. Rapid communication. Salvage laryngectomy after radical radiotherapy for laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol 1992;17:449-51.

443 - Finizia C

Finizia C, Hamnerlid E, Westin T, et al. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage therapy) versus radiotherapy. Laryngoscope 1998;108:1566-73.

444 - Ganly I

Ganly I, Patel S, Matsuo J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. Cancer 2005;103:2073-81.

445 - Kooper DP

Kooper DP, Broek P van den, Manni JJ, et al. Partial vertical laryngectomy for recurrent glottic carcinoma. Clin Otolaryngol 1995;20:167-70.

446 - Lavey RS

Lavey RS, Calcaterra TC. Partial laryngectomy for glottic cancer after high-dose radiotherapy. Am J Surg 1991;162:341-4.

447 - Sewnaik A

Sewnaik A, Meeuwis CA, van der Kwast TH, Kerrebijn JD. Partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. Head Neck 2005;27:101-7.

448 - Lydiatt WM

Lydiatt WM, Shah J, Lydiatt K. Conservation surgery for recurrent carcinoma of the glottic larynx. Am J Surg 1996;172:662-4.

449 - Nibu KI

Nibu KI, Kamata SE, Kawabata K, et al. Partial laryngectomy in the treatment of radiation-failure of early glottic carcinoma. Head Neck 1997;19:116-20.

450 - Johansen LV

Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma □ patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. Radiother Oncol 2002;63:257-67.

451 - Ganly I

Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:59-66.

452 - De Gier HH

De Gier HH, Knegt PP, de Boer MF, et al. CO2-laser treatment of recurrent glottic carcinoma. Head Neck 2001;23:177-80.

453 - Steiner W

Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. Head Neck 2004;26:477-84.

454 - Kasperts N

Kasperts N, Slotman B, Leemans CR, Langendijk JA. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. Oral Oncol 2005;41:225-43.

455 - Wang CC

Wang CC, McIntyre J. Re-irradiation of laryngeal carcinoma □ techniques and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:783-5.

456 - Stevens Jr KR

Stevens Jr KR, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:687-98.

457 - Skolyszewski J

Skolyszewski J, Korzeniowski S, Reinfuss M. The reirradiation of recurrences of head and neck cancer. Br J Radiol 1980;53:462-5.

458 - Dawson LA

Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:377-85.

459 - Vokes EE

Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL et al. Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapie in

poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. J Clin Oncol 1989;7:761-8.

460 - Schaefer U

Schaefer U, Micko O, Schueller P, Willich N. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study. Radiology 2000;216:371-6.

461 - Brockstein B

Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K, et al. A phase I-II study of concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel (one-hour infusion), 5-fluorouracil and hydroxyurea with granulocyte colony stimulating factor support for patients with poor prognosis head and neck cancer. Ann Oncol 2000;11:721-8.

462 - Gandia D

Gandia D, Wibault P, Guillot T, et al. Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment on locoregional recurrences of squamous head and neck cancer. Head Neck 1993;15:8-15.

463 - Spencer SA

Spencer SA, Wheeler RH, Peters GE, et al. Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. Am J Clin Oncol 1999;22:1-5.

464 - Spencer SA

Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1299-304.

465 - De Crevoisier R

De Crevoisier R, Bourhis J, Dometge C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. Clin Oncol 1998;16:3556-62.

466 - Laccourreye O

Laccourreye O, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D. Local recurrence after vertical partial laryngectomy, a conservative modality of treatment for patients with stage I-II squamous cell carcinoma of the glottis. Cancer 1999;85:2549-56.

467 - Soo KC

Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, et al. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. Am J Surg 1988;156:301-5.

468 - Soo KC

Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, et al. Analysis of prognostic variables and results after vertical partial laryngectomy. Am J Surg 1988;156:264-8.

469 - Vincentiis M de

Vincentiis M de, Minni A, Gallo A, et al. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. Head Neck 1998;20:504-9.

470 - Laccourreye O

Laccourreye O, Laccourreye L, Muscatello L, et al. Local failure after supracricoid partial laryngectomy: symptoms, management, and outcome. Laryngoscope 1998;108:339-44.

471 - Iro H

Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A. Transoral laser surgery of supraglottic cancer. Follow-up of 141 patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:1245-50.

472 - Bocca E

Bocca E. Sixteenth Daniel C. Baker, JR, Memorial Lecture. Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:261-7.

473 - Bron LP

Bron LP, Soldati D, Monod ML, et al. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005;262:302-6.

474 - Dufour X

Dufour X, Hans S, De Mones E, et al. Local control after supracricoid partial laryngectomy for advanced endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:1092-9.

475 - Nikolaou A

Nikolaou A, Danilidis J, Fountzilas G, et al. Supraglottic laryngectomy: experience with 66 patients over 20 years. J Laryngol Otol 1993;107:813-6.

476 - Adamopoulos G

Adamopoulos G, Yotakis I, Apostolopoulos K, et al. Supraglottic laryngectomy-series report and analysis of results. J Laryngol Otol 1997;111:730-4.

477 - Yuen AP

Yuen AP, Ming Ho C, Wei WI, et al. Prognosis of recurrent laryngeal carcinoma after laryngectomy. Head Neck 1995;17:526-30.

478 - Balm AJ

Balm AJ, Snow GB, Karim AB, Versluis RJ, Njo KH, Tiwari RM. Long-term results of concurrent polychemotherapy in patients with stomal recurrence after total laryngectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986;95:572-5.

479 - Gluckman JL

Gluckman JL, Hamaker RC, Schuller DE, et al. Surgical salvage for stomal recurrence: a multi-institutional experience. Laryngoscope 1987;97:1025-9.

480 - Zbären P

Zbären P, Greiner R, Kengelbacher M. Stoma recurrence after laryngectomy; an analysis of risk factors. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:569-5.

481 - Reddy SP

Reddy SP, Narayana A, Melian E, et al. Stomal recurrence in patients with T1 glottic cancer after salvage laryngectomy for radiotherapy failures: role of p53 overexpression and subglottic extension. Am J Clin Oncol 2001;24:124-7.

482 - Imauchi Y

Imauchi Y, Ito K, Takasago E, et al. Stomal recurrence after total laryngectomy for squamous cell carcinoma of the larynx. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126:63-3.

483 - Wax MK

Wax MK, Touma BJ. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. Laryngoscope 1999;109:4-7.

484 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Parsons JT, Brant TA, et al. Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx? Rad Oncol 1989;14:199-202.

485 - Forastiere AA

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992;10:1245-51.

486 - Schornagel JH

Schornagel JH, Verweij J, de Mulder PH, et al. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1995;13:1649-55.

487 - Schrijvers D

Schrijvers D, Johnson J, Jiminez U, et al. Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998;16:1054-9.

488 - Browman GP

Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. Semin Oncol 1994;21:311-9.

489 - Pinsolle J

Pinsolle J. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:145-8. 401 - Muriel VP

490 - Muriel VP

Muriel VP. Time-dose relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2001;60:137-145. 402 - Cooper JS

491 - Cooper JS

Cooper JS. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG 85-03 and 88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? Head Neck 1998;20:588-94. 403 - Peters LJ

492 - Peters LJ

Peters LJ. Evaluation of dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:3-11. 404 - Sanguineti G

493 - Sanguineti G

Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:762-72. 405 - Zouhair A

494 - Zouhair A

Zouhair A. Accelerated postoperative radiotherapy with weekly concomitant boost in patients with locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 2004;70:183-8 406 - Ang KK

495 - Ang KK

Ang KK. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:571-8 407 - Awwad HK

496 - Awwad HK

Awwad HK. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation in postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. Br J Cancer 2002;86:517-23. 408 - Trotti A

497 - Trotti A

Trotti A. Postoperative accelerated radiotherapy in high risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long term results of a prospective trial. Head neck 1998;20:119-23. 409 - Rosenthal DI

498 - Rosenthal DI

Rosenthal DI, Liu L, Lee JH et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. Head Neck 2002;24:115-26. 410 - Suwinski R

499 - Suwinski R

Suwinski R. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:399-412. 411 - Bernier J

500 - Bernier J

Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Eng J Med 2004;350:1945-52 412 - Cooper

JS

501 - Cooper JS

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. N Eng J Med 2004;350: 413 - Bachaud JM

502 - Bachaud JM

Bachaud JM. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol 1996;36:999-1006. 414 - Smid L

503 - Smid L

Smid L. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin and bleomycin for advanced head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1055-62. 415 - Haffty BG

504 - Haffty BG

Haffty BG, Son YH. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results of 2 randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:241-50. 416 - E. Winquist

505 - Winquist E

Winquist E. The role of postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A cancer care Ontario program. December 2004. <http://www.cancercare.on.ca/> 417 - Bernier J

506 - Bernier J

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Glabbeke van M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). Head Neck 2005;27:843-50. 418 - Weber RS

507 - Weber RS

Weber RS, Kies MS, Rosenthal DI. Editorial. Postoperative treatment intensification for improving outcome in the high-risk patient: an evolutionary process. Head Neck 2005;27:841-2. 419 - Bernier J

508 - Bernier J

Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence. Oncologist 2005;10:215-24. 420 - Greenberg JS

509 - Greenberg JS

Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggat AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. Cancer 2003;97:1464-70. 421 - Myers J N

510 - Myers J N

Myers J N, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Cancer 2001;92:3030-6. 422 - Myers EN

511 - Myers EN

Myers EN, Fagan JJ. Treatment of the N+ neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:671-86. 423 - Carvalho AI

512 - Carvalho AI

Carvalho AI, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, Kowalski LP, Franco EL. Predictive factors for diagnosis of advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:313-8. 424 - Langendijk JA

513 - Langendijk JA

Langendijk JA, Slotman BJ, Waal van der I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Cancer 2005;104:1408-17. 425 - Jonkman A

514 - Jonkman A

Jonkman A, Kaanders JHAM, Terhaard CHJ et al. Multicenter validation of the RPA classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 426 - Leon X

515 - Leon X

Leon X, Lopez M, Pineiro Z, Langendijk JA, Leemans CR, Quer M. External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Head Neck. 2007 Apr 2; 427 - Gregor RT

516 - Gregor RT

Gregor RT, Management of chyle fistulization in association with neck dissection. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; 122(3): 434-9. 428 - Gier de HW

517 - Gier de HW

Gier de HW, Balm AJM, Bruning, PF, Gregor RT, Hilers FJM: Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. Head and Neck 1996; 18:347-51. 429 - Rodgers GK

518 - Rodgers GK

Rodgers GK, Johnson JT, Petruzzelli GJ, et al. Lipid and volume analysis of neck drainage in patients undergoing neck dissection. Am J Otolaryngol 1992;5:306-9. 430 - Jensen GL

519 - Jensen GL

Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, ea. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. Gastroenterology 1989; 97 (3):761-5. 431 - Dougenis D

520 - Dougenis D

Dougenis D, Walker WS, Cameron EW, ea. Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. Surg Gynecol Obstet 1992; 174(6):501-6. 432 - Vermeulen WB

521 - Vermeulen WB

Vermeulen WB, Kröger, R, van Mourik JC, et al. Percutane embolisatie van de ductus thoracicus bij persistierende ernstige chyluslekkage. Ned Tijdschr KNO-heelk 2004; 10(3): 177-179. 433 - Gal RL

522 - Gal RL

Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Sep;123(3):211-7. 434 - Garcia-Serra A

523 - Garcia-Serra A

Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. Am J Clin Oncol 2005 Jun;28(3):255-8. 435 - Leon X

524 - Leon X

Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, de AL, Orus C, et al. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002 Apr;259(4):193-6. 436 - Mercado G

525 - Mercado G

Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. Cancer 2001 Dec 1;92(11):2892-7. 437 - Jung H

526 - Jung H

Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V, Alberti W, Hermann T. Quantification of late complications after radiation therapy. Radiother Oncol 2001;61:233-46. 438 - Dörr W

527 - Dörr W

Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. Radiother Oncol 2001;61:223-31. 439 - Pasquier D

528 - Pasquier D

Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol* 2004;72:1-13. 440 - Trotti A

529 - Trotti A

Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1-12. 441 - Vissink A

530 - Vissink A

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequela of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:199-212 442 - Cooper JS

531 - Cooper JS

Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1141-64. 443 - Kielbassa AM

532 - Kielbassa AM

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-L?ckel. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006;7:326-35. 444 - Liu RP

533 - Liu RP

Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5-25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:724-9. 445 - Garg AK

534 - Garg AK

Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;128:1128-33. 446 - Dietz A

535 - Dietz A

Dietz A, Rudat V, Nollert J, Helbig M, Vanselow B, Weidauer H. Chronic laryngeal edema as a late reaction to radiochemotherapy. *HN* 1998;46:708-11. 447 - Stone HB

536 - Stone HB

Stone HB, Coleman N, Anscher M, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4:529-36. 448 - Denham JW

537 - Denham JW

Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1105-6. 449 - Denham JW

538 - Denham JW

Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury □ a complex wound. *Radiother Oncol* 2002;63:129-45. 450 - Withers HR

539 - Withers HR

Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol phys* 1988;14:751-9. 451 - Hopewell JW

540 - Hopewell JW

Hopewell JW, Trott KR. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;56: 283-8 452 - Peters LJ

541 - Peters LJ

Peters LJ. Radiation therapy tolerance limits. For one or for all? Janeway Lecture. *Cancer* 1996;77:2379-2385 453 - Emami B

542 - Emami B

Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22. 454 - Rudat V

543 - Rudat V

Rudat V, Dietz A, Nollert J et al. Acute and late toxicity, tumour control and intrinsic radiosensitivity of primary fibroblast in vitro of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 1999;53:233-45. 455 - Denham JW

544 - Denham JW

Denham JW, Peter LJ, Johansen J et al. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? *Radiother Oncol* 1999;52:157-64. 456 - Al-Othman MO

545 - Al-Othman MO

Al-Othman MO, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Does feeding tube placement predict for long-term swallowing disability after radiotherapy for head and neck cancer? *Head Neck* 2003;25:741-7. 457 - Trott KR

546 - Trott KR

Trott KR. Cell repopulation and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1071-5. 458 - Stuschke M

547 - Stuschke M

Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:259-67. 459 - Bentzen SM

548 - Bentzen SM

Bentzen SM, Ruifrok ACC, Thames HD. Repair capacity and kinetics for human mucosa and epithelial tumors in the head and neck: clinical data on the effect of changing the time interval between multiple fractions per day in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996;38:89-101 460 - Bentzen SM

549 - Bentzen SM

Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment related morbidity after CHART or conventional radiotherapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1999;53:219-26. 461 - Bentzen SM

550 - Bentzen SM

Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother Oncol* 2001;60:123-35. 462 - Bentzen SM

551 - Bentzen SM

Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 1994;4:68-80 463 - Chon BH

552 - Chon BH

Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist* 2002;7:751-9. 464 - Herold DM

553 - Herold DM

Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:475-9. 465 - Huguenin PU

554 - Huguenin PU

Huguenin PU, Taussky D, Moe K et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:47-52. 466 - Hammerlid E

555 - Hammerlid E

Hammerlid E, Silander E, Hörneström RN, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer □ a longitudinal study. *Head Neck* 2001;23:113-25. 467 - Ackerstaff AH

556 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, Hilgers FJ. Quality of life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1185-90. 468 - Jabbari S

557 - Jabbari S

Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, Terrell JE, Murdoch-Kinch C, Eisbruch A. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensified modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer; initial report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:725-31. 469 - Nguyen NP

558 - Nguyen NP

Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies. Quality of Life issues. Cancer 2002;94:1131-41. 470 - Nguyen NP

559 - Nguyen NP

Nguyen NP, Frank C, Moltz CC et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:772-8. 471 - Logemann JA

560 - Logemann JA

Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR et al. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. Head Neck 2006;28:64-73. 472 - Allal AS

561 - Allal AS

Allal AS, Dulguerov P, Bieri S, Lehmann W, Kurtz JM. Assessment of quality of life in patients treated with accelerated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Head Neck 2000;22:288-93 473 - Allal AS

562 - Allal AS

Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. Head Neck 2003;25:833-9. 474 - Fung K

563 - Fung K

Fung K, Yoo J, Leeper HA, Bogue B, Hawkins S, Hammond JA, Glick JA, Venkatesan VM. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. J Otolaryngol 2001;30:133-9. 475 - Fung K

564 - Fung K

Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, Tsien C, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Prince ME, Teknos TN. Voice and swallowing outcomes of an organ preservation trial in advanced laryngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1395-9. 476 - Finizia C

565 - Finizia C

Finizia C. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. Laryngoscope 1998;108:1566-73. 477 - Wolf GT

566 - Wolf GT

Wolf GT. Commentary: Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concurrent chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy □ Intergroup trial R91-11. J Clin Oncol 2001;19 (suppl):28-31. 478 - Forastiere AA

567 - Forastiere AA

Forastiere AA. Larynxpreservation trials: a critical appraisal. Sem Radiat Oncol 1998;8:254-61. 479 - McDonough EM

568 - McDonough EM

McDonough EM, Varvares MA, Dunphy FR, Dunleavy T, Dunphy CH, Boyd JH. Changes in quality-of-life scores in a population of patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1996;18:487-93. 480 - Magne N

569 - Magne N

Magne N, Marcy PY, Chamorey E et al. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: a long-term quality of life analysis. Head Neck 2001;23:678-82. 481 - Pignon JP

570 - Pignon JP

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet 2000;355:949-55 482 - Pignon JP

571 - Pignon JP

Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. apport des méta-analyses sur données individuelles au traitement des cancers ORL. Cancer Radiotherapie 2005;9:31-6. 483 - Fu KK

572 - Fu KK

Fu KK, Pajak RF, Marcial VA, Ortiz HG et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:577-88. 484 - Fu KK

573 - Fu KK

Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16. 485 - Fowler JF

574 - Fowler JF

Fowler JF, Harari PM. Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:3-6. 486 - Ang KK

575 - Ang KK

Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. Sem Radiat Oncol 1998;8:230-6. 487 - Guadagnolo BA

576 - Guadagnolo BA

Guadagnolo BA, Haddad RI, Posner MR et al. Organ preservation and treatment toxicity with induction chemotherapy followed by radiation or chemoradiation for advanced laryngeal cancer. Am J Clin Oncol 2005;28:371-8. 488 - Sullivan CA

577 - Sullivan CA

Sullivan CA, Jaklitsch MT, Haddad R, Goguen LA, Gagne A, Wirth LJ, Posner MR, Tishler RB, Norris CM. Endoscopic management of hypopharyngeal stenosis after organ sparing therapy for head and neck cancer. Laryngoscope 2004;114:1924-31. 489 - Samant S

578 - Samant S

Samant S, Kumar P, Wan J, Hancett C, Vieira F, Murry T, Wong FS, Robbins KT. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. Head Neck 1999;21:595-601. 490 - Jensen AB

579 - Jensen AB

Jensen AB, Hansen O, Jorgensen K, Bastholt L. Influence of late side-effects upon daily life after radiotherapy for laryngeal and pharyngeal cancer. Acta Oncol 1994;33:487-91. 491 - Epstein JB

580 - Epstein JB

Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 1999;21:1-11. 492 - Bjordal K

581 - Bjordal K

Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner M et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the

European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire H&N35. J Clin Oncol 1999;17:1008-19. 493 - Terrell JE

582 - Terrell JE

Terrell JE, Nanvati KA, Esclamado RM et al. Head and neck cancer-specific quality of life. Instrument validation Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1125-32. 494 - Ringash J

583 - Ringash J

Ringash J, Bezjak A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. Head Neck 2001;23:201-13. 495 - Hammerlid E

584 - Hammerlid E

Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M, Westin T. A prospective quality of life study of patients with laryngeal carcinoma by tumor stage and different radiation therapy schedules. Laryngoscope 1998;108:747-59. 496 - Graeff de A

585 - Graeff de A

Graeff de A, Leeuw de JRJ, Ros WJG et al. A prospective study on the quality of life of laryngeal cancer patients treated with radiotherapy. Head Neck 1999;21:291-6. 497 - Rademaker A

586 - Rademaker A

Rademaker A, Vonesh E, Logemann JS et al. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12-month follow-up study accounting for dropout. Head Neck 2003;25:1034-41. 498 - Vissink A

587 - Vissink A

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:213-225. 499 - Eisbruch A

588 - Eisbruch A

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:695-704. 500 - Eisbruch A

589 - Eisbruch A

Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:577-87. 501 - Eisbruch A

590 - Eisbruch A

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, Marsch R, Pameijer FA, Balm AJ. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1425-39. 502 - Moiseenko V

591 - Moiseenko V

Moiseenko V, Battista J, Dijk van J. Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:983-93. 503 - Zaider M

592 - Zaider M

Zaider M, Amols HI. Practical considerations in using calculated healthy-tissue complication probabilities for treatment-plan optimization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:439-47. 504 - Hill RP

593 - Hill RP

Hill RP, Rodemann HP, Hendry JH et al. Normal tissue radiobiology: from the laboratory to the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:353-65. 505 - O'Sullivan B

594 - O'Sullivan B

O'Sullivan B, Levin W. Late radiation-related fibrosis : pathogenesis, manifestation, and current

management. Sem Radiat Oncol 2003;13:274-89. 506 - Rodemann Hp

595 - Rodemann Hp

Rodemann Hp, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 1995;35:83-90.
507 - Hall EJ

596 - Hall EJ

Hall EJ. A radiation biologist looks to the future. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1-2. 508 - Coleman CN

597 - Coleman CN

Coleman CN. Of what use is molecular biology to the practicing radiation oncologist? Radiother Oncol 1998;46:117-25. 509 - Ling CC

598 - Ling CC

Ling CC, Kutcher GJ, Mohan R. Understanding radiation damage late effect normal tissues: learning to negotiate the dose-volume-complication terrain or waiting for the godot? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1357-60. 510 - Anscher MS

599 - Anscher MS

Anscher MS, Chen L, Rabbani Z et al. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:255-9.
511 - Herskind C

600 - erskind C

erskind C, Bamberg M, Rodemann HP. The role of cytokines in the development of normal-tissue reactions after radiotherapy. Strahlenther Onkol 1998;174 (suppl)12-15. 512 - Rosenthal DI

601 - Rosenthal DI

Rosenthal DI, Blanco AI. Head and neck squamous cell carcinoma: optimizing the therapeutic index. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:501-14. 513 - Martin M

602 - Martin M

Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF β -1 and radiation fibrosis: a master switch with specific therapeutic target? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;76:517-21 514 - Nieder C

603 - Nieder C

Nieder C, Zimmermann FB, Adam M, Molls M. The role of pentoxifylline as a modifier of radiation therapy. Cancer Treat Rev 2005;31:448-55. 515 - Ling CC

604 - Ling CC

Ling CC, Humm J, Larson S et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:551-60. 516 - Dische S

605 - Dische S

Dische S. The Uniform Reporting of Treatment-Related Morbidity. Sem Radiat Oncol 1994;4:123-36.
517 - Dische S

606 - Dische S

Dische S. Revealing morbidity. Radiother Oncol 1999;53:173-5. 518 - Dische S

607 - Dische S

Dische S, Warburton MF, Jones D, Lartigau E. The recording of morbidity related to radiotherapy. Radiother Oncol 1989;16:103-8. 519 - Pavy JJ

608 - Pavy JJ

Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1043-7. 520 - LENT SOMA Tables

609 - LENT SOMA Tables

LENT SOMA Tables. Radiother Oncol 1995;35:17-60. 521 - Cox JD

610 - Cox JD

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341-6. 522 - Rubin P

611 - Rubin P

Rubin P, Constine LS, Pajardo LF, Philips TL, Wasserman TH. RTOG late Effects Working Group. Overview. Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1041-2. 523 - Rubin P

612 - Rubin P

Rubin P, Constine LS, Pajardo LF, Philips TL, Wasserman TH. RTOG late Effects Working Group. Overview. Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. Radiother Oncol 1995;35:9-10. 524 - Trotti A

613 - Trotti A

Trotti A, Byhardt R, Stetz J et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:13-47. 525 - Basch

614 - Basch

Basch. NCI CTC adapted into a Web-based patient reporting system. JCO 2005;23:15 526 - Trotti A

615 - Trotti A

Trotti A. The evolution and application of toxicity criteria. Sem Radiat Oncol 2002;12, suppl1:1-3. 527 - Bentzen SM

616 - Bentzen SM

Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, Denham JW, Hauer-Jensen M, Marks LB, Williams J. Normal tissue effects: reporting and analysis. Semin Radiat Oncol 2003;13:189-202. 528 - Bentzen SM

617 - Bentzen SM

Bentzen SM, Vaeth M, Pedersen DE, Overgaard J. Why actuarial estimates should be used in reporting late normal-tissue effects of cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1531-4. 529 - Peters LJ

618 - Peters LJ

Peters LJ, Withers HR, Brown BW. Complication issues in complication reporting. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1349-51. 530 - Kaanders JHAM

619 - Kaanders JHAM

Kaanders JHAM, Ang KK. Early reactions as dose-limiting factors in radiotherapy. Semin Radiat Oncol 1994;4:55-67. 531 - Kaanders JHAM

620 - Kaanders JHAM

Kaanders JHAM, Kogel van der AJ, Ang KK. Altered fractionation: limited by mucosal reactions? Radiother Oncol 1999;50:247-60. 532 - Bonner JA

621 - Bonner JA

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. N Engl J Med 2006;354:567-78. 533 - Poulsen MG

622 - Poulsen MG

Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Spry NA, Hindley A, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiotherapy Group study. Radiother Oncol

2001;60:113-22. 534 - Dische S

623 - Dische S

Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123-36.

535 - Dische S

624 - Dische S

Dische S, Saunders MI. The CHART regimen and morbidity. *Acta Oncol* 1999;38:147-52. 536 - Browman GP

625 - Browman GP

Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23:579-89. 537 - Zackrisson B

626 - Zackrisson B

Zackrisson B, Mercke C, Strander H, Wennerberg J, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2003;42:443-61 538 - Chao KS

627 - Chao KS

Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity modulated or three dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907-16. 539 - Allal AS

628 - Allal AS

Allal AS, Taussky D, Mach N, Becker M, Bieri S, Dulguerov P. Can concomitant-boost accelerated radiotherapy be adopted as routine treatment for head-and-neck cancers? A 10-year single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1431-6. 540 - Bourhis J

629 - Bourhis J

Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1105-8. 541 - Bourhis J

630 - Bourhis J

Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2873-8. 542 - Jackson SM

631 - Jackson SM

Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;43:39-46. 543 - Maciejewski B

632 - Maciejewski B

Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 1996;40:137-45. 544 - Skladowski K

633 - Skladowski K

Skladowski K, Maciejewski B, Goelen M, Pilecki B, Przeorek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on 7-days-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer. Report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000;55:101-10. 545 - Delaney GP

634 - Delaney GP

Delaney GP, Fisher RJ, Smee RI, Hook C, Barton MB. Split-course accelerated therapy in head and neck cancer: an analysis of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:763-8. 546 - Horiot JC

635 - Horiot JC

Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi

A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-121. 547 - Trotti A

636 - Trotti A

Trotti A, Fu KK, Pajak TF, Jones CU, Spencer SA, Philips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. Long term outcomes of RTOG 90-03: a comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63 suppl:S70-71. 548 - MacKenzie R

637 - MacKenzie R

MacKenzie R, Balogh J, Choo R, Franssen E. Accelerated radiotherapy with delayed concomitant boost in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:589-95. 549 - Staar S Rudat V

638 - Staar S Rudat V

Staar S Rudat V, Stuezer H et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy □ results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1161-71. 550 - Forastiere AA

639 - Forastiere AA

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;27:349:2091-8. 551 - Leborgne F

640 - Leborgne F

Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzera J, Deus JL, Leborgne JH. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. *Int J Cancer* 2000;90:80-91. 552 - Leborgne F

641 - Leborgne F

Leborgne F, Leborgne JH, Fowler J, Zubizarette E, mezzera J. Accelerated hyperfractionated irradiation for advanced head and neck cancer: effect of shortening the median treatment duration by 13 days. *Head neck* 2001;23:661-8. 553 - Amdur RJ

642 - Amdur RJ

Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head Neck* 2001;23:353-62. 554 - Mohan R

643 - Johan R

Johan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ulrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619-30. 555 - Butler EB

644 - Butler EB

Butler EB, The BS, Grant WH et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:21-32. 556 - Lauve A

645 - Lauve A

Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:374-87. 557 - Eisbruch A

646 - Eisbruch A

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, Teknos TN, Chepeha DB, Hogikyan ND, Terrell JE, Wolff GT. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:23-8. 558 - Ichimura K

647 - Ichimura K

Ichimura K, Sugasawa M, Nibu K, Takasago E, Hasezawa K. The significance of arytenoid edema following radiotherapy of laryngeal carcinoma with respect to residual and recurrent tumour. *Auris Nasus Larynx* 1997;24:391-7. 559 - Overgaard J

648 - Overgaard J

Overgaard J. Five compared to six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: DAHNCA 6 & 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;363:933-40. 560 - Mendenhall WM

649 - Mendenhall WM

Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 2004;22:4867-8. 561 - Fitzgerald PJ

650 - Fitzgerald PJ

Fitzgerald PJ, Koch RJ. Delayed radionecrosis of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1999;20:245-9. 562 - Keene M

651 - Keene M

Keene M, Harwood AR, Bryce DP, Nostrand AW. Histopathological study of radionecrosis in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 1982;92:173-80. 563 - Budach V

652 - Budach V

Budach V, Stutscke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Hermann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluoruracil and mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1125-35. 564 - Narozy W

653 - Narozy W

Narozy W, Sicko Z, Kot J et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area. *Undersea Hyperb Med* 2005;32:103-10. 565 - Feldmeier JJ

654 - Feldmeier JJ

Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for severe laryngeal necrosis: a report of nine consecutive cases. *Undersea Hyperb Med* 1993;20:329-35. 566 - Ferguson BJ

655 - Ferguson BJ

Ferguson BJ, Hudson WR, Farmer JC jr. Hyperbaric oxygen therapy for laryngeal radionecrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:1-6. 567 - Filntis GA

656 - Filntis GA

Filntis GA, Moon RE, Kraft KL, Framer JC, Scher JC, Piantadosi CA. Laryngeal necrosis and hyperbaric oxygen therapy: a report of 18 cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:554-62. 568 - London SD

657 - London SD

London SD, Park SS, Gamper FJ, Hoard MA. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. *Laryngoscope* 1998;108:1291-6. 569 - Therasse P

658 - Therasse P

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb 2;92(3):205-16. 570 - Wong LY

659 - Wong LY

Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck* 2003 Nov;25(11):953-9. 571 - Gilbert H

660 - Gilbert H

Gilbert H, Kagan AR. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx. J Surg Oncol 1974;6(5):357-80. 572 - Goodwin W-JJ

661 - Goodwin W-JJ

Goodwin W-JJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18. 573 - Davidson J

662 - Davidson J

Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Apr;123(4):420-4. 574 - Jones AS

663 - Jones AS

Jones AS. The management of early hypopharyngeal cancer: primary radiotherapy and salvage surgery. CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI 1992 Dec;17(6):545-9. 575 - Hermans R

664 - Hermans R

Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? Radiology 2000 Mar;214(3):683-7. 576 - Blodgett TM

665 - Blodgett TM

Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Branstetter BF, McCook BM, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 1. Physiologic, altered physiologic, and artifactual FDG uptake. Radiographics 2005 Jul;25(4):897-912. 577 - De Boer JR

666 - De Boer JR

De Boer JR, Pruim J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch AT, Albers FW, et al. Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. Head Neck 2003 Aug;25(8):634-44. 578 - Fukui MB

667 - Fukui MB

Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. Radiographics 2005 Jul;25(4):913-30. 579 - Gambhir SS

668 - Gambhir SS

Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001 May;42(5 Suppl):1S-93S. 580 - Greven KM

669 - Greven KM

Greven KM, Williams DW, III, McGuirt WF, Sr., Harkness BA, D'Agostino RB, Jr., Keyes JW, Jr., et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. Head Neck 2001 Nov;23(11):942-6. 581 - Greven KM

670 - Greven KM

Greven KM. Positron-emission tomography for head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2004 Apr;14(2):121-9. 582 - Menda Y

671 - Menda Y

Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. Semin Nucl Med 2005 Oct;35(4):214-9. 583 - Muylle K

672 - Muylle K

Muylle K, Castaigne C, Flamen P. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: recent developments in head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2005 May;17(3):249-53. 584 - Branstetter BF

673 - Branstetter BF

Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? Radiology 2005 May;235(2):580-6.
585 - Kitagawa Y

674 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. J Nucl Med 2003 Feb;44(2):198-206. 586 - Lonneux M

675 - Lonneux M

Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. Laryngoscope 2000 Sep;110(9):1493-7. 587 - Bree Rd

676 - Bree Rd

Bree Rd, Hoekstra OS, van der Putten L, et al. Recidief larynxcarcinoom na radiotherapie-PET-studie: RELAPS. Nederlands tijdschrift voor Oncologie 2005;2:117-119. 588 - Brouwer J

677 - Brouwer J

Brouwer J, Bodar EJ, de BR, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, et al. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. Eur Arch Otorhinolaryngol 2004 Sep;261(8):417-22. 589 - Kitagawa Y

678 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N, et al. FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003 Jan;30(1):63-71. 590 - Mukherji SK

679 - Mukherji SK

Mukherji SK, Schmalfuss IM, Castelijns J, Mancuso AA. Clinical applications of tumor volume measurements for predicting outcome in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. AJNR Am J Neuroradiol 2004 Sep;25(8):1425-32. 591 - Schwartz DL

680 - Schwartz DL

Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, LeBlanc M, Eary J, et al. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Dec;130(12):1361-7. 592 - Van den Broek GB

681 - Van den Broek GB

Van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW, Tan IB, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. Cancer 2004 Oct 15;101(8):1809-17. 593 - Farber LA

682 - Farber LA

Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Laryngoscope 1999 Jun;109(6):970-5. 594 - McCollum AD

683 - McCollum AD

McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, Norris CM, Tishler RB, Case MA, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2004 Oct;26(10):890-6. 595 - Terhaard CH

684 - Terhaard CH

Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer.

Head Neck 2001 Nov;23(11):933-41. 596 - Porceddu SV

685 - Porceddu SV

Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2005 Mar;27(3):175-81. 597 - Yao M

686 - Yao M

Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Nov 15;63(4):991-9. 598 - Fukui MB

687 - Fukui MB

Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. Semin Ultrasound CT MR 2003 Jun;24(3):157-63. 599 - Goerres GW

688 - Goerres GW

Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Jan;130(1):105-9. 600 - Ryan WR

689 - Ryan WR

Ryan WR, Fee WE, Jr., Le QT, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. Laryngoscope 2005 Apr;115(4):645-50. 601 - De Bree R

690 - De Bree R

De Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2000 Mar;110(3 Pt 1):397-401. 602 - Perlow A

691 - Perlow A

Perlow A, Bui C, Shreve P, Sundgren PC, Teknos TN, Mukherji SK. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. J Comput Assist Tomogr 2004 Sep;28(5):704-9. 603 - Kasperts N

692 - Kasperts N

Kasperts N, Slotman B, Leemans CR, Langendijk JA. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. Oral Oncol 2005 Mar;41(3):225-43. 604 - Schaefer U

693 - Schaefer U

Schaefer U, Micke O, Schueller P, Willich N. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study. Radiology 2000 Aug;216(2):371-6. 605 - Boysen M

694 - Boysen M

Boysen M, Natvig K, Winther FO, Tausjo J. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Otolaryngol 1985 Aug;14(4):211-4. 606 - Boysen M

695 - Boysen M

Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1992;28(2-3):426-30. 607 - Cooney TR

696 - Cooney TR

Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Apr;125(4):379-82. 608 - de Visscher AV

697 - de Visscher AV

de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 Sep;120(9):934-9. 609 - Grau JJ

698 - Grau JJ

Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage. *Oncology* 1997 Jan;54(1):38-42. 610 - Snow GB

699 - Snow GB

Snow GB. Follow-up in patients treated for head and neck cancer: how frequent, how thorough and for how long? *Eur J Cancer* 1992;28(2-3):315-6. 611 - Wolfensberger M

700 - Wolfensberger M

Wolfensberger M. [Consumption and value of regular after care by patients with squamous cell carcinomas of the larynx, mouth cavity and pharynx]. *HNO* 1988 Jan;36(1):28-32. 612 - Grande C

701 - Grande C

Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992 Sep;25(1):31-6. 613 - Sinard RJ

702 - Sinard RJ

Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 May;126(5):652-7. 614 - Tell R

703 - Tell R

Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Sep 1;39(2):303-8. 615 - WHO

704 - WHO

WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care. 1990. Report No.: 804. 616 - oyle D

705 - oyle D

oyle D, Hanks G, Cherny NI, Kalman K. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. 2003. 617 - Willems-Bootsma S

706 - Willems-Bootsma S

Willems-Bootsma S, De Graef A. Oncologieboek IKMN. Utrecht: IKMN; 2002. 618 - Liverpool Head and Neck Oncology Group

707 - Liverpool Head and Neck Oncology Group

A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. *Br J Cancer* 1990;61(2):311-5. 619 - Amrein PC

708 - Amrein PC

Amrein PC, Fabian RL. Treatment of recurrent head and neck cancer with cisplatin and 5-fluorouracil vs. the same plus bleomycin and methotrexate. *Laryngoscope* 1992 Aug;102(8):901-6. 620 - Browman GP

709 - Browman GP

Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994 Jun;21(3):311-9.

710 - Schepman KP

Schepman KP. Oral leucoplakia. Universiteit Amsterdam, 2000. 201 - Van der Waal I

711 - Van der Waal I

Van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH. A modified classification and staging system for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2000; 36(3):264-6. 202 - Schoelch ML

712 - Schoelch ML

Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S Jr. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999; 109(6):949-53. 203 - Tradati N

713 - Tradati N

Tradati N, Grigolat R, Calabrese L, Costa L, Giugliano G, Morelli F et al. Oral leukoplakias: to treat or not? Oral Oncol 1997; 33(5):317-21. 204 - Epstein JB

714 - Epstein JB

Epstein JB, Wong FL, Millner A, Le ND. Topical bleomycin treatment of oral leukoplakia: a randomized double-blind clinical trial. Head Neck 1994; 16(6):539-44. 205 - Femiano F

715 - Femiano F

Femiano F, Gombos F, Scully C, Battista C, Belnome G, Esposito V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. Int J Oral Maxillofac Surg 2001; 30(5):402-6. 206 - Lippman SM

716 - Lippman SM

Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, Weber RS, Lee JJ, Martin JW et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. N Engl J Med 1993; 328(1):15-20. 207 - Fan KF

717 - Fan KF

Fan KF, Hopper C, Speight PM, Buonaccorsi GA, Bown SG. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity. Int J Cancer 1997; 73(1):25-32. 208 - Grant WE

718 - Grant WE

Grant WE, Hopper C, Speight PM, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. J Laryngol Otol 1993; 107(12):1140-5. 209 - Sciubba JJ

719 - Sciubba JJ

Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol 2001; 2(4):239-51. 210 - Dunsche A

720 - Dunsche A

Dunsche A, Harle F. [Precancer stages of the oral mucosa: a review]. Laryngorhinootologie 2000; 79(7):423-7. 211 - Pandey M

721 - Pandey M

Pandey M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R, Abraham EK, Jacob BJ et al. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. Oral Oncol 2001; 37(1):103-9. 212 - Schepman KP

722 - Schepman KP

Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. Oral Oncol 1998; 34(4):270-5. 213 - Sudbo J

723 - Sudbo J

Sudbo J, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbo A, Danielsen HE, Risberg B, Reith A. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. J Clin Oncol. 2002 Jan 15;20(2):456-62 214 - Sudbo J

724 - Sudbo J

Sudbo J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. Oral Oncol. 2001 Oct;37(7):558-65 215 - Lodi G

725 - Lodi G

Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001829 216 - Van Bokhorst DE

726 - Van Bokhorst DE

Van Bokhorst DE, van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ.

Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. Head Neck 1997; 19(5):419-25. 217 - Rudoltz MS

727 - Rudoltz MS

Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Does pathologic node status affect local control in patients with carcinoma of the head and neck treated with radical surgery and postoperative radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31(3):503-8. 218 - Wang MB

728 - Wang MB

Wang MB, Kuber N, Kerner MM, Lee SP, Juilliard GF, Abemayor E. Tonsillar carcinoma: analysis of treatment results. J Otolaryngol 1998; 27(5):263-9. 219 - Withers HR

729 - Withers HR

Withers HR, Peters LJ, Taylor JM, Owen JB, Morrison WH, Schultheiss TE et al. Local control of carcinoma of the tonsil by radiation therapy: an analysis of patterns of fractionation in nine institutions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(3):549-62. 220 - Bentzen SM

730 - Bentzen SM

Bentzen SM, Johansen LV, Overgaard J, Thames HD. Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20(6):1197-206. 221 - Freeman DE

731 - Freeman DE

Freeman DE, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. Does neck stage influence local control in squamous cell carcinomas of the head and neck? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23(4):733-6. 222 - Lo K

732 - Lo K

Lo K, Fletcher GH, Byers RM, Fields RS, Peters LJ, Oswald MJ. Results of irradiation in the squamous cell carcinomas of the anterior faucial pillar-retromolar trigone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(7):969-74. 223 - Mak-Kregar S

733 - Mak-Kregar S

Mak-Kregar S, Hilgers FJ, Levendag PC, Manni JJ, Hart AA, Visser O et al. Disease-specific survival and locoregional control in tonsillar carcinoma. Clin Otolaryngol 1996; 21(6):550-6. 224 - Mendenhall WM

734 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of time-dose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10(5):639-43. 225 - Mendenhall WM

735 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? J Clin Oncol 2000; 18(11):2219-25. 226 - Johansen LV

736 - Johansen LV

Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Squamous cell carcinoma of the oropharynx--an analysis of treatment results in 289 consecutive patients. Acta Oncol 2000; 39(8):985-94. 227 - Al Abdulwahed S

737 - Al Abdulwahed S

Al Abdulwahed S, Kudryk W, al Rajhi N, Hanson J, Jenkins H, Gaedke H et al. Carcinoma of the tonsil: prognostic factors. J Otolaryngol 1997; 26(5):296-9. 228 - Perez CA

738 - Perez CA

Perez CA, Carmichael T, Devineni VR, Simpson JR, Frederickson J, Sessions D et al. Carcinoma of the tonsillar fossa: a nonrandomized comparison of irradiation alone or combined with surgery: long-term results. Head Neck 1991; 13(4):282-90. 229 - Parsons JT

739 - Parsons JT

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB et al. Squamous cell

carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. Cancer 2002; 94(11):2967-80.
230 - Fein DA

740 - Fein DA

Fein DA, Lee WR, Amos WR, Hinerman RW, Parsons JT, Mendenhall WM et al. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34(2):289-96.
231 - Galati LT

741 - Galati LT

Galati LT, Myers EN, Johnson JT. Primary surgery as treatment for early squamous cell carcinoma of the tonsil. Head Neck 2000; 22(3):294-6. 232 - Bataini JP

742 - Bataini JP

Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C, Brunin F, Bernier J, Pontvert D et al. A multivariate primary tumour control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of the tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors. Radiother Oncol 1989; 14(4):265-77. 233 - Wong CS

743 - Wong CS

Wong CS, Ang KK, Fletcher GH, Thames HD, Peters LJ, Byers RM et al. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16(3):657-62.
234 - Moose BD

744 - Moose BD

Moose BD, Kelly MD, Levine PA, Constable WC, Cantrell RW, Larnar JM. Definitive radiotherapy for T1 and T2 squamous cell carcinoma of the tonsil. Head Neck 1995; 17(4):334-8. 235 - Amornmarn R

745 - Amornmarn R

Amornmarn R, Prempre T, Jaiwatana J, Wizenberg MJ. Radiation management of carcinoma of the tonsillar region. Cancer 1984; 54(7):1293-9. 236 - Foote RL

746 - Foote RL

Foote RL, Olsen KD, Davis DL, Buskirk SJ, Stanley RJ, Kunselman SJ et al. Base of tongue carcinoma: patterns of failure and predictors of recurrence after surgery alone. Head Neck 1993; 15(4):300-7.
237 - Gourin CG

747 - Gourin CG

Gourin CG, Johnson JT. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue. Head Neck 2001; 23(8):653-60. 238 - Harrison LB

748 - Harrison LB

Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister DG, Carper E, Raben A, Kraus DH et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. Head Neck 1997; 19(3):169-75. 239 - Crook J

749 - Crook J

Crook J, Mazon JJ, Marinello G, Martin M, Raynal M, Calitchi E et al. Combined external irradiation and interstitial implantation for T1 and T2 epidermoid carcinomas of base of tongue: the Creteil experience (1971-1981). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(1):105-14. 240 - Harrison LB

750 - Harrison LB

Harrison LB, Lee HJ, Pfister DG, Kraus DH, White C, Raben A et al. Long term results of primary radiotherapy with/without neck dissection for squamous cell cancer of the base of tongue. Head Neck 1998; 20(8):668-73. 241 - Erkal HS

751 - Erkal HS

Erkal HS, Serin M, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP, Mendenhall WM. Squamous cell carcinomas of the soft palate treated with radiation therapy alone or followed by planned neck dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(2):359-66. 242 - Keus RB

752 - Keus RB

Keus RB, Pontvert D, Brunin F, Jaulerry C, Bataini JP. Results of irradiation in squamous cell carcinoma of the soft palate and uvula. *Radiother Oncol* 1988; 11(4):311-7. 243 - Levendag PC

753 - Levendag PC

Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, Senan S, Eijkenboom WM, Sipkema D et al. Fractionated high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy: first clinical experience in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa and soft palate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(3):497-506. 244 - Mazon JJ

754 - Mazon JJ

Mazon JJ, Belkacemi Y, Simon JM, Le Pechoux C, Martin M, Haddad E et al. Place of Iridium 192 implantation in definitive irradiation of faucial arch squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(2):251-7. 245 - Pernot M

755 - Pernot M

Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Aletti P, Peiffert D et al. Influence of tumoral, radiobiological, and general factors on local control and survival of a series of 361 tumors of the velotonsillar area treated by exclusive irradiation (external beam irradiation+brachytherapy or brachytherapy alone). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(5):1051-7. 246 - Gehanno P

756 - Gehanno P

Gehanno P, Depondt J, Guedon C, Kebaili C, Koka V. Primary and salvage surgery for cancer of the tonsillar region: a retrospective study of 120 patients. *Head Neck* 1993; 15(3):185-9. 247 - Housset M

757 - Housset M

Housset M, Baillet F, Dessard-Diana B, Martin D, Miglianico L. A retrospective study of three treatment techniques for T1-T2 base of tongue lesions: surgery plus postoperative radiation, external radiation plus interstitial implantation and external radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(4):511-6. 248 - Kraus DH

758 - Kraus DH

Kraus DH, Vastola AP, Huvos AG, Spiro RH. Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am J Surg* 1993; 166(4):384-8. 249 - Leemans CR

759 - Leemans CR

Leemans CR, Engelbrecht WJ, Tiwari R, Deville WL, Karim AB, van der Waal I et al. Carcinoma of the soft palate and anterior tonsillar pillar. *Laryngoscope* 1994; 104(12):1477-81. 250 - Perez CA

760 - Perez CA

Perez CA, Patel MM, Chao KS, Simpson JR, Sessions D, Spector GJ et al. Carcinoma of the tonsillar fossa: prognostic factors and long-term therapy outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5):1077-84. 251 - Zelefsky MJ

761 - Zelefsky MJ

Zelefsky MJ, Harrison LB, Armstrong JG. Long-term treatment results of postoperative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 70(10):2388-95. 252 - Hicks WL

762 - Hicks WL

Hicks WL, Jr., Kuriakose MA, Loree TR, Orner JB, Schwartz G, Mullins A et al. Surgery versus radiation therapy as single-modality treatment of tonsillar fossa carcinoma: the Roswell Park Cancer Institute experience (1971-1991). *Laryngoscope* 1998; 108(7):1014-9. 253 - Horiot JC

763 - Horiot JC

Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25(4):231-41. 254 - Lindelov B

764 - Lindelov B

Lindelov B, Monberg J, Sand H. Squamous cell carcinoma of the oropharynx. Results of primary radiotherapy. *Acta Oncol* 1992; 31(3):341-5. 255 - Dubois JB

765 - Dubois JB

Dubois JB, Broquerie JL, Delard R, Pourquier H. Analysis of the results of irradiation in the treatment of tonsillar region carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9(8):1195-203. 256 - Gwozdz JT

766 - Gwozdz JT

Gwozdz JT, Morrison WH, Garden AS, Weber RS, Peters LJ, Ang KK. Concomitant boost radiotherapy for squamous carcinoma of the tonsillar fossa. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39(1):127-35. 257 - Vallis MP

767 - Vallis MP

Vallis MP, Cleeland J, Bradley PJ, Morgan DA. Radiation therapy of squamous carcinoma of the tonsil: an analysis of prognostic factors and of treatment failures. Br J Radiol 1986; 59(699):251-6. 258 - Foote RL

768 - Foote RL

Foote RL, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ, Stringer SP. Is interstitial implantation essential for successful radiotherapeutic treatment of base of tongue carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18(6):1293-8. 259 - Garrett PG

769 - Garrett PG

Garrett PG, Beale FA, Cummings BJ, Harwood AR, Keane TJ, Payne DG et al. Carcinoma of the tonsil: the effect of dose-time-volume factors on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11(4):703-6. 260 - Mak AC

770 - Mak AC

Mak AC, Morrison WH, Garden AS, Ang KK, Goepfert H, Peters LJ. Base-of-tongue carcinoma: treatment results using concomitant boost radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(2):289-96. 261 - Mendenhall WM

771 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, Cassisi NJ. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? J Clin Oncol 2000; 18(1):35-42. 262 - Regueiro CA

772 - Regueiro CA

Regueiro CA, Millan I, de la Torre A, Valcarcel FJ, Magallon R, Fernandez E et al. Influence of boost technique (external beam radiotherapy or brachytherapy) on the outcome of patients with carcinoma of the base of the tongue. Acta Oncol 1995; 34(2):225-33. 263 - Medini E

773 - Medini E

Medini E, Medini A, Gapany M, Levitt SH. External beam radiation therapy for squamous cell carcinoma of the soft palate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38(3):507-11. 264 - Fein DA

774 - Fein DA

Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Pharyngeal wall carcinoma treated with radiotherapy: impact of treatment technique and fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26(5):751-7. 265 - Lanza L

775 - Lanza L

Lanza L, Rizzi L, Durso D, Occhini A, Benazzo M, Tinelli C. Integrated treatment in locally advanced carcinoma of the oropharynx. J Surg Oncol 2000; 74(1):75-8. 266 - Denittis AS

776 - Denittis AS

Denittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, Sanfilippo NJ, Lee JH, Goldfeder S et al. Advanced oropharyngeal carcinoma treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. Am J Otolaryngol 2001; 22(5):329-35. 267 - Grabenbauer GG

777 - Grabenbauer GG

Grabenbauer GG, Rodel C, Brunner T, Schulze-Mosgau S, Strnad V, Muller RG et al. Interstitial brachytherapy with Ir-192 low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. Review of 318 patients treated between 1985 and 1997. Strahlenther Onkol 2001;

177(7):338-44. 268 - Mantz CA

778 - Mantz CA

Mantz CA, Vokes EE, Stenson K, Kies MS, Mittal B, Witt ME et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced oropharyngeal cancer. Cancer J 2001; 7(2):140-8. 269 - Field EA

779 - Field EA

Field EA, Morrison T, Darling AE, Parr TA, Zakrzewska JM. Oral mucosal screening as an integral part of routine dental care. Br Dent J 1995; 179(7):262-6. 270 - Wang CC

780 - Wang CC

Wang CC, Montgomery W, Efrid J. Local control of oropharyngeal carcinoma by irradiation alone. Laryngoscope 1995; 105(5 Pt 1):529-33. 271 - Behar RA

781 - Behar RA

Behar RA, Martin PJ, Fee WE, Jr., Goffinet DR. Iridium-192 interstitial implant and external beam radiation therapy in the management of squamous cell carcinomas of the tonsil and soft palate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28(1):221-7. 272 - Mohr C

782 - Mohr C

Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Harle F, Hausamen JE, Hirche H et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). Int J Oral Maxillofac Surg 1994; 23(3):140-8. 273 - Maciejewski B

783 - Maciejewski B

Maciejewski B, Withers HR, Taylor JM, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16(3):831-43. 274 - Foote RL

784 - Foote RL

Foote RL, Hilgenfeld RU, Kunselman SJ, Schaid DJ, Buskirk SJ, Grado GL et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsil. Mayo Clin Proc 1994; 69(6):525-31. 275 - Pinto LH

785 - Pinto LH

Pinto LH, Canary PC, Araujo CM, Bacelar SC, Souhami L. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(3):557-62. 276 - Maciejewski B

786 - Maciejewski B

Maciejewski B, Withers HR, Taylor JM, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. Part 2. Normal tissue responses: acute and late effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18(1):101-11. 277 - Gardner KE

787 - Gardner KE

Gardner KE, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Time-dose relationships for local tumor control and complications following irradiation of squamous cell carcinoma of the base of tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(4):507-10. 278 - Harrison LB

788 - Harrison LB

Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, Carper E, Gaynor JJ, Sessions RB. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue--a comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30(4):953-7. 279 - Bataini JP

789 - Bataini JP

Bataini JP, Bernier J, Asselain B, Lave C, Jaulerry C, Brunin F et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of neck nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(4):635-42. 280 - McConnel FM

790 - McConnel FM

McConnel FM, Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Baker SR, Lewin J et al. Surgical variables affecting postoperative swallowing efficiency in oral cancer patients: a pilot study. Laryngoscope 1994; 104(1 Pt 1):87-90. 281 - Horwitz EM

791 - Horwitz EM

Horwitz EM, Frazier AJ, Martinez AA, Keidan RD, Clarke DH, Lacerna MD et al. Excellent functional outcome in patients with squamous cell carcinoma of the base of tongue treated with external irradiation and interstitial iodine 125 boost. Cancer 1996; 78(5):948-57. 282 - Regueiro CA

792 - Regueiro CA

Regueiro CA, Aragon G, Millan I, Valcarcel FJ, de la TA, Magallon R. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 1994; 30A(14):2060-7. 283 - Hermans R

793 - Hermans R

Hermans R, Op de Beeck, van den Bogaert W, Rijnders A, Staelens L, Feron M et al. The relation of CT-determined tumor parameters and local and regional outcome of tonsillar cancer after definitive radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(1):37-45. 284 - Nathu RM

794 - Nathu RM

Nathu RM, Mancuso AA, Zhu TC, Mendenhall WM. The impact of primary tumor volume on local control for oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. Head Neck 2000; 22(1):1-5. 285 - Lee WR

795 - Lee WR

Lee WR, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Cassisi NJ, Stringer SP. Carcinoma of the tonsillar region: a multivariate analysis of 243 patients treated with radical radiotherapy. Head Neck 1993; 15(4):283-8. 286 - Withers HR

796 - Withers HR

Withers HR, Peters LJ, Taylor JM, Owen JB, Morrison WH, Schultheiss TE et al. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(3):563-8. 287 - Thomas F

797 - Thomas F

Thomas F, Ozanne F, Mamelle G, Wibault P, Eschwege F. Radiotherapy alone for oropharyngeal carcinomas: the role of fraction size (2 Gy vs 2.5 Gy) on local control and early and late complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(5):1097-102. 288 - Bataini JP

798 - Bataini JP

Bataini JP, Bernier J, Jaulerry C, Brunin F, Pontvert D. Impact of cervical disease and its definitive radiotherapeutic management on survival: experience in 1013 patients with squamous cell carcinomas of the oropharynx and pharyngolarynx. Laryngoscope 1990; 100(7):716-23. 289 - Jackson SM

799 - Jackson SM

Jackson SM, Hay JH, Flores AD, Weir L, Wong FL, Schwindt C et al. Cancer of the tonsil: the results of ipsilateral radiation treatment. Radiother Oncol 1999; 51(2):123-8. 290 - Kagei K

800 - Kagei K

Kagei K, Shirato H, Nishioka T, Arimoto T, Hashimoto S, Kaneko M et al. Ipsilateral irradiation for carcinomas of tonsillar region and soft palate based on computed tomographic simulation. Radiother Oncol 2000; 54(2):117-21. 291 - O'Sullivan B

801 - O'Sullivan B

O'Sullivan B, Warde P, Grice B, Goh C, Payne D, Liu FF et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(2):332-43. 292 - Lee HJ

802 - Lee HJ

Lee HJ, Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG, Strong EW, Raben A et al. Long-term regional control after radiation therapy and neck dissection for base of tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5):995-1000. 293 - Pernot M

803 - Pernot M

Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(3):577-85. 294 - Bootz F

804 - Bootz F

Bootz F, Becker D, Fliesek J. [Functional results and survival probability of tumor patients after reconstruction of the mouth cavity and oropharynx using a microvascular radial forearm flap]. *HNO* 1993; 41(8):380-4. 295 - De Boer MF

805 - De Boer MF

De Boer MF, Pruyn JF, van den Borne HW, Knecht PP, Ryckman RM, Verwoerd CD. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. *Head Neck* 1995; 17(6):503-15. 296 - Shah JP

806 - Shah JP

Shah JP, Haribhakti V, Loree TR, Sutaria P. Complications of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Am J Surg* 1990; 160(4):352-5. 297 - Tsue TT

807 - Tsue TT

Tsue TT, Desyatnikova SS, Deleyiannis FW, Futran ND, Stack BC, Jr., Weymuller EA, Jr. et al. Comparison of cost and function in reconstruction of the posterior oral cavity and oropharynx. Free vs pedicled soft tissue transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(7):731-7. 298 - Colangelo LA

808 - Colangelo LA

Colangelo LA, Logemann JA, Pauloski BR, Pelzer JR, Rademaker AW. T stage and functional outcome in oral and oropharyngeal cancer patients. *Head Neck* 1996; 18(3):259-68. 299 - Cooper JS

809 - Cooper JS

Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(3):449-56.

810 - Nguyen NP

Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer* 2002 Feb 15;94(4):1131-41. 151 - Urba SG

811 - Urba SG

Urba SG. Concurrent chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 1999;1(2):105-9. 152 - Richtlijn larynxcarcinoom

812 - Richtlijn larynxcarcinoom

Richtlijn larynxcarcinoom. 2001. 153 - Pruyn JF

813 - Pruyn JF

Pruyn JF, van den Borne BW. Voorlichting aan mensen met kanker. *TSG* 6, 372-377. 2001. 154 - de Boer MF

814 - de Boer MF

de Boer MF, McCormick LK, Pruyn JF, Ryckman RM, van den Borne BW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Mar;120(3):427-36. 155 - de Leeuw JRJ

815 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depressive symptomatology after treatment of head and neck cancer: The influence of pre-treatment physical and

depressive symptoms, coping and social support. Head Neck 22, 799-807. 2000. Ref Type: Journal (Full)
156 - de Leeuw JRJ

816 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depression 6 months to 3 years after treatment of head and neck cancer. Head Neck 23. 2001. 157 - Edwards D

817 - Edwards D

Edwards D. Head and neck cancer services: views of patients, their families and professionals. Br J Oral Maxillofac Surg 1998 Apr;36(2):99-102. 158 - Hughes LC

818 - Hughes LC

Hughes LC, Hodgson NA, Muller P, Robinson LA, McCorkle R. Information needs of elderly postsurgical cancer patients during the transition from hospital to home. J Nurs Scholarsh 2000;32(1):25-30. 159 - Kim MK

819 - Kim MK

Kim MK, Alvi A. Breaking the bad news of cancer: the patient's perspective. Laryngoscope 1999 Jul;109(7 Pt 1):1064-7. 160 - Mesters I

820 - Mesters I

Mesters I, van den BB, de Boer M, Pruyn J. Measuring information needs among cancer patients. Patient Educ Couns 2001 Jun;43(3):253-62. 161 - Ellis PM

821 - Ellis PM

Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? Ann Med 1999 Oct;31(5):336-41. 162 - Harris KA

822 - Harris KA

Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. Cancer Pract 1998 Jan;6(1):39-46. 163 - Meredith C

823 - Meredith C

Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gillis CR, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. BMJ 1996 Sep 21;313(7059):724-6. 164 - Fallowfield LJ

824 - Fallowfield LJ

Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care. Palliat Med 2002 Jul;16(4):297-303. 165 - Fallowfield LJ

825 - Fallowfield LJ

Fallowfield LJ, Ford S, Lewis S. Can oncologists detect distress in the outpatients and how satisfied are they with their performance during bad news consultations. Br J Cancer 1994;70:767-70. 166 - Ong LM

826 - Ong LM

Ong LM, Visser MR, van Zuuren FJ, Rietbroek RC, Lammes FB, de Haes JC. Cancer patients' coping styles and doctor-patient communication. Psychooncology 1999 Mar;8(2):155-66. 167 - Detmar SB

827 - Detmar SB

Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. J Clin Oncol 2000 Sep 15;18(18):3295-301. 168 - Lee SJ

828 - Lee SJ

Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002;464-83. 169 - Stewart MA

829 - Stewart MA

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ 1995 May

1;152(9):1423-33. 170 - Fallowfield L

830 - Fallowfield L

Fallowfield L, Jenkins V. Effective communication skills are the key to good cancer care. Eur J Cancer 1999 Oct;35(11):1592-7. 171 - Kirk P

831 - Kirk P

Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. BMJ 2004 Jun 5;328(7452):1343. 172 - Treacy JT

832 - Treacy JT

Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. Semin Oncol Nurs 2000 Feb;16(1):47-56. 173 - Fieler VK

833 - Fieler VK

Fieler VK, Wladosowicz GS, Mitchell ML, Jones LS, Johnson JE. Information preferences of patients undergoing radiation therapy. Oncol.Nurs.Forum 23, 1603-1308. 1996. 174 - Glavashevich M

834 - Glavashevich M

Glavashevich M, McKibbin A, Thomas S. Information needs of patients who undergo surgery for head and neck cancer. 1995;5:9-11. 175 - Ackerstaff AH

835 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJ. Rehabilitation after head and neck surgery. In: Jones AS, Phillips DE, Hilgers FJ, editors. Diseases of the head and neck, and nose and throat.London: Arnold; 1998. p. 435-48. 176 - Leydon GM

836 - Leydon GM

Leydon GM, Boulton M, Moynihan C, Jones A, Mossman J, Boudioni M, et al. Cancer patients' information needs and information seeking behaviour: in depth interview study. BMJ 2000 Apr 1;320(7239):909-13. 177 - Geelen KR

837 - Geelen KR

Geelen KR, Pruyn JF, Van den Borne HW, Van Bunschot CJ. Het verwerken van levensbedrijvende ziekten: aangrijpingspunten voor patientenvoorlichting. Tilburg: IVA; 1984. 178 - van WA

838 - van WA

van WA, de Boer MF, van der DE, de JP, Knecht P, Meeuwis CA, et al. Continuity of information in cancer care: evaluation of a logbook. Patient Educ Couns 1997 Jul;31(3):223-36. 179 - Ong LM

839 - Ong LM

Ong LM, Visser MR, Lammes FB, van D, V, Kuenen BC, de Haes JC. Effect of providing cancer patients with the audiotaped initial consultation on satisfaction, recall, and quality of life: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2000 Aug;18(16):3052-60. 180 - Williams SA

840 - Williams SA

Williams SA, Schreier AM. The effect of education in managing side effects in women receiving chemotherapy for treatment of breast cancer. O Oncol Nurs Forum 2004 Jan;31(1):E16-E23.ncol Nurs Forum 2004 Jan;31(1):E16-E23. 181 - Williams SA

841 - Williams SA

Williams SA, Schreier AM. The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. Appl Nurs Res 2005 Aug;18(3):138-47. 182 - van den Brink JL

842 - van den Brink JL

van den Brink JL, Moorman PW, de Boer MF, van Bommel JH, Pruyn JF, Verwoerd CD. An information system to support the care for head and neck cancer patients. Support Care Cancer 2003 Jul;11(7):452-9. 183 - van den Brink JL

843 - van den Brink JL

van den Brink JL, Moorman PW, de Boer MF, Pruyn JF, Verwoerd CD, van Bommel JH. Involving the patient: a prospective study on use, appreciation and effectiveness of an information system in head and neck cancer care. Int J Med Inform 2005 Oct;74(10):839-49. 184 - Badger TA

844 - Badger TA

Badger TA, Braden CJ, Mishel MH. Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer. Oncol Nurs Forum 2001 Apr;28(3):567-74. 185 - Benor DE

845 - Benor DE

Benor DE, Delbar V, Krulik T. Measuring impact of nursing intervention on cancer patients' ability to control symptoms. Cancer Nurs 1998 Oct;21(5):320-34. 186 - Rawl SM

846 - Rawl SM

Rawl SM, Given BA, Given CW, Champion VL, Kozachik SL, Kozachik SL, et al. Intervention to improve psychological functioning for newly diagnosed patients with cancer. Oncol Nurs Forum 2002 Jul;29(6):967-75. 187 - Detmar SB

847 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. The patient-physician relationship. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. JAMA 2001 Mar 14;285(10):1351-7. 188 - Cull A

848 - Cull A

Cull A, Stewart M, Altman DG. Assessment of and intervention for psychosocial problems in routine oncology practice. Br J Cancer 1995 Jul;72(1):229-35. 189 - Perez-Stable EJ

849 - Perez-Stable EJ

Perez-Stable EJ, Miranda J, Munoz RF, Ying YW. Depression in medical outpatients. Underrecognition and misdiagnosis. Arch Intern Med 1990 May;150(5):1083-8. 190 - Bjordal K

850 - Bjordal K

Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. Br J Cancer 1995 Mar;71(3):592-7. 191 - Detmar SB

851 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. A randomized study of the value of health-related quality of life assessments in daily clinical oncology. submitted . 2003. 192 - Pruyn JF

852 - Pruyn JF

Pruyn JF, Heule HA, Kneegt PP, Mosterd FR, Van Hest MA, Sinnige HA, et al. On the enhancement of the efficiency in care for cancer in outpatient clinics: an instrument to accelerate psychological screening and referral. Submitted for publication . 2003. 193 - Mesters I

853 - Mesters I

Mesters I, van den BH, McCormick L, Pruyn J, de Boer M, Imbos T. Openness to discuss cancer in the nuclear family: scale, development, and validation. Psychosom Med 1997 May;59(3):269-79. 194 - Klein Poelhuis EH

854 - Klein Poelhuis EH

Klein Poelhuis EH, Schade E, Kiezebrink ML, Pruyn JF, Razenberg PP, Wijnberg AE. Bewaakte overgangen; continuïteit in de zorg voor de patient met kanker. Eindhoven: IKZ; 1997. 195 - Sewnaik A

855 - Sewnaik A

Sewnaik A. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of a nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. Clin Otolaryngol Allied sci 2005;30:52-7. 196 - Elias MM

856 - Elias MM

Elias MM. Carcinoma of the pyriform sinus: a retrospective analysis of treatment results over a 20 year

period. Clin Otolaryngol 1995;20:249-53. 197 - Steiner W

857 - Steiner W

Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 58-67. 198 - Steiner W

858 - Steiner W

Steiner W, Ambrosch P. (2000): Endoscopic laser surgery of cancer of the upper aerodigestive tract. With special emphasis on cancer surgery. Georg Thieme, Stuttgart, New York 199 - Motta G

859 - Motta G

Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. CO(2) laser surgery in the treatment of glottic cancer. Head Neck 2005;27:566-73. 200 - Smith JC

860 - Smith JC

Smith JC, Myers EN. Progress in laryngeal surgery. Head Neck 2002;24:955-64.

861 - Eisbruch A

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2002;53:23-8. 666 - Eisbruch A

862 - Eisbruch A

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Dec 1;60(5):1425-39. 667 - Chen AY

863 - Chen AY

Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001 Jul;127(7):870-6. 668 - Gillespie MB

864 - Gillespie MB

Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA, Lee FS, Martin-Harris B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. Laryngoscope 2004 Aug;114(8):1362-7. 669 - Kotz T

865 - Kotz T

Kotz T, Abraham S, Beitler JJ, Wadler S, Smith RV. Pharyngeal transport dysfunction consequent to an organ-sparing protocol. 1999;125:410-3. 670 - Logemann JA

866 - Logemann JA

Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Colangelo LA, et al. Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function. Head Neck 2001 Apr;23(4):317-21. 671 - Logemann JA

867 - Logemann JA

Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Mittal B, Gaziano J, et al. Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to perception and performance of swallow function, oral intake, and diet after chemoradiation. Head Neck 2003 Jun;25(6):432-7. 672 - Pauloski BR

868 - Pauloski BR

Pauloski BR, Logemann JA. Impact of tongue base and posterior pharyngeal wall biomechanics on pharyngeal clearance in irradiated postsurgical oral and oropharyngeal cancer patients. Head Neck 2000 Mar;22(2):120-31. 673 - Pauloski BR

869 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Stein D, Beery Q, Newman L, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. Head Neck 2000 Aug;22(5):474-82. 674 - Pauloski BR

870 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Lazarus CL, Newman L, Hamner A, et al. Swallow function and perception of dysphagia in patients with head and neck cancer. Head Neck 2002 Jun;24(6):555-65.
675 - Stenson KM

871 - Stenson KM

Stenson KM, MacCracken E, List M, Haraf DJ, Brockstein B, Weichselbaum R, et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Mar;126(3):371-7. 676 - Carrara-de AE

872 - Carrara-de AE

Carrara-de AE, Feher O, Barros AP, Nishimoto IN, Kowalski LP. Voice and swallowing in patients enrolled in a larynx preservation trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Jul;129(7):733-8. 677 - Fung K

873 - Fung K

Fung K, Yoo J, Leeper HA, Bogue B, Hawkins S, Hammond JA, et al. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. J Otolaryngol 2001 Jun;30(3):133-9. 678 - Stoicheff ML

874 - Stoicheff ML

Stoicheff ML. Voice following radiotherapy. Laryngoscope 1975 Apr;85(4):608-18. 679 - Marmuse JP

875 - Marmuse JP

Marmuse JP, Guedon C, Koka VN. Gastric tube transposition for cancer of the hypopharynx and cervical oesophagus. J Laryngol Otol 1994 Jan;108(1):33-7. 680 - Moerman M

876 - Moerman M

Moerman M, Fahimi H, Ceelen W, Pattyn P, Vermeersch H. Functional outcome following colon interposition in total pharyngoesophagectomy with or without laryngectomy. Dysphagia 2003;18(2):78-84.
681 - Walther EK

877 - Walther EK

Walther EK, Rodel R, Deroover M. [Rehabilitation of deglutition in patients with pharyngeal carcinoma]. Laryngorhinootologie 1990 Jul;69(7):360-8. 682 - Mc Horney CA

878 - Mc Horney CA

Mc Horney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, Bricker DE. The SWAL_QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. Dysphagia 2002 Spring; 17(2):97-114 683 - Zotti P

879 - Zotti P

Zotti P, Lugli D, Vaccher E, Vidotto G, Franchin G, Barzan L. The EORTC quality of life questionnaire Head and Neck 35 in Italian laryngectomized patients. Quality of life Research 2000;9(10):1147-53 684 - Smith RV

880 - Smith RV

Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea: initial results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Mar;126(3):384-9. 685 - Logemann JA

881 - Logemann JA

Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Colangelo LA. Super-supraglottic swallow in irradiated head and neck cancer patients. Head & Neck 1997;19:535-40. 686 - Lazarus C

882 - Lazarus C

Lazarus C, Logemann JA, Song CW, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Effects of voluntary maneuvers on tongue base function for swallowing. Folia Phoniatr Logop 2002 Jul;54(4):171-6. 687 - Veis S

883 - Veis S

Veis S, Logemann JA, Colangelo L. Effects of three techniques on maximum posterior movement of the tongue base. Dysphagia 2000;15(3):142-5. 688 - Shaker R

884 - Shaker R

Shaker R, Easterling C, Kern M, Nitschke T, Massey B, Daniels S, et al. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. Gastroenterology 2002 May;122(5):1314-21. 689 - Dejonckere PH

885 - Dejonckere PH

Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 Feb;258(2):77-82. 690 - Verdonck-de Leeuw IM

886 - Verdonck-de Leeuw IM

Verdonck-de Leeuw IM, Hilgers FJ, Keus RB, Koopmans-van Beinum FJ, Greven AJ, de Jong JM, Vreeburg G, Bartelink H. Multidimensional assessment of voice characteristics after radiotherapy for early glottic cancer. Laryngoscope 1999 feb; 109 (2 pt 1) 241-8 691 - Roh JL

887 - Roh JL

Roh JL, Kim AY, Cho MJ. Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. J Clin Oncol 2005 May 1;23(13):3016-23. 692 - Van Gogh CD

888 - Van Gogh CD

Van Gogh CD, Verdonck-de Leeuw IM, Boon-Kamma BA, Rinkel RN, de Bruin DM, Langendijk JA, Mahieu HF. Efficacy of voice therapy in patients after treatment of early glottic carcinoma. Cancer 2006 jan 1; 106(1): 95-105. 693 - Bernal-Sprekelsen M

889 - Bernal-Sprekelsen M

Bernal-Sprekelsen M, Vilaseca-Gonzalez I, Blanch-Alejandro JL. Predictive values for aspiration after endoscopic laser resections of malignant tumors of the hypopharynx and larynx. Head Neck 2004 Feb;26(2):103-10. 694 - Oursin C

890 - Oursin C

Oursin C, Trabucco P, Bongartz G, Steinbrich W. Pathologische Schluckmuster nach Tumorchirurgie in Oro- und Hypopharynx. Analyse mittels differenzierter Schluckpassage. [Pathologic swallowing pattern after tumor surgery of oro- and hypopharynx. Analysis with differentiated deglutition imaging]. Radiologe 1998 Feb;38(2):117-21. 695 - Benazzo M

891 - Benazzo M

Benazzo M, Occhini A, Rossi V, Aresi G, Alessiani M. Jejunum free flap in hypopharynx reconstruction: case series. BMC Cancer 2002 May 10;2:13. 696 - Okamura H

892 - Okamura H

Okamura H, Inaki S, Mori T. Swallowing function following hypopharyngeal reconstruction with the pectoralis major musculocutaneous flap. Auris Nasus Larynx 1991;18(4):383-9. 697 - Ahmad I

893 - Ahmad I

Ahmad I, Kumar BN, Radford K, O'Connell J, Batch AJ. Surgical voice restoration following ablative surgery for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. J Laryngol Otol 2000 Jul;114(7):522-5. 698 - Haughey BH

894 - Haughey BH

Haughey BH, Fredrickson JM, Sessions DG, Fuller D. Vibratory segment function after free flap reconstruction of the pharyngoesophagus. Laryngoscope 1995 May;105(5 Pt 1):487-90. 699 - Panarese A

895 - Panarese A

Panarese A, Clarke RW, Young P, Jackson SR, McCormick MS, Jones AS. Vocal rehabilitation after pharyngo-laryngectomy--the Provox valve. CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI 1994 Oct;19(5):427-9. 700 - Colangelo LA

896 - Colangelo LA

Colangelo LA, Logemann JA, Pauloski BR, Pelzer JR, Rademaker AW. T stage and functional outcome in oral and oropharyngeal cancer patients. Head Neck 1996 May;18(3):259-68. 701 - DeSanto LW

897 - DeSanto LW

DeSanto LW, Olsen KD, Perry WC. Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1995;104:763-769. 702 - Gamba A

898 - Gamba A

Gamba A, Romano M, Grosso IM, Tamburini M, Cantu G, Molinari R, et al. Psychosocial adjustment of patients surgically treated for head and neck cancer. Head Neck 1992 May;14(3):218-23. 703 - Rogers SN

899 - Rogers SN

Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the Medical Outcomes Short Form 36. Oral Oncol 1998 May;34(3):171-9. 704 - Jones E

900 - Jones E

Jones E, Lund VJ, Howard DJ, Greenberg MP, McCarthy M. Quality of life of patients treated surgically for head and neck cancer. J Laryngol Otol 1992 Mar;106(3):238-42. 705 - de Boer MF

901 - de Boer MF

de Boer MF, McCormick LK, Pruyn JF, Ryckman RM, van den Borne BW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Mar;120(3):427-36. 706 - McDonough EM

902 - McDonough EM

McDonough EM, Boyd JH, Varvares MA, Maves MD. Relationship between psychological status and compliance in a sample of patients treated for cancer of the head and neck. Head Neck 1996 May;18(3):269-76. 707 - Westin T

903 - Westin T

Westin T, Jansson A, Zenckert C, Hallstrom T, Edstrom S. Mental depression is associated with malnutrition in patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988 Dec;114(12):1449-53. 708 - Henderson JM

904 - Henderson JM

Henderson JM, Ord RA. Suicide in head and neck cancer patients. J Oral Maxillofac Surg 1997 Nov;55(11):1217-21. 709 - Chaturvedi SK

905 - Chaturvedi SK

Chaturvedi SK, Shenoy A, Prasad KM, Senthilnathan SM, Premalatha BS. Concerns, coping and quality of life in head and neck cancer patients. Support Care Cancer 1996 May;4(3):186-90. 710 - de Leeuw JRJ

906 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depression 6 months to 3 years after treatment of head and neck cancer. Head Neck 2001; 23. 711 - Rogers SN

907 - Rogers SN

Rogers SN, Fischer Woolgar JA. A review of quality of life assessment in oral cancer. Int.J.Oral.Maxillofac.Surg. 1999; 28: 99-117. 712 - de Boer MF

908 - de Boer MF

de Boer MF, Pruyn JF, van den BB, Knecht PP, Ryckman RM, Verwoerd CD. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. Head Neck 1995 Nov;17(6):503-15. 713 - de Leeuw JRJ

909 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depressive

symptomatology after treatment of head and neck cancer: The influence of pr-treatment physical and depressive symptoms, coping and social support. Head Neck 2000; 22:799-807. 714 - Bjordal K

910 - Bjordal K

Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. Br J Cancer 1995 Mar;71(3):592-7. 715 - D'Antonio LL

911 - D'Antonio LL

D'Antonio LL, Long SA, Zimmerman GJ, Peterman AH, Petti GH, Chonkich GD. Relationship between quality of life and depression in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1998 Jun;108(6):806-11. 716 - Zabora J

912 - Zabora J

Zabora J, Brintzenhofe K, Curbow B, Piantadosi S, Hooker C. A new screening instrument for the use with cancer patients. Psychosom 2001; 42:241-6. 717 - Langius A

913 - Langius A

Langius A, Bjorvell H, Lind MG. Functional status and coping in patients with oral and pharyngeal cancer before and after surgery. Head Neck 1994;16:559-68. 718 - Chawla S

914 - Chawla S

Chawla S, Mohanti BK, Rakshak M, Saxena S, Rath GK, Bahadur S. Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. Qual Life Res 1999;8(1-2):73-8. 719 - Toth-van den Berg R

915 - Toth-van den Berg R

Toth-van den Berg R. De kankerpatient. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2001. 720 - Young PE

916 - Young PE

Young PE, Beasley NJ, Houghton DJ, Husband DJ, Currie M, Chislett B, et al. A new short practical quality of life questionnaire for use in head and neck oncology outpatient clinics. Clin Otolaryngol 1998 Dec;23(6):528-32. 721 - IKN

917 - IKN

Integraal Kankercentrum Noord Nederland. Ref. Type : Report 722 - Sprangers MAG

918 - Sprangers MAG

Sprangers MAG, Smets EMA, Stiegelis H. Gevolgen van de ziekte. In: de Haes JCJM, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: van Gorcum; 2001. p. 34-46. 723 - Van de Wiel HBM

919 - Van de Wiel HBM

Van de Wiel HBM, Kooij A, Garssen B, Gualtherie van Weezel LM. Verwerken, is erbij helpen? In: de Haes JCJ M, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor professional. Assen: van Gorcum, 2001:92-102 724 - Hammerlid E

920 - Hammerlid E

Hammerlid E, Persson LO, Sullivan M, Westin T. Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Apr;120(4):507-16. 725 - van den Borne HW

921 - van den Borne HW

van den Borne HW, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: van Gorkum, 1985; proefschrift 726 - Knippen

922 - Knippen

Knippen, M.A. (1993. Fatigue. McFarland, G.K., E.A. McFarlane. Nursing Diagnosis & Intervention. Planning for Patiënt Care. St. Louis: Mosby). 727 - sper DH

923 - sper DH

sper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. Nutr Clin Pract 2005 Aug;20(4):369-76. 728 - Faithfull S

924 - Faithfull S

Faithfull S, Fatigue in patients receiving radiotherapy. Prof Nurse 1998 april, 13(7):459-61. 729 - Veenstra Y

925 - Veenstra Y

Veenstra Y, Herstel en Balans, gezondheidsbevordering en revalidatie voor kankerpatiënten. Effect evaluatie. Uitgave van Integraal Kankercentrum Limburg, 2000). 730 - Bottomley A

926 - Bottomley A

Bottomley A, Jones L. Social support and the cancer patient - a need for clarity. European Journal of Cancer Care (EUR J CANCER CARE) 1997 Mar ; 6 (1): 72 7 (74 ref) 1997;6(1):72. 731 - Baker CA

927 - Baker CA

Baker CA. Factors associated with rehabilitation in head and neck cancer. Cancer Nurs 1992 Dec;15(6):395-400. 732 - Feber T

928 - Feber T

Feber T. Head and neck oncology nursing, 2000. Whurr Publishers Ltd. 733 - Sharma KS

929 - Sharma KS

Sharma KS, Schuller ES, Baker SR. Malignant neoplasms of the oral cavity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, editors. Otolaryngology head and neck surgery. St. Louis: Mosby; 1998. p. 1419-62. 734 - Andre K

930 - Andre K

Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995 Sep;31B(5):301-9. 735 - Ostroff JS

931 - Ostroff JS

Ostroff JS, Jacobsen PB, Moadel AB, Spiro RH, Shah JP, Strong EW, et al. Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. Cancer 1995 Jan 15;75(2):569-76. 736 - Jaber MA

932 - Jaber MA

Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia--the role of smoking and alcohol. Oral Oncol 1999 Mar;35(2):151-6. 737 - Gritz ER

933 - Gritz ER

Gritz ER, Schacherer C, Koehly L, Nielsen IR, Abemayor E. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. Head Neck 1999 Aug;21(5):420-7. 738 - Vander Ark W

934 - Vander Ark W

Vander Ark W, DiNardo LJ, Oliver DS. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1997 Jul;107(7):888-92. 739 - Campbell BH

935 - Campbell BH

Campbell BH, Marbella A, Layde PM. Quality of life and recurrence concern in survivors of head and neck cancer. Laryngoscope 2000 Jun;110(6):895-906. 740 - Browman GP

936 - Browman GP

Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Engl J Med 1993 Jan 21;328(3):159-63. 741 - Chan Y

937 - Chan Y

Chan Y, Irish JC, Wood SJ, Sommer DD, Brown DH, Gullane PJ, et al. Smoking cessation in patients diagnosed with head and neck cancer. J Otolaryngol 2004 Apr;33(2):75-81. 742 - Dikshit RP

938 - Dikshit RP

Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, et al. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Cancer 2005 Jun 1;103(11):2326-33. 743 - Brown H

939 - Brown H

Brown H, Burns S, Kaiser CW. The spinal accessory nerve plexus, the trapezius muscle, and shoulder stabilization after radical neck cancer surgery. Ann Surg 1988 Nov;208(5):654-61. 744 - Cheng PT

940 - Cheng PT

Cheng PT, Hao SP, Lin YH, Yeh AR. Objective comparison of shoulder dysfunction after three neck dissection techniques. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000 Aug;109(8 Pt 1):761-6. 745 - Dijkstra PU

941 - Dijkstra PU

Dijkstra PU, van Wilgen PC, Buijs RP, Brendeke W, de Goede CJ, Kerst A, et al. Incidence of shoulder pain after neck dissection: a clinical explorative study for risk factors. Head Neck 2001 Nov;23(11):947-53. 746 - Erisen L

942 - Erisen L

Erisen L, Basel B, Irdesel J, Zarifoglu M, Coskun H, Basut O, et al. Shoulder function after accessory nerve-sparing neck dissections. Head Neck 2004 Nov;26(11):967-71. 747 - Hillel AD

943 - Hillel AD

Hillel AD, Kroll H, Dorman J, Medieros J. Radical neck dissection: a subjective and objective evaluation of postoperative disability. J Otolaryngol 1989 Feb;18(1):53-61. 748 - Krause HR

944 - Krause HR

Krause HR. Shoulder-arm-syndrome after radical neck dissection: its relation with the innervation of the trapezius muscle. Int J Oral Maxillofac Surg 1992 Oct;21(5):276-9. 749 - Pinsolle V

945 - Pinsolle V

Pinsolle V, Michelet V, Majoufre C, Caix P, Siberchicot F, Pinsolle J. [Spinal accessory nerve and lymphatic neck dissection] Branche externe du nerf spinal et evidements ganglionnaires cervicaux. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1997 Sep;98(3):138-42. 750 - Shone GR

946 - Shone GR

Shone GR, Yardley MP. An audit into the incidence of handicap after unilateral radical neck dissection [see comments]. J Laryngol Otol 1991 Sep;105(9):760-2. 751 - Chaplin JM

947 - Chaplin JM

Chaplin JM, Morton RP. A prospective, longitudinal study of pain in head and neck cancer patients. Head Neck 1999 Sep;21(6):531-7. 752 - Chepeha DB

948 - Chepeha DB

Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford CR, Sharma PK, et al. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modified radical and selective neck dissection. Head Neck 2002 May;24(5):432-6. 753 - van Wilgen CP

949 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Shoulder complaints after neck dissection; is the spinal accessory nerve involved? Br J Oral Maxillofac Surg 2003 Feb;41(1):7-11. 754 - van Wilgen CP

950 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Nauta JM, Vermey A, Roodenburg JL. Shoulder pain and disability in daily life, following supraomohyoid neck dissection: a pilot study. J Craniomaxillofac Surg 2003 Jun;31(3):183-6. 755 - van Wilgen CP

951 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Shoulder and neck morbidity in quality of life after surgery for head and neck cancer. Head Neck 2004 Oct;26(10):839-44. 756 - van Wilgen CP

952 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Shoulder complaints after nerve sparing neck dissections. Int J Oral Maxillofac Surg 2004 Apr;33(3):253-7. 757 - Sist T

953 - Sist T

Sist T, Miner M, Lema M. Characteristics of postradical neck pain syndrome: a report of 25 cases. J Pain Symptom Manage 1999 Aug;18(2):95-102. 758 - Terrell JE

954 - Terrell JE

Terrell JE, Welsh DE, Bradford CR, Chepeha DB, Esclamado RM, Hogikyan ND, et al. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. Laryngoscope 2000 Apr;110(4):620-6. 759 - Vecht CJ

955 - Vecht CJ

Vecht CJ, Hoff AM, Kansen PJ, de Boer MF, Bosch DA. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. Cancer 1992 Jul 1;70(1):178-84. 760 - Fialka V

956 - Fialka V

Fialka V, Vinzenz K. Investigations into shoulder function after radical neck dissection. J Craniomaxillofac Surg 1988 Apr;16(3):143-7. 761 - Gluckman JL

957 - Gluckman JL

Gluckman JL, Myer CM, Aseff JN, Donegan JO. Rehabilitation following radical neck dissection. Laryngoscope 1983 Aug;93(8):1083-5. 762 - Herring D

958 - Herring D

Herring D, King AI, Connelly M. New rehabilitation concepts in management of radical neck dissection syndrome. A clinical report. Phys Ther 1987 Jul;67(7):1095-9. 763 - Johnson EW

959 - Johnson EW

Johnson EW, Aseff JN, Saunders W. Physical treatment of pain and weakness following radical neck dissection. Ohio State Med J 1978 Nov;74(11):711-4. 764 - Salerno G

960 - Salerno G

Salerno G, Cavaliere M, Foglia A, Pellicoro DP, Mottola G, Nardone M, et al. The 11th nerve syndrome in functional neck dissection. Laryngoscope 2002 Jul;112(7 Pt 1):1299-307. 765 - Saunders WH

961 - Saunders WH

Saunders WH, Johnson EW. Rehabilitation of the shoulder after radical neck dissection. Ann Otol Rhinol Laryngol 1975 Nov;84(6):812-6. 766 - Seifert E

962 - Seifert E

Seifert E, Ewert S, Werle J. Bewegungs- und Sporttherapie für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. [Exercise and sports therapy for patients with head and neck tumors]. Rehabilitation (Stuttg) 1992 Feb;31(1):33-7. 767 - Trautmann M

963 - Trautmann M

Trautmann M. Krankengymnastische Behandlung nach Neck dissection. [Exercise therapy treatment following neck dissection]. Dtsch Krankenpflegez 1990 Jul;43(7):506-9. 768 - Radtke J

964 - Radtke J

Radtke J, Zahn W, Kutta W, Smektala K. Morphologische und funktionelle Veränderungen des Schultergürtels nach Neck dissection. [Morphologic and functional changes in the shoulder girdle after neck dissection]. Fortschr Kiefer Gesichtschir 1992;37118-20:-20. 769 - Zilkens J

965 - Zilkens J

Zilkens J, Sesterhenn K, Stachow A, Tombers M. Krankengymnastische Therapie der Schultersteife bei Lähmungsschulter. Z Krankengymnastik 1976;28:416-8. 770 - McNeely ML

966 - McNeely ML

McNeely ML, Parliament M, Courneya KS, Seikaly H, Jha N, Scrimger R, et al. A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. Head Neck 2004 Jun;26(6):518-30. 771 - Baker DG

967 - Baker DG

Baker DG. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic X-irradiation. A review. Arch Otolaryngol 1982 Jan;108(1):21-4. 772 - Berger AM

968 - Berger AM

Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2714-25. 773 - Vissink A

969 - Vissink A

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3):199-212. 774 - Miralbell R

970 - Miralbell R

Miralbell R, Allal AS, Mermillod B, Pastoors B. The influence of field size and other radiotherapy parameters on acute toxicity in pharyngolaryngeal cancers. Strahlenther Onkol 1999 Feb;175(2):74-7. 775 - Anonymous

971 - Anonymous

Anonymous. Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment. National Institutes of Health. Conn Med 1989 Oct;53(10):595-601. 776 - Jansma J

972 - Jansma J

Jansma J, Vissink A, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. Cancer 1992 Oct 15;70(8):2171-80. 777 - Spijkervet FKL

973 - Spijkervet FKL

Spijkervet FKL. Irradiation mucositis. Munksgaard; 1991. 778 - Whitmyer CC

974 - Whitmyer CC

Whitmyer CC, Waskowski JC, Iffland HA. Radiotherapy and oral sequelae: preventive and management protocols [published erratum appears in J Dent Hyg 1997 May-Jun;71(3):96]. J Dent Hyg 1997 Jan;71(1):23-9. 779 - Bruins HH

975 - Bruins HH

Bruins HH, Jolly DE, Koole R. Preradiation dental extraction decisions in patients with head and neck cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999 Oct;88(4):406-12. 780 - Bruins HH

976 - Bruins HH

Bruins HH, Koole R, Jolly DE. Pretherapy dental decisions in patients with head and neck cancer. A proposed model for dental decision support. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998 Sep;86(3):256-67. 781 - Vissink A

977 - Vissink A

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3):213-25. 782 - Marx RE

978 - Marx RE

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64:379-90. 783 - Jansma J

979 - Jansma J

Jansma J, Vissink A, Gravenmade EJ, Visch LL, Fidler V, Retief DH. In vivo study on the prevention of postradiation caries. Caries Res 1989;23(3):172-8. 784 - Al Joburi W

980 - Al Joburi W

Al Joburi W, Clark C, Fisher R. A comparison of the effectiveness of two systems for the prevention of radiation caries. Clin Prev Dent 1991 Sep;13(5):15-9. 785 - Hay KD

981 - Hay KD

Hay KD, Thomson WM. A clinical trial of the anticaries efficacy of casein derivatives complexed with calcium phosphate in patients with salivary gland dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002 Mar;93(3):271-5. 786 - Meyerowitz C

982 - Meyerowitz C

Meyerowitz C, Watson GE. The efficacy of an intraoral fluoride-releasing system in irradiated head and neck cancer patients: a preliminary study. J Am Dent Assoc 1998 Sep;129(9):1252-9. 787 - Spak CJ

983 - Spak CJ

Spak CJ, Johnson G, Ekstrand J. Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. Caries Res 1994;28(5):388-93. 788 - Dodd MJ

984 - Dodd MJ

Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000 Jul;90(1):39-47. 789 - Feber T

985 - Feber T

Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. Clin Oncol R Coll Radiol 1996;8(2):106-11. 790 - Ferretti GA

986 - Ferretti GA

Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990 Mar;69(3):331-8. 791 - Foote RL

987 - Foote RL

Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. J Clin Oncol 1994 Dec;12(12):2630-3. 792 - Spijkervet FKL

988 - Spijkervet FKL

Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Panders AK, Vermey A, Van Saene JJM, Mehta DM, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989 Feb;67(2):154-61. 793 - Clarkson JE

989 - Clarkson JE

Clarkson JE, Worthington HV. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. 794 - Stokman MA

990 - Stokman MA

Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis. Results of meta-analyses. Dent Re 2005;85(8):690-700. 795 - Sutherland SE

991 - Sutherland SE

Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a

proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Mar 15;49(4):917-30. 796 - Okuno SH

992 - Okuno SH

Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, Gulavita S, Sloan JA, Earle J, et al. A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. Cancer 1997 Jun 1;79(11):2193-9. 797 - Spijkervet FKL

993 - Spijkervet FKL

Spijkervet FKL, Van Saene JJM, Panders AK, Vermey A, Mehta DM, Fidler V. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. J Surg Oncol 1991 Mar;46(3):167-73. 798 - Symonds RP

994 - Symonds RP

Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. Br J Cancer 1996 Jul;74(2):312-7. 799 - Stokman MA

995 - Stokman MA

Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EGE, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. Br J Cancer 2003;88(7):1012-6. 800 - Wijers OB

996 - Wijers OB

Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Jun 1;50(2):343-52. 801 - El Sayed S

997 - El Sayed S

El Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J, Balogh J, Gelinas M, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: A double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. J Clin Oncol 2002 Oct 1;20(19):3956-63. 802 - Trotti A

998 - Trotti A

Trotti A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R, et al. A multinational, randomized phase III trial of isegagan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Mar 1;58(3):674-81. 803 - Staar S

999 - Staar S

Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Aug 1;50(5):1161-71. 804 - Antonadou D

1000 - Antonadou D

Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Mar 1;52(3):739-47. 805 - Bourhis J

1001 - Bourhis J

Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Lubinski B, et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Mar 15;46(5):1105-8. 806 - Koukourakis MI

1002 - Koukourakis MI

Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. J Clin Oncol 2000 Jun;18(11):2226-33. 807 - Vacha P

1003 - Vacha P

Vacha P, Fehlauer F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, et al. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer - Is there evidence for radioprotection? Strahlenther Onkol 2003 Jun;179(6):385-9. 808 - Buntzel J

1004 - Buntzel J

Buntzel J, Schuth J, Kuttner K, Glatzel M. Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. Support Care Cancer 1998 Mar;6(2):155-60. 809 - Shieh SH

1005 - Shieh SH

Shieh SH, Wang ST, Tsai ST, Tseng CC. Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. Oral Oncol 1997 Jan;33(1):36-41. 810 - Kaanders JHAM

1006 - Kaanders JHAM

Kaanders JHAM, Fleming TJ, Ang KK, Maor MH, Peters LJ. Devices Valuable in Head and Neck Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1992;23(3):639-45. 811 - Jellema AP

1007 - Jellema AP

Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ, Leemans CR, Langendijk JA. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? Radiother Oncol 2005;77(2):164-71. 812 - Chao KSC

1008 - Chao KSC

Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Mar 15;49(4):907-16. 813 - Eisbruch A

1009 - Eisbruch A

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Jul 1;50(3):695-704. 814 - Roesink JM

1010 - Roesink JM

Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CHJ. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Nov 15;51(4):938-46. 815 - Roesink JM

1011 - Roesink JM

Roesink JM, Schipper M, Busschers W, Raaijmakers CPJ, Terhaard CHJ. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: Implications for future trials. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005 Nov 15;63(4):1006-9. 816 - Jha N

1012 - Jha N

Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Liu R, McGaw T, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. Radiotherapy and Oncology 2003 Mar;66(3):283-9. 817 - Pathak KA

1013 - Pathak KA

Pathak KA, Bhalavat RL, Mistry RC, Deshpande MS, Bhalla V, Desai SB, et al. Upfront submandibular salivary gland transfer in pharyngeal cancers. Oral Oncology 2004 Oct;40(9):960-3. 818 - Hamlar DD

1014 - Hamlar DD

Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, Buerki RA, Staubus AE, Hall J, et al. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. Laryngoscope 1996 Aug;106(8):972-6. 819 - Horiot JC

1015 - Horiot JC

Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiotherapy and Oncology* 2000 Jun;55(3):233-9. 820 - Johnson JT

1016 - Johnson JT

Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993 Aug 5;329(6):390-5. 821 - LeVeque FG

1017 - LeVeque FG

LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose- titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 Jun;11(6):1124-31. 822 - Rieke JW

1018 - Rieke JW

Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW, et al. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Feb 1;31(3):661-9. 823 - Burlage F

1019 - Burlage F

Burlage F, Roesink J, Kampinga H, Coppes R, Terhaard C, Langendijk J, et al. Protection of salivary function using pilocarpine during radiotherapy: A double-blinded randomized placebo-controlled study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005;63(2):S86. 824 - Brizel DM

1020 - Brizel DM

Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000 Oct 1;18(19):3339-45. 825 - Wasserman TH

1021 - Wasserman TH

Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005 Nov 15;63(4):985-90. 826 - Rades D

1022 - Rades D

Rades D, Fehlaue F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 2004 Mar;70(3):261-4. 827 - Jellema AP

1023 - Jellema AP

Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der RW, Leemans R, Smeele L, et al. The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol* 2001 May;59(2):157-60. 828 - Regelink G

1024 - Regelink G

Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998 Jun;29(6):383-8. 829 - Vissink A

1025 - Vissink A

Vissink A, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A, Petersen JK, Visch LL, et al. A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC- containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 1983 Aug;12(4):232-8. 830 - Van Der Reijden WA

1026 - Van Der Reijden WA

Van Der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman ECI, Nieuw Amerongen Av. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis and*

Rheumatism 1996 Jan;39(1):57-63. 831 - Worthington HV

1027 - Worthington HV

Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane database of systemic reviews 2004;(4). 832 - Clarkson JE

1028 - Clarkson JE

Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane database of systemic reviews 2004;(1). 833 - van Bokhorst-de van der Schueren MA

1029 - van Bokhorst DE

van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. Head Neck 1997 Aug;19(5):419-25. 834 - Lees J

1030 - Lees J

Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. Eur J Cancer Care (Engl) 1999 Sep;8(3):133-6. 835 - Matthews TW

1031 - Matthews TW

Matthews TW, Lampe HB, Dragosz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. J Otolaryngol 1995 Apr;24(2):87-91. 836 - Brookes GB

1032 - Brookes GB

Brookes GB. Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1985 Feb;93(1):69-74. 837 - Jager-Wittenaar H

1033 - Jager-Wittenaar H

Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, van der Laan BFAM, Vissink A, van Oort RP, Roodenburg JLN. Critical weight loss in head and neck cancer patients - prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. Supp Care Cancer 2007;[in press]. 838 - Leeuwen PAMv

1034 - Leeuwen PAMv

Leeuwen PAMv. Klinische voeding, Hoofdstuk Depletie. Bohn Stafleu Van Loghum; 2000. 839 - Nguyen TV

1035 - Nguyen TV

Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. Cancer 2002 Aug 1;95(3):553-62. 840 - Regueiro CA

1036 - Regueiro CA

Regueiro CA, Aragon G, Millan I, Valcarcel FJ, de la TA, Magallon R. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 1994;30A(14):2060-7. 841 - van Bokhorst-de van der Schueren MA

1037 - van Bokhorst DE

van Bokhorst-de van der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, Snow GB, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. Am J Clin Nutr 2001 Feb;73(2):323-32. 842 - Brandt PAvd

1038 - Brandt PAvd

Brandt PAvd, Dagnelie PC, Meyenfeldt MFv. Voeding en kanker: causale, beschermende en therapeutische aspecten. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:1414-20. 843 - Howard L

1039 - Howard L

Howard L, Ashley C. Nutrition in the perioperative patient. Annu Rev Nutr 2003;23:263-82. 844 - Riso S

1040 - Riso S

Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. Clin Nutr 2000 Dec;19(6):407-12. 845 - van Bokhorst-de van der Schueren MA

1041 - van Bokhorst DE

van Bokhorst-De van der Schuer MA, von Blomberg-van der Flier BM, Riezebos RK, Scholten PE, Quak JJ, Snow GB, et al. Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. Clin Nutr 1998 Jun;17(3):107-11. 846 - Marcos A

1042 - Marcos A

Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. Eur J Clin Nutr 2003 Sep;57 Suppl 1:S66-S69. 847 - Pauloski BR

1043 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Stein D, Beery Q, Newman L, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. Head Neck 2000 Aug;22(5):474-82. 848 - Stenson KM

1044 - Stenson KM

Stenson KM, MacCracken E, List M, Haraf DJ, Brockstein B, Weichselbaum R, et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Mar;126(3):371-7. 849 - Parks RR

1045 - Parks RR

Parks RR, Yan SD, Huang CC. Tumor necrosis factor-alpha production in human head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 1994 Jul;104(7):860-4. 850 - van Bokhorst-de van der Schueren MA

1046 - van Bokhorst DE

van Bokhorst-De van der Schuer MA, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, van Leeuwen PA. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. Clin Nutr 2000 Dec;19(6):437-44. 851 - Isenring EA

1047 - Isenring EA

Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer 2004 Aug 2;91(3):447-52. 852 - Vissink A

1048 - Vissink A

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3):199-212. 853 - Rademaker AW

1049 - Rademaker AW

Rademaker AW, Vonesh EF, Logemann JA, Pauloski BR, Liu D, Lazarus CL, et al. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12-month follow-up study accounting for dropout. Head Neck 2003 Dec;25(12):1034-41. 854 - Munshi A

1050 - Munshi A

Munshi A, Pandey MB, Durga T, Pandey KC, Bahadur S, Mohanti BK. Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it? Nutr Cancer 2003;47(2):136-40. 855 - Newman LA

1051 - Newman LA

Newman LA, Vieira F, Schwiezer V, Samant S, Murry T, Woodson G, et al. Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 May;124(5):589-92. 856 - Eisbruch A

1052 - Eisbruch A

Eisbruch A. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2005 Jan;2(1):34-9. 857 - Ackerstaff AH

1053 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, et al. Quality-of-life assessment after

supradose selective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Oct;128(10):1185-90. 858 - List MA

1054 - List MA

List MA, Siston A, Haraf D, Schumm P, Kies M, Stenson K, et al. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: a prospective examination. J Clin Oncol 1999 Mar;17(3):1020-8. 859 - Nguyen NP

1055 - Nguyen NP

Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. Ann Oncol 2004 Mar;15(3):383-8. 860 - Enig B

1056 - Enig B

Enig B, Winther E, Hesselov I. Changes in food intake and nutritional status in patients treated with radiation therapy for cancer of the larynx and pharynx. Nutr Cancer 1985;7(4):229-37. 861 - Klein S

1057 - Klein S

Klein S, Luu K, Sakurai Y, Miller R, Langer M, Zhang XJ. Metabolic response to radiation therapy in patients with cancer. Metabolism 1996 Jun;45(6):767-73. 862 - Kinard JD

1058 - Kinard JD

Kinard JD, Schmidt-Ullrich R. Metabolic and nutritional assessment of advanced head and neck cancer patients prior to and during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:253-4. 863 - Berg van den MGA

1059 - Berg van den MGA

Berg van den MGA, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, Krabbe PFM, Naber AHJ, Merks MA. A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. Clin Nutr 2006. 864 - Garcia-Peris P

1060 - Garcia-Peris P

Garcia-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La CC, Iriondo T, Breton I, et al. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. Nutrition 2005 Nov;21(11-12):1107-12. 865 - Ravasco P

1061 - Ravasco P

Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck 2005 Aug;27(8):659-68. 866 - Macia E

1062 - Macia E

Macia E, Moran J, Santos J, Blanco M, Mahedero G, Salas J. Nutritional evaluation and dietetic care in cancer patients treated with radiotherapy: prospective study. Nutrition 1991 May;7(3):205-9. 867 - Beaver ME

1063 - Beaver ME

Beaver ME, Myers JN, Griffenberg L, Waugh K. Percutaneous fluoroscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Oct;124(10):1141-4. 868 - Ahmed KA

1064 - Ahmed KA

Ahmed KA, Samant S, Vieira F. Gastrostomy tubes in patients with advanced head and neck cancer. Laryngoscope 2005 Jan;115(1):44-7. 869 - Schweinfurth JM

1065 - Schweinfurth JM

Schweinfurth JM, Boger GN, Feustel PJ. Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients. Head Neck 2001 May;23(5):376-82. 870 - Mekhail TM

1066 - Mekhail TM

Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? Cancer 2001 May 1;91(9):1785-90. 871 - Akkersdijk WL

1067 - Akkersdijk WL

Akkersdijk WL, Vos A, van der WC. Voedingssondes voor sondevoeding. Ned Tijdschr Geneesk 1998 Mar 14;142(11):557-61. 872 - Baeten C

1068 - Baeten C

Baeten C, Hoefnagels J. Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy. A comparison. Scand J Gastroenterol Suppl 1992;194:95-8. 873 - Hamidon BB

1069 - Hamidon BB

Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA. A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. Med J Malaysia 2006 Mar;61(1):59-66. 874 - Norton B

1070 - Norton B

Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. BMJ 1996 Jan 6;312(7022):13-6. 875 - Park RH

1071 - Park RH

Park RH, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BJ, et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. BMJ 1992 May 30;304(6839):1406-9. 876 - Fietkau R

1072 - Fietkau R

Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. Recent Results Cancer Res 1991;121:269-82. 877 - Scolapio JS

1073 - Scolapio JS

Scolapio JS, Spangler PR, Romano MM, McLaughlin MP, Salassa JR. Prophylactic placement of gastrostomy feeding tubes before radiotherapy in patients with head and neck cancer: is it worthwhile? J Clin Gastroenterol 2001 Sep;33(3):215-7. 878 - Lee JH

1074 - Lee JH

Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Aug;124(8):871-5. 879 - Lees J

1075 - Lees J

Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. Eur J Cancer Care (Engl) 1997 Mar;6(1):45-9. 880 - Lin HS

1076 - Lin HS

Lin HS, Ibrahim HZ, Kheng JW, Fee WE, Terris DJ. Percutaneous endoscopic gastrostomy: strategies for prevention and management of complications. Laryngoscope 2001 Oct;111(10):1847-52. 881 - Özmen M

1077 - Özmen M

Özmen M.N. AO. Percutaneous radiologic gastrostomy. Eur J Radiol 2002;43:186-95. 882 - Akkersdijk WL

1078 - Akkersdijk WL

Akkersdijk WL, van Bergeijk JD, van Egmond T, Mulder CJ, Berge Henegouwen GP, van der WC, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): comparison of push and pull methods and evaluation of antibiotic prophylaxis. Endoscopy 1995 May;27(4):313-6. 883 - Thakore JN

1079 - Thakore JN

Thakore JN, Mustafa M, Suryaprasad S, Agrawal S. Percutaneous endoscopic gastrostomy associated gastric metastasis. J Clin Gastroenterol 2003 Oct;37(4):307-11. 884 - Harris J.A.

1080 - Harris J.A.

Harris J.A., Benedict F.G. A biometric study of basal metabolism. Washington: Carnegie institution of Washington; 1919. 885 - Goodwin WJ

1081 - Goodwin WJ

Goodwin WJ, Jr., Byers PM. Nutritional management of the head and neck cancer patient. Med Clin North Am 1993 May;77(3):597-610. 886 - Tepaske R

1082 - Tepaske R

Tepaske R. Immunonutritie bij Intensive Care patiënten. NVIC Monitor 2001;5(5):19-29. 887 - Beale RJ

1083 - Beale RJ

Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. Crit Care Med 1999 Dec;27(12):2799-805. 888 - Heyland DK

1084 - Heyland DK

Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 2001 Aug 22;286(8):944-53. 889 - Heys SD

1085 - Heys SD

Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Ann Surg 1999 Apr;229(4):467-77. 890 - Snyderman CH

1086 - Snyderman CH

Snyderman CH, Kachman K, Molseed L, Wagner R, D'Amico F, Bumpous J, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. Laryngoscope 1999 Jun;109(6):915-21. 891 - de Luis DA

1087 - de Luis DA

de Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr 2002 Nov;56(11):1126-9. 892 - Atkinson S

1088 - Atkinson S

Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med 1998 Jul;26(7):1164-72. 893 - Bertolini G

1089 - Bertolini G

Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. Intensive Care Med 2003 May;29(5):834-40. 894 - Rodriguez-Cuevas S

1090 - Rodriguez-Cuevas S

Rodriguez-Cuevas S, Labastida S, Gutierrez F, Granados F. Oral feeding after total laryngectomy for endolaryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252(3):130-2. 895 - Ward EC

1091 - Ward EC

Ward EC, Bishop B, Frisby J, Stevens M. Swallowing outcomes following laryngectomy and pharyngolaryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Feb;128(2):181-6. 896 - Julieron M

1092 - Julieron M

Julieron M, Germain MA, Schwaab G, Marandas P, Bourgain JL, Wibault P, et al. Reconstruction with free jejunal autograft after circumferential pharyngolaryngectomy: eighty-three cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998 Jul;107(7):581-7. 897 - Ackerstaff AH

1093 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJ, Aaronson NK, Balm AJ. Communication, functional disorders and lifestyle changes after total laryngectomy. Clin Otolaryngol Allied Sci 1994 Aug;19(4):295-300. 898 - Miani C

1094 - Miani C

Miani C, Ortolani F, Bracale AM, Petrelli L, Staffieri A, Marchini M. Olfactory mucosa histological findings in laryngectomees. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003 Nov;260(10):529-35. 899 - van Dam FS

1095 - van Dam FS

van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, Touw FI, van As CJ, de Jong N. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. Laryngoscope 1999 Jul;109(7 Pt 1):1150-5. 900 - Mattes RD

1096 - Mattes RD

Mattes RD, Cowart BJ. Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. J Am Diet Assoc 1994 Jan;94(1):50-6. 901 - Doornink N

1097 - Doornink N

Doornink N, Vogel J, Wipink A, Beijer S. Leidraad voor voedingskundigen bij kanker. Haarlem: De Toorts; 2006. 902 - Vogel J

1098 - Vogel J

Vogel J. Richtlijn Kanker. Dieetbehandelingsrichtlijnen. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2003. 903 - Holder H

1099 - Holder H

Holder H. Nursing management of nutrition in cancer and palliative care. Brit J Nurs 2003;12(11). 904 - Van der Meij B

1100 - Van der Meij B

Van der Meij B, Langius JAE. Het effect van suppletie van EPA op kankercachexie. Ned Tijdschr Diet 2004;59(4):77-83.

1101 - Sprangers MAG

Sprangers MAG, Smets EMA, Stiegelis H. Gevolgen van de ziekte. In: de Haes JCJM, Gualtherie van Weezel LM, Sanderma R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: van Gorcum, 2001: 34-46. 671 - Meyer TJ

1102 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: A meta-analysis of randomized experiments. Health Psychol. 1995; 14:101-8. 672 - Van de Wiel HBM

1103 - Van de Wiel HBM

Van de Wiel HBM, Kooij A, Garssen B, Gualtherie van Weezel LM. Verwerken, is erbij helpen? In: de Haes JCJM, Gualtherie van Weezel LM, Sanderma R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: van Gorcum, 2001: 92-102. 673 - Hammerlid E

1104 - Hammerlid E

Hammerlid E, Persson LO, Sullivan M, Westin T. Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120(4):507-16. 674 - Van Wersch A

1105 - Van Wersch A

Van Wersch A, de Boer MF, van der Does E, de Jong P, Knecht P, Meeuwis CA et al. Continuity of information in cancer care: evaluation of a logbook. Patient Educ Couns 1997; 31(3):223-36. 675 - Petruson KM

1106 - Petruson KM

Petruson KM, Silander EM, Hammelid EB. Effects of psychosocial intervention on quality of life in patients with head and neck cancer. Head & Neck 2003;25: 576-84. 676 - Van den Borne HW

1107 - Van den Borne HW

Van den Borne HW, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatienten. Assen: van Gorkum, 1985; proefschrift 677 - Pruyn JFA

1108 - Pruyn JFA

Pruyn JFA. Op weg naar vanzelfsprekende samenwerking. 2002; Oratie, Tilburg 678 - Brown JS

1109 - Brown JS

Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. Head Neck 2000; 22(1):17-26. 679 - Muzaffar AR

1110 - Muzaffar AR

Muzaffar AR, Adams WP, Jr., Hartog JM, Rohrich RJ, Byrd HS. Maxillary reconstruction: functional and aesthetic considerations. Plast Reconstr Surg 1999; 104(7):2172-83. 680 - Kornblith AB

1111 - Kornblith AB

Kornblith AB, Zlotolow IM, Gooen J, Huryn JM, Lerner T, Strong EW et al. Quality of life of maxillectomy patients using an obturator prosthesis. Head Neck 1996; 18(4):323-34. 681 - Brown JS

1112 - Brown JS

Brown JS. Deep circumflex iliac artery free flap with internal oblique muscle as a new method of immediate reconstruction of maxillectomy defect. Head Neck 1996; 18(5):412-21. 682 - Davison SP

1113 - Davison SP

Davison SP, Sherris DA, Meland NB. An algorithm for maxillectomy defect reconstruction. Laryngoscope 1998; 108(2):215-9. 683 - Okay DJ

1114 - Okay DJ

Okay DJ, Genden E, Buchbinder D, Urken M. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. J Prosthet Dent 2001; 86(4):352-63. 684 - Cordeiro PG

1115 - Cordeiro PG

Cordeiro PG, Santamaria E. A classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. Plast Reconstr Surg 2000; 105(7):2331-46. 685 - Horree W

1116 - Horree W

Horree W, Kruisbrink JJ, van Slooten EA. Enkele principes bij de chirurgische en prothetische behandeling van patiënten met tumoren van de bovenkaak. Amsterdam: Antoni van Leeuwenhoekhuis, 1969. 686 - Ihara K

1117 - Ihara K

Ihara K, Goto M, Miyahara A, Toyota J, Katsuki T. Multicenter experience with maxillary prostheses supported by Branemark implants: a clinical report. Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13(4):531-8. 687 - Niimi A

1118 - Niimi A

Niimi A, Ueda M, Kaneda T. Maxillary obturator supported by osseointegrated implants placed in irradiated bone: report of cases. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51(7):804-9. 688 - Roumanas ED

1119 - Roumanas ED

Roumanas ED, Nishimura RD, Davis BK, Beumer J, III. Clinical evaluation of implants retaining edentulous maxillary obturator prostheses. J Prosthet Dent 1997; 77(2):184-90. 689 - Beumer J

1120 - Beumer J

Beumer J, III, Roumanas E, Nishimura R. Advances in osseointegrated implants for dental and facial rehabilitation following major head and neck surgery. Semin Surg Oncol 1995; 11(3):200-7. 690 - Albrektsson T

1121 - Albrektsson T

Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. J Periodontol 1988; 59(5):287-96. 691 - Pigno MA

1122 - Pigno MA

Pigno MA. Conventional prosthetic rehabilitation after free flap reconstruction of a maxillectomy defect: a clinical report. J Prosthet Dent 2001; 86(6):578-81. 692 - Keller EE

1123 - Keller EE

Keller EE, Tolman D, Eckert S. Endosseous implant and autogenous bone graft reconstruction of mandibular discontinuity: a 12-year longitudinal study of 31 patients. Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13(6):767-80. 693 - Papageorge MB

1124 - Papageorge MB

Papageorge MB, Karabetou SM, Norris LH. Rehabilitation of patients with reconstructed mandibles using osseointegrated implants: clinical report. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14(1):118-26. 694 - Marunick MT

1125 - Marunick MT

Marunick MT, Roumanas ED. Functional criteria for mandibular implant placement post resection and reconstruction for cancer. J Prosthet Dent 1999; 82(1):107-13. 695 - Gurlek A

1126 - Gurlek A

Gurlek A, Miller MJ, Jacob RF, Lively JA, Schusterman MA. Functional results of dental restoration with osseointegrated implants after mandible reconstruction. Plast Reconstr Surg 1998; 101(3):650-5. 696 - Hayter JP

1127 - Hayter JP

Hayter JP, Cawood JI. Oral rehabilitation with endosteal implants and free flaps. Int J Oral Maxillofac Surg 1996; 25(1):3-12. 697 - Hury JM

1128 - Hury JM

Hury JM, Zlotolow IM, Piro JD, Lenchewski E. Osseointegrated implants in microvascular fibula free flap reconstructed mandibles. J Prosthet Dent 1993; 70(5):443-6. 698 - Chan MF

1129 - Chan MF

Chan MF, Hayter JP, Cawood JI, Howell RA. Oral rehabilitation with implant-retained prostheses following ablative surgery and reconstruction with free flaps. Int J Oral Maxillofac Implants 1997; 12(6):820-7. 699 - Kwakman JM

1130 - Kwakman JM

Kwakman JM, Voorsmit RA, Freihofer HP, Van Waas MA, Geertman ME. Randomized prospective clinical trial of two implant systems for overdenture treatment: a comparison of the 2-year and 5-year results using the clinical implant performance scale. Int J Oral Maxillofac Surg 1998; 27(2):94-8. 700 - Mandpe AH

1131 - Mandpe AH

Mandpe AH, Singer MI, Kaplan MJ, Greene D. Alloplastic and microvascular restoration of the mandible: a comparison study. Laryngoscope 1998; 108(2):224-7. 701 - Reyhler H

1132 - Reyhler H

Reyhler H, Iriarte OJ, Pecheur A, Brogniez V. Mandibular reconstruction with a free vascularized fibula flap and osseointegrated implants: a report of four cases. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54(12):1464-9. 702 - Urken ML

1133 - Urken ML

Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Biller HF. Primary placement of osseointegrated implants in microvascular mandibular reconstruction. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 101(1):56-73. 703 - Urken ML

1134 - Urken ML

Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117(7):733-44.
704 - Watzinger F

1135 - Watzinger F

Watzinger F, Ewers R, Henninger A, Sudasch G, Babka A, Woelfl G. Endosteal implants in the irradiated lower jaw. J Craniomaxillofac Surg 1996; 24(4):237-44. 705 - Larsen PE

1136 - Larsen PE

Larsen PE, Stronczek MJ, Beck FM, Rohrer M. Osteointegration of implants in radiated bone with and without adjunctive hyperbaric oxygen. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51(3):280-7. 706 - Granstrom G

1137 - Granstrom G

Granstrom G, Jacobsson M, Tjellstrom A. Titanium implants in irradiated tissue: benefits from hyperbaric oxygen. Int J Oral Maxillofac Implants 1992; 7(1):15-25. 707 - Oechsli CK

1138 - Oechsli CK

Oechsli CK, Zimmermann AP, Gratz KW, Sailer HF. Histologic evidence of osseointegration in the irradiated and reconstructed mandible: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14(1):113-7.
708 - Hotz G

1139 - Hotz G

Hotz G. Reconstruction of mandibular discontinuity defects with delayed nonvascularized free iliac crest bone grafts and endosseous implants: a clinical report. J Prosthet Dent 1996; 76(4):350-5. 709 - Keller EE

1140 - Keller EE

Keller EE, Tolman DE, Zuck SL, Eckert SE. Mandibular endosseous implants and autogenous bone grafting in irradiated tissue: a 10-year retrospective study. Int J Oral Maxillofac Implants 1997; 12(6):800-13. 710 - Werkmeister R

1141 - Werkmeister R

Werkmeister R, Szulczewski D, Walteros-Benz P, Joos U. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. J Craniomaxillofac Surg 1999; 27(1):38-41. 711 - Mericske-Stern R

1142 - Mericske-Stern R

Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J. Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14(5):673-80.
712 - Urken ML

1143 - Urken ML

Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Parker R et al. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: a comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. Laryngoscope 1991; 101(9):935-50. 713 - Weischer T

1144 - Weischer T

Weischer T, Mohr C. Ten-year experience in oral implant rehabilitation of cancer patients: treatment concept and proposed criteria for success. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14(4):521-8. 714 - Balm AJ

1145 - Balm AJ

Balm AJ, Plaat BE, Hart AA, Hilgers FJ, Keus RB. [Nasopharyngeal carcinoma: epidemiology and treatment outcome]. Ned Tijdschr Geneeskde 1997; 141(48):2346-50. 715 - Goldstein M

1146 - Goldstein M

Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88(3):365-73. 716 - Ichimura K

1147 - Ichimura K

Ichimura K, Tanaka T. Trismus in patients with malignant tumours in the head and neck. J Laryngol Otol 1993; 107(11):1017-20. 717 - Steelman R

1148 - Steelman R

Steelman R, Sokol J. Quantification of trismus following irradiation of the temporomandibular joint. Mo Dent J 1986; 66(6):21-3. 718 - Nguyen TD

1149 - Nguyen TD

Nguyen TD, Panis X, Froissart D, Legros M, Coninx P, Loirette M. Analysis of late complications after rapid hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(1):23-5. 719 - Olmi P

1150 - Olmi P

Olmi P, Cellai E, Chiavacci A, Fallai C. Accelerated fractionation in advanced head and neck cancer: results and analysis of late sequelae. Radiother Oncol 1990; 17(3):199-207. 720 - Sakai S

1151 - Sakai S

Sakai S, Kubo T, Mori N, Itoh M, Miyaguchi M, Kitaoku S et al. A study of the late effects of radiotherapy and operation on patients with maxillary cancer. A survey more than 10 years after initial treatment. Cancer 1988; 62(10):2114-7. 721 - Thomas F

1152 - Thomas F

Thomas F, Ozanne F, Mamelle G, Wibault P, Eschwege F. Radiotherapy alone for oropharyngeal carcinomas: the role of fraction size (2 Gy vs 2.5 Gy) on local control and early and late complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(5):1097-102. 722 - Lund TW

1153 - Lund TW

Lund TW, Cohen JI. Trismus appliances and indications for use. Quintessence Int 1993; 24(4):275-9. 723 - Alexander SA

1154 - Alexander SA

Alexander SA, Renner RP. Increasing occlusal vertical dimension with an orthodontic 'clothes pin appliance.' A clinical report. J Prosthet Dent 1989; 62(1):1-3. 724 - Festa F

1155 - Festa F

Festa F, Cascone P, Giovannelli S. The use of a modified functional distraction appliance in an osteochondroma's case. Cranio 1990; 8(3):276-8. 725 - Jeckel N

1156 - Jeckel N

Jeckel N, Rakosi T, Joos U. The neuromuscular reaction to continuous dynamic jaw extension in cases with restricted mouth opening. J Craniomaxillofac Surg 1987; 15(2):94-8. 726 - Kouyoumdjian JH

1157 - Kouyoumdjian JH

Kouyoumdjian JH, Chalian VA, Hutton C. An intraoral positive-pressure device for treatment of trismus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61(5):456-8. 727 - Connoles PW

1158 - Connoles PW

Connoles PW, Obeid G. A simple appliance for continuous jaw exercise. J Oral Maxillofac Surg 1988; 46(6):520-1. 728 - Dijkstra PU

1159 - Dijkstra PU

Dijkstra PU, Kropmans TJ, Tamminga RY. Modified use of a dynamic bite opener--treatment and prevention of trismus in a child with head and neck cancer: a case report. Cranio 1992; 10(4):327-9. 729 - Kouyoumdjian JH

1160 - Kouyoumdjian JH

Kouyoumdjian JH, Chalian VA, Nimmo A. Limited mandibular movement: causes and treatment. J Prosthet Dent 1988; 59(3):330-3. 730 - Ziccardi VB

1161 - Ziccardi VB

Ziccardi VB, Ochs MW, Braun TW. Intraoperatively fabricated bite block in the management of scar contracture hypomobility. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 80(1):34-5.
731 - Buchbinder D

1162 - Buchbinder D

Buchbinder D, Currivan RB, Kaplan AJ, Urken ML. Mobilization regimens for the prevention of jaw hypomobility in the irradiated patient: a comparison of three techniques. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51(8):863-7.

1163 - Logemann JA

Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Second edition ed. Austin, Texas: Pro-ed, 1998. 825 - McConnel FMS

1164 - McConnel FMS

McConnel FMS, Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Baker SR, Lewin J et al. Surgical variables affecting postoperative swallowing efficiency in oral cancer patients. Laryngoscope 1994; 104:87-90.
826 - Logemann JA

1165 - Logemann JA

Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, McConnel FM, Heiser MA, Cardinale S et al. Speech and swallow function after tonsil/base of tongue resection with primary closure. J Speech Hear Res 1993; 36(5):918-26. 827 - McConnel FMS

1166 - McConnel FMS

McConnel FMS, Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, Colangelo LA, Shedd D et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 1998; 124:625-30. 828 - Kahrilas PJ

1167 - Kahrilas PJ

Kahrilas PJ, Logemann JA, Lin S, Ergun GA. Pharyngeal clearance during swallow: A combined manometric and videofluoroscopic study. Gastroenterology 1992; 103:128-36. 829 - Pauloski BR

1168 - Pauloski BR

Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, McConnel FMS, Heiser MA, Cardinale S et al. Speech and swallowing function after anterior tongue and floor of mouth resection with distal flap reconstruction. Journal of Speech and Hearing Research 1993; 36:267-76. 830 - Pauloski BR

1169 - Pauloski BR

Pauloski BR, Logemann JA, Colangelo LA, Rademaker AW, McConnel FMS, Heiser MA et al. Surgical variables affecting speech in treated patients with oral and oropharyngeal cancer. Laryngoscope 1998; 108:908-16. 831 - Pauloski BR

1170 - Pauloski BR

Pauloski BR, Logemann JA, Fox JC, Colangelo LA. Biomechanical analysis of the pharyngeal swallow in postsurgical patients with anterior tongue and floor of mouth resection and distal flap reconstruction. Journal of Speech and Hearing Research 1995; 38:110-23. 832 - Sonies BC

1171 - Sonies BC

Sonies BC. Remediation challenges in treating dysphagia post head/neck cancer: A problem oriented approach. Clinics in Communication Disorders 1993; 3 (4):21-6. 833 - Pauloski BR

1172 - Pauloski BR

Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, McConnel FM, Stein D, Beery Q et al. Speech and swallowing function after oral and oropharyngeal resections: one-year follow-up. Head Neck 1994; 16(4):313-22. 834 - Pauloski BR

1173 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Colangelo LA. Speech and swallowing in irradiated and nonirradiated postsurgical oral cancer patients. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118(5):616-24.
835 - Lazarus CL

1174 - Lazarus CL

Lazarus CL. Effects of radiation therapy and voluntary maneuvers on swallow functioning in head and neck cancer patients. Clinics in Communication Disorders 1993; 3 (4):11-20. 836 - Eisbruch A

1175 - Eisbruch A

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE et al. Objective assessment of dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2002; 53:23-8. 837 - Lazarus CL

1176 - Lazarus CL

Lazarus CL, Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo LA, Kahrilas PJ, Mittal BB et al. Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. Laryngoscope 1996; 106:1157-66. 838 - Leder SB

1177 - Leder SB

Leder SB, Sasaki CT. Use of FEES to assess and manage patients with head and neck cancer. In: Langmore SE, editor. Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders. New York: Thieme, 2001: 178-187. 839 - Logemann JA

1178 - Logemann JA

Logemann JA, Rademaker AW, Colangelo LA, Pauloski BR. Speech and swallowing rehabilitation for head and neck cancer patients. Oncology 1997; 11:651-9. 840 - Dodds WJ

1179 - Dodds WJ

Dodds WJ, Logemann JA, Stewart ET. Radiological assessment of abnormal oral and pharyngeal phases of swallowing. American Journal of Roentgenology 1990; 154:965-74. 841 - Logemann JA

1180 - Logemann JA

Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Ohmae Y, Kahrilas PJ. Normal swallowing physiology as viewed by videofluoroscopy and videoendoscopy. Folia Phoniatrica et Logopaedica 1998; 50:311-9. 842 - Davis J

1181 - Davis J

Davis J, Lazarus C, Logemann JA, Hurst P. Effect of a maxillary glossectomy prosthesis on articulation and swallowing. Journal of Prosthetic Dentistry 1987; 57:715-9. 843 - Leonard RJ

1182 - Leonard RJ

Leonard RJ, Gillis R. Differential effects of speech prostheses in glossectomized patients. Journal of Prosthetic Dentistry 1990; 64:701-8. 844 - Logemann JA

1183 - Logemann JA

Logemann JA, Kahrilas PJ, Hurst P. Effects of intraoral prosthetics on swallowing in oral cancer patients. Dysphagia 1989; 4(118-120). 845 - Dodds WJ

1184 - Dodds WJ

Dodds WJ, Stewart ET, Logemann JA. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. American Journal of Roentgenology 1990; 154:953-63. 846 - Shanahan TK

1185 - Shanahan TK

Shanahan TK, Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Kahrilas PJ. Chin-down posture effect on aspiration in dysphagic patients. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1993; 74:736-9. 847 - Welch MV

1186 - Welch MV

Welch MV, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Changes in pharyngeal dimensions affected by chin tuck. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1993; 74:178-81. 848 - Rasley A

1187 - Rasley A

Rasley A, Logemann JA, Kahrilas PJ, Rademaker AW, Pauloski BR, Dodds WJ. Prevention of Barium

aspiration during videofluoroscopic swallowing studies. American Journal of Radiology 1993; 160:1005-9.
849 - Logemann JA

1188 - Logemann JA

Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Kahrilas PJ. Effects of postural change on aspiration in head and neck surgical patients. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 1994; 110:222-7.

1189 - Omori K

Omori K, Kojima H, Nonomura M, et al. Mechanism of tracheoesophageal shunt phonation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:648-52.

1190 - Baugh RF

Baugh RF, Lewin JS, Baker SR. Preoperative assessment of tracheoesophageal speech. Laryngoscope 1987;97:461-6.

1191 - Cheesman AD

Cheesman AD, Knight J, McIvor J, et al. Tracheoesophageal puncture speech an assessment technique for failed esophageal speakers. J Laryngol Otol 1986;100:191-9.

1192 - Perry A

Perry A, Edels Y. Recent advances in the assessment of failed oesophageal speakers. Brit J Disord Comm 1985;20:229-36.

1193 - McIvor J

McIvor J, Evans PF, Perry A, et al. Radiological assessment of post laryngectomy speech. Clin Radiol 1990;41:312-6.

1194 - As CJ van

As CJ van, Tigges M, Wittenberg T, et al. High-speed digital imaging of neoglottic vibration after total laryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:891-7.

1195 - Dworkin JP

Dworkin JP, Meleca RJ, Zormeier MM, et al. Videostroboscopy of the pharyngoesophageal segment in total laryngectomees. Laryngoscope 1998;108:1773-81.

1196 - Damste PE

Damste PE. Oesophageal speech after laryngectomy. University Groningen, 1958.

1197 - Mohri M

Mohri M, Yoshifuji M, Kinishi M, et al. Neoglottic activity in tracheoesophageal phonation. Auris Nasus Larynx 1994;21;53-8.

1198 - Mohri M

Mohri M, Kinishi M, Amatsu M. Dynamics of subneoglottic lumen in tracheoesophageal phonation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107:974-6.

1199 - Singer MI

Singer MI, Blom ED. Selective myotomy for voice restoration after total laryngectomy. Arch Otolaryngol 1981;107:670-3.

1200 - Isman KA

Isman KA, O'Brien CJ. Videofluoroscopy of the pharyngoesophageal segment during tracheoesophageal and esophageal speech. Head Neck 1992;14:352-8.

1201 - Henley J

Henley J, Souliere C. Tracheoesophageal speech failure in the laryngectomee: the role of constrictor myotomy. Laryngoscope 1986;96:1016-20.

1202 - Pauloski BR

Pauloski BR, Blom ED, Logemann JA, et al. Functional outcome after surgery for prevention of

pharyngospasms in tracheoesophageal speakers. Part II: Swallow characteristics. Laryngoscope 1995;105:1104-10.

1203 - Op de Coul

Op de Coul, B. M. R., Van den Hoogen, F. J. A., Van As, C. J., Marres, H. A. M., Joosten.F.B.M., Manni, J. J., & Hilgers, F. J. M. Evaluation of the effects of primary myotomy in total laryngectomy on the neoglottis using quantitative videofluoroscopy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 1000-1005.

1204 - Singer MI

Singer MI, Blom ED, Hamaker RC. Pharyngeal plexus neurectomy for alaryngeal speech rehabilitation. Laryngoscope 1986;96:50-4.

1205 - Clevens RA

Clevens RA, Esclamado RM, Hartshorn DO, et al. Voice rehabilitation after total laryngectomy and tracheoesophageal puncture using nonmuscle closure. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:792-6.

1206 - Zormeier MM

Zormeier MM, Meleca RJ, Simpson ML, et al. Botulinum toxin injection to improve tracheoesophageal speech after total laryngectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:314-9.

1207 - Blitzer A

Blitzer A, Komisar A, Baredes S, et al. Voice failure after tracheoesophageal puncture: management with botulinum toxin. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:668-70.

1208 - Hoffman HT

Hoffman HT, Fischer H, Denmark D van, et al. Botulinum neurotoxin injection after total laryngectomy. Head Neck 1997;19:92-7.

1209 - Pauloski BR

Pauloski BR, Fisher HB, Kempster GB, Blom ED. Statistical differentiation of tracheoesophageal speech produced under four prosthetic/occlusion speaking conditions. J Speech HearRes 1989;32:591-9.

1210 - Blom ED

Blom ED, Pauloski BR, Hamaker RC. Functional outcome after surgery for prevention of pharyngospasms in tracheoesophageal speakers. Part I: Speech characteristics. Laryngoscope 1995;105:1093-103.

1211 - Crum R

Crum R. Attachment of the adjustable tracheostoma valve and housing from the view of a laryngectomee. ORL Head Neck Nurs 1996;14:15-6.

1212 - Jacob RF

Jacob RF, Bowman JB. A custom tracheostoma valve retainer for the laryngectomy patient. J Prosthet Dent 1987;57:479-82.

1213 - Meyer-JB J

Meyer-JB J, Knudson RC. Fabrication of a custom recessed tracheostoma valve retainer for the total laryngectomy patient. J Prosthet Dent 1990;63:182-6.

1214 - Hoogen FJ van den

Hoogen FJ van den, Meeuwis C, Oudes MJ, Janssen P, Manni JJ. The Blom-Singer tracheostoma valve as a valuable addition in the rehabilitation of the laryngectomized patient. Eur Arch Otorhinolaryngol 1996;253:126-9.

1215 - Wax MK

Wax MK, Touma BJ, Ramadan HH. Tracheostomal stenosis revision with simultaneous tracheoesophageal puncture. Laryngoscope 1998;108:1509-13.

1216 - Zanoff DJ

Zanoff DJ, Wold D, Montague-JC J, et al. Tracheoesophageal speech: with and without tracheostoma valve. Laryngoscope 1990;100:498-502.

1217 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJ, Meeuwis CA, Hoogen FJ van den, Marres HA, Vreeburg GC, Manni JJ. Multi-institutional assessment of the Provox 2 voice prosthesis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:167-73.

1218 - Hilgers FJ

Hilgers FJ, Balm AJ. Long-term results of vocal rehabilitation after total laryngectomy with the low-resistance, indwelling Provox voice prosthesis system. Clin Otolaryngol 1993;18:517-23.

1219 - Panje WR

Panje WR. Prosthetic vocal rehabilitation following laryngectomy. The voice button. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981;90:116-20.

1220 - Singer MI

Singer MI, Blom ED, Hamaker RC. Voice rehabilitation after total laryngectomy. J Otolaryngol 1983;12:329-34.

1221 - Hoogen FJ van den

Hoogen FJ van den, Oudes MJ, Hombergen G, Nijdam HF, Manni JJ. The Groningen, Nijdam and Provox voice prostheses: a prospective clinical comparison based on 845 replacements. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996;116:119-24.

1222 - Weissenbruch R van

Weissenbruch R van, Albers FW. Vocal rehabilitation after total laryngectomy using the Provox voice prosthesis. Clin Otolaryngol 1993;18:359-64.

1223 - Andrews JC

Andrews JC, Mickel RA, Hanson DG, et al. Major complications following tracheoesophageal puncture for voice rehabilitation. Laryngoscope 1987;97:562-7.

1224 - Izdebski K

Izdebski K, Reed CG, Ross JC, et al. Problems with tracheoesophageal fistula voice restoration in totally laryngectomized patients. A review of 95 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:840-5.

1225 - Laccourreye O

Laccourreye O, Menard M, Crevier BL, et al. In situ lifetime, causes for replacement, and complications of the Provox voice prosthesis. Laryngoscope 1997;107:527-30.

1226 - Maniglia AJ

Maniglia AJ, Lundy DS, Casiano RC, et al. Speech restoration and complications of primary versus secondary tracheoesophageal puncture following total laryngectomy. Laryngoscope 1989;99:489-91.

1227 - Manni JJ

Manni JJ, Broek P van den. Surgical and prosthesis-related complications using the Groningen button voice prosthesis. Clin Otolaryngol 1990;15:515-23.

1228 - Busscher HJ

Busscher HJ, Bruinsma G, Weissenbruch R van, Leunisse C, Mei HC van der, Dijk F, Albers FW. The effect of buttermilk consumption on biofilm formation on silicone rubber voice prostheses in an artificial throat. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998;255:410-3.

1229 - Hilgers FJ

Hilgers FJ, Ackerstaff AH, Balm AJ, Tan IB, Aaronson NK, Persson JO. Development and clinical evaluation of a second-generation voice prosthesis (Provox 2), designed for anterograde and retrograde insertion. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997;117:889-96.

1230 - Weissenbruch R van

Weissenbruch R van, Bouckaert S, Remon JP, Nelis HJ, Aerts R, Albers FW. Chemoprophylaxis of fungal deterioration of the Provox silicone tracheoesophageal prosthesis in postlaryngectomy patients. Ann Otol

Rhinol Laryngol 1997;106:329-37.

1231 - Mahieu HF

Mahieu HF, Annyas AA, Schutte HK, Jagt EJ van der. Pharyngoesophageal myotomy for vocal rehabilitation of laryngectomees. Laryngoscope 1987;97:451-7.

1232 - Biofilm formation

□Biofilm formation on voice prostheses: in vitro influence of probiotics□.Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Oct;110(10):946-51)

1233 - Schwandt LQ

Schwandt LQ, van Weissenbruch R, van der Mei HC, Busscher HJ, Albers FW.□Effect of dairy products on the lifetime of Provox2 voice prostheses in vitro and in vivo□.Head Neck. 2005 Jun;27(6):471-7.)

1234 - Mahieu H

Mahieu H. Voice and speech rehabilitation following laryngectomy. Groningen: University of Groningen, 1988.

1235 - Doyle PC

Doyle PC. Foundations of voice and speech rehabilitation following laryngeal cancer. San Diego: Singular Publishing Group, 1994.

1236 - Norton RL

Norton RL, Bernstein RS. Improved laboratory prototype electrolarynx (LAPEL): Using inverse filtering of the frequency response function of the human throat. Annals of Biomedical Engineering 1993;21:163-74.

1237 - Robbins J

Robbins J, Fisher HB, Blom ED, et al. A comparative acoustic study of normal, esophageal, and tracheoesophageal speech production. J Speech Hear Disord 1984;49:202-10.

1238 - Qi Y

Qi Y, Weinberg B. Characteristics of voicing source waveforms produced by esophageal and tracheoesophageal speakers. J Speech Hear Res 1995;38:536-48.

1239 - Berg JW van den

Berg JW van den, Moolenaar-Bijl AJ. Crico-pharyngeal sphincter, pitch, intensity and fluency in oesophageal speech. Practica Oto-rhino-laryngologica 1959;21:298-315.

1240 - Sanderson RJ

Sanderson RJ, Anderson SJ, Denholm S, et al. The assessment of alaryngeal speech. Clin Otolaryngol 1993;18:181-3.

1241 - Williams SE

Williams SE, Scanio TS, Ritterman SI. Temporal and perceptual characteristics of tracheoesophageal voice. Laryngoscope 1989;99:846-50.

1242 - Mendelsohn M

Mendelsohn M, Morris M, Gallagher R. A comparative study of speech after total laryngectomy and total laryngopharyngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:508-10.

1243 - Hilgers FJM

Hilgers FJM, Balm AJM. Long-term results of vocal rehabilitation after total laryngectomy with the low-resistance, indwelling Provox® voice prosthesis system. Clin Otolaryngol 1993;18:517-23.

1244 - van de Torn M

van de Torn M, de Vries MP, Festen JM, Verdonck-de Leeuw IM, Mahieu HF. □Alternative voice after laryngectomy using a sound-producing voice prosthesis□. Laryngoscope 2001; 111: 336-346.

1245 - (van de Torn M

(van de Torn M, van Gogh CDL, Verdonck-de Leeuw IM, Festen JM, Verkerke GJ , Mahieu

HF. Assessment of alaryngeal speech using a sound-producing voice prosthesis in relation to sex and pharyngoesophageal segment tonicity. *Head Neck*. 2006 May;28(5):400-12.)

1246 - Laceau St Guily J

Laceau St Guily J, Angelard B, El-Bez M, et al. Postlaryngectomy voice restoration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:252-5.

1247 - Hilgers FJM

Hilgers FJM, Hoorweg JJ, Kroon BBR, Schaeffer B, Boer JB de, Balm AJM. Prosthetic voice rehabilitation with the Provox system after extensive pharyngeal resection and reconstruction. In: Algaba J (ed). 6th International Congress on Surgical and Prosthetic Voice Restoration after Total Laryngectomy. September 29 - October 1, 1995; San Sebastian: Excerpta Medica International Congress Series, 1995:111-20.

1248 - As CJ van

As CJ van, Hilgers FJM, Koopmans-van Beinum FJ, Ackerstaff AH. The influence of stoma occlusion on aspects of tracheoesophageal voice. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:732-8.

1249 - Hoogen FJA van den

Hoogen FJA van den, Meeuwis C, Oudes MJ, Janssen P, Manni JJ. The Blom-Singer tracheostoma valve as a valuable addition in the rehabilitation of the laryngectomized patient. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:126-9.

1250 - Op de Coul BM

Op de Coul BM, Ackerstaff AH, van As-Brooks CJ, van den Hoogen FJ, Meeuwis CA, Manni JJ, Hilgers FJ. Compliance, quality of life and quantitative voice quality aspects of hands-free speech. *Acta Otolaryngol*. 2005 Jun;125(6):629-37

1251 - Annyas AA

Annyas AA, Nijdam HF, Escajadillo JR, Mahieu HF, Leever H. Groningen prosthesis for voice rehabilitation after laryngectomy. *Clin Otolaryngol* 1984;9:51-4.

1252 - Manni JJ

Manni JJ, Broek P van de, Groot AH de, Berends E. Voice rehabilitation after laryngectomy with the Groningen prosthesis. *J Otolaryngol* 1984;13:333-6.

1253 - Hoogen FJA van den

Hoogen FJA van den, Berg RJH van den, Oudes MJ, Manni JJ. A prospective study of speech and voice rehabilitation after total laryngectomy with the low-resistance Groningen, Nijdam and Provox voice prostheses. *Clin Otolaryngol* 1998;23:425-31.

1254 - Manni JJ

Manni JJ, Broek P van den. Surgical and prosthesis related complications using the Groningen button voice prosthesis. *Clin Otolaryngol* 1990;15:515-23.

1255 - Weissenbruch R van

Weissenbruch R van, Albers FWJ. Vocal rehabilitation after total laryngectomy using the Provox voice prosthesis. *Clin Otolaryngol* 1993;18:359-64.

1256 - Knegt P

Knegt P, Jong PC de, Hope W. Laryngectomie en spraakherstel; deel II: resultaten enquête. *De Tweede Stem* 1999;53:6-9.

1257 - Culton GL

Culton GL, Gerwin JM. Current trends in laryngectomy rehabilitation: A survey of speech-language pathologists. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:458-63.

1258 - Jongmans P

Jongmans P, Hilgers FJ, Pols LC, van As-Brooks CJ. The intelligibility of tracheoesophageal speech, with an emphasis on distinction. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2006;31(4):172-81.

1259 - Stam HJ

Stam HJ, Koopmans JP, Methieson CM. The psychosocial impact of laryngectomy: a comprehensive assessment. J Psychosoc Oncology 1991;9:37-58.

1260 - Mohide EA

Mohide EA, Archibald SD, Tew M, et al. Postlaryngectomy quality-of-life dimensions identified by patients and health care professionals. Am J Surg 1992;164:619-22.

1261 - Dam FSAM van

Dam FSAM van, Hilgers FJM, Emsbroek G, Touw FI, As CJ van, Jong N de. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. Laryngoscope 1999;109:1150-5.

1262 - Hilgers FJM

Hilgers FJM, Ackerstaff AH, Aaronson NK, Schouwenburg PF, Zandwijk N van. Physical and psychosocial consequences of total laryngectomy. Clin Otolaryngol 1990;15:421-5.

1263 - Harris S

Harris S, Jonson B. Lung function before and after laryngectomy. Acta Otolaryngol (Stockh) 1974;78:287-94.

1264 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJM, Balm AJM, Zandwijk N van. Long-term pulmonary function after total laryngectomy. Clin Otolaryngol 1995;20:547-51.

1265 - Hess MM

Hess MM, Schwenk RA, Frank W, Loddenkemper R. Pulmonary function after total laryngectomy. Laryngoscope 1999;109:988-94.

1266 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Souren T, Zandwijk N van, Balm AJM, Hilgers FJM. Improvements in the assessment of pulmonary function in laryngectomized patients. Laryngoscope 1993;103:1391-4.

1267 - Hilgers FJM

Hilgers FJM, Aaronson NK, Ackerstaff AH, Schouwenburg PF, Zandwijk N van. The influence of a heat and moisture exchanger (HME) on the respiratory symptoms after total laryngectomy. Clin Otolaryngol 1991;16:152-6.

1268 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJM, Aaronson NK, Balm AJM, Zandwijk N van. Improvements in respiratory and psychosocial functioning following total laryngectomy by the use of a heat and moisture exchanger. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:878-83.

1269 - McRae D

McRae D, Young P, Cook JA, et al. An innovative 'new nose' stoma filter. Clin Otolaryngol 1994;19:358-64.

1270 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJM, Aaronson NK, Boer MF de, Meeuwis CA, Knecht PPM, Spoelstra HAA, Zandwijk N van, Balm AJM. Heat and moisture exchangers as a treatment option in the post-operative rehabilitation of laryngectomized patients. Clin Otolaryngol 1995;20:504-9.

1271 - McRae D

McRae D, Young P, Hamilton J, et al. Raising airway resistance in laryngectomees increases tissue oxygen saturation. Clin Otolaryngol 1996;21:366-8.

1272 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJM, Balm AJM, Tan IB. Long term compliance of laryngectomized patients with a specialized pulmonary rehabilitation device, Provox® Stomafilter. Laryngoscope 1998;108:257-60.

1273 - Hilgers FJ

Hilgers FJ, van Dam FS, Keyzers S, Koster MN, van As CJ, Muller MJ. Rehabilitation of olfaction after

laryngectomy by means of a nasal airflow-inducing maneuver: the "polite yawning" technique. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Jun;126(6):726-32.

1274 - Hilgers FJ

Hilgers FJ, Jansen HA, van As CJ, Polak MF, Muller MJ, van Dam FS. Long-term results of olfaction rehabilitation using the nasal airflow-inducing ("polite yawning") maneuver after total laryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Jun;128(6):648-54.

1275 - Risberg-Berlin B

Risberg-Berlin B, Ylitalo R, Finizia C. Screening and rehabilitation of olfaction after total laryngectomy in Swedish patients: results from an intervention study using the Nasal Airflow-Inducing Maneuver. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Mar;132(3): 301-6

1276 - As CJ van

As CJ van, Hilgers FJM, Verdonck-de Leeuw IM, Koopmans-van Beinum FJ. Acoustical analysis and perceptual evaluation of tracheoesophageal prosthetic voice. J Voice 1998;12:239-48.

1277 - Bors EFM

Bors EFM, Boer GHA de, Nieboer GLJ, Schutte HK. Evaluation of speech with or without a 'Groningen Type' voice button. In: Hermann IF (ed). Speech restoration via voice prostheses. Berlin: Springer Verlag, 1986:135-8.

1278 - Moerman M

Moerman M, Martens JP, Dejonckere P. Application of the Voice Handicap Index in 45 patients with substituted laryngectomy. Eur Arch Otolaryngol.2004;261(8):423-8.

1279 - Schuster M

Schuster M, Lohscheller J, Hoppe U, et al. Voice handicap of laryngectomees with tracheoesophageal speech. Folia Phoniatr Logop. 2004;56:62-7.

1280 - Heaton JM

Heaton JM, Sanderson D, Dunsmore IR, et al. Speech assessment of patients using three types of indwelling tracheo-oesophageal voice prostheses. J Laryngol Otol 1996;110:343-7.

1281 - Perry A

Perry A. The role of the speech and language therapist in voice restoration after laryngectomy. J Laryngol Otol 1997;111:4-7

1282 - Greven KM

Greven KM, Williams DW, III, McGuirt WF, Sr., Harkness BA, D'Agostino RB, Jr., Keyes JW, Jr., et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. Head Neck 2001 Nov;23(11):942-6. 581 - Greven KM

1283 - Greven KM

Greven KM. Positron-emission tomography for head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2004 Apr;14(2):121-9. 582 - Menda Y

1284 - Menda Y

Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. Semin Nucl Med 2005 Oct;35(4):214-9. 583 - Muelle K

1285 - Muelle K

Muelle K, Castaigne C, Flamen P. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: recent developments in head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2005 May;17(3):249-53. 584 - Branstetter BF

1286 - Branstetter BF

Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? Radiology 2005 May;235(2):580-6.

585 - Kitagawa Y

1287 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. J Nucl Med 2003 Feb;44(2):198-206. 586 - Lonneux M

1288 - Lonneux M

Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. Laryngoscope 2000 Sep;110(9):1493-7. 587 - Bree Rd

1289 - Bree Rd

Bree Rd, Hoekstra OS, van der Putten L, et al. Recidief larynxcarcinoom na radiotherapie-PET-studie: RELAPS. Nederlands tijdschrift voor Oncologie 2005;2:117-119. 588 - Brouwer J

1290 - Brouwer J

Brouwer J, Bodar EJ, de BR, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, et al. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. Eur Arch Otorhinolaryngol 2004 Sep;261(8):417-22. 589 - Kitagawa Y

1291 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N, et al. FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003 Jan;30(1):63-71. 590 - Mukherji SK

1292 - Mukherji SK

Mukherji SK, Schmalfuss IM, Castelijns J, Mancuso AA. Clinical applications of tumor volume measurements for predicting outcome in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. AJNR Am J Neuroradiol 2004 Sep;25(8):1425-32. 591 - Schwartz DL

1293 - Schwartz DL

Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, LeBlanc M, Eary J, et al. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Dec;130(12):1361-7. 592 - Van den Broek GB

1294 - Van den Broek GB

Van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW, Tan IB, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. Cancer 2004 Oct 15;101(8):1809-17. 593 - Farber LA

1295 - Farber LA

Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Laryngoscope 1999 Jun;109(6):970-5. 594 - McCollum AD

1296 - McCollum AD

McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, Norris CM, Tishler RB, Case MA, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2004 Oct;26(10):890-6. 595 - Terhaard CH

1297 - Terhaard CH

Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. Head Neck 2001 Nov;23(11):933-41. 596 - Porceddu SV

1298 - Porceddu SV

Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission

tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2005 Mar;27(3):175-81. 597 - Yao M

1299 - Yao M

Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Nov 15;63(4):991-9. 598 - Fukui MB

1300 - Fukui MB

Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. Semin Ultrasound CT MR 2003 Jun;24(3):157-63. 599 - Goerres GW

1301 - Goerres GW

Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Jan;130(1):105-9. 600 - Ryan WR

1302 - Ryan WR

Ryan WR, Fee WE, Jr., Le QT, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. Laryngoscope 2005 Apr;115(4):645-50. 601 - De Bree R

1303 - De Bree R

De Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2000 Mar;110(3 Pt 1):397-401. 602 - Perlow A

1304 - Perlow A

Perlow A, Bui C, Shreve P, Sundgren PC, Teknos TN, Mukherji SK. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. J Comput Assist Tomogr 2004 Sep;28(5):704-9. 603 - Kasperts N

1305 - Kasperts N

Kasperts N, Slotman B, Leemans CR, Langendijk JA. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. Oral Oncol 2005 Mar;41(3):225-43. 604 - Schaefer U

1306 - Schaefer U

Schaefer U, Micke O, Schueller P, Willich N. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study. Radiology 2000 Aug;216(2):371-6. 605 - Boysen M

1307 - Boysen M

Boysen M, Natvig K, Winther FO, Tausjo J. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Otolaryngol 1985 Aug;14(4):211-4. 606 - Boysen M

1308 - Boysen M

Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1992;28(2-3):426-30. 607 - Cooney TR

1309 - Cooney TR

Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Apr;125(4):379-82. 608 - de Visscher AV

1310 - de Visscher AV

de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 Sep;120(9):934-9. 609 - Grau JJ

1311 - Grau JJ

Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage. Oncology 1997 Jan;54(1):38-42. 610 - Snow GB

1312 - Snow GB

Snow GB. Follow-up in patients treated for head and neck cancer: how frequent, how thorough and for how long? Eur J Cancer 1992;28(2-3):315-6. 611 - Wolfensberger M

1313 - Wolfensberger M

Wolfensberger M. [Consumption and value of regular after care by patients with squamous cell carcinomas of the larynx, mouth cavity and pharynx]. HNO 1988 Jan;36(1):28-32. 612 - Grande C

1314 - Grande C

Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. Radiother Oncol 1992 Sep;25(1):31-6. 613 - Sinard RJ

1315 - Sinard RJ

Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 May;126(5):652-7. 614 - Tell R

1316 - Tell R

Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Sep 1;39(2):303-8. 615 - WHO

1317 - WHO

WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care. 1990. Report No.: 804. 616 - oyle D

1318 - oyle D

oyle D, Hanks G, Cherny NI, Kalman K. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. 2003. 617 - Willems-Bootsma S

1319 - Willems-Bootsma S

Willems-Bootsma S, De Graef A. Oncologieboek IKMN. Utrecht: IKMN; 2002. 618 - Liverpool Head and Neck Oncology Group

1320 - Liverpool Head and Neck Oncology Group

A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. Br J Cancer 1990;61(2):311-5. 619 - Amrein PC

1321 - Amrein PC

Amrein PC, Fabian RL. Treatment of recurrent head and neck cancer with cisplatin and 5-fluorouracil vs. the same plus bleomycin and methotrexate. Laryngoscope 1992 Aug;102(8):901-6. 620 - Browman GP

1322 - Browman GP

Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. Semin Oncol 1994 Jun;21(3):311-9. 621 - Campbell JB

1323 - Campbell JB

Campbell JB, Dorman EB, McCormick M, Miles J, Morton RP, Rugman F, et al. A randomized phase III trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate, and cisplatin + 5-fluoro-uracil in end-stage head and neck cancer. Acta Otolaryngol 1987 May;103(5-6):519-28. 622 - Constenla DO

1324 - Constenla DO

Constenla DO, Hill ME, A'Hern RP, Henk JM, Rhys-Evans P, Breach N, et al. Chemotherapy for symptom control in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 1997 May;8(5):445-9. 623 - DeConti RC

1325 - DeConti RC

DeConti RC, Schoenfeld D. A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate, methotrexate with leucovorin, and a methotrexate combination in head and neck cancer. Cancer 1981 Sep 1;48(5):1061-72. 624 - Drelichman A

1326 - Drelichman A

Drelichman A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomized trial of the combination of cis-platinum, oncovin and bleomycin (COB) versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1983 Aug 1;52(3):399-403. 625 - Eisenberger M

1327 - Eisenberger M

Eisenberger M, Krasnow S, Ellenberg S, Silva H, Abrams J, Sinibaldi V, et al. A comparison of carboplatin plus methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent and metastatic head and neck cancer. J Clin Oncol 1989 Sep;7(9):1341-5. 626 - Forastiere AA

1328 - Forastiere AA

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992 Aug;10(8):1245-51. 627 - Grose WE

1329 - Grose WE

Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 1985 Jun;69(6):577-81. 628 - Guaraldi M

1330 - Guaraldi M

Guaraldi M, Martoni A, Tononi A, Occhiuzzi L, Caliceti U, Dall'Olio D, et al. 5-fluorouracil + folinic acid with cisplatin and bleomycin in the treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma. Ann Oncol 1991 May;2(5):379-81. 629 - Hong WK

1331 - Hong WK

Hong WK, Schaefer S, Issell B, Cummings C, Luedke D, Bromer R, et al. A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1983 Jul 15;52(2):206-10. 630 - Jacobs C

1332 - Jacobs C

Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992 Feb;10(2):257-63. 631 - Kish JA

1333 - Kish JA

Kish JA, Ensley JF, Jacobs J, Weaver A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomized trial of cisplatin (CACP) + 5-fluorouracil (5-FU) infusion and CACP + 5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1985 Dec 15;56(12):2740-4. 632 - Morton RP

1334 - Morton RP

Morton RP, Stell PM. Cytotoxic chemotherapy for patients with terminal squamous carcinoma--does it influence survival? Clin Otolaryngol Allied Sci 1984 Jun;9(3):175-80. 633 - Paredes J

1335 - Paredes J

Paredes J, Hong WK, Felder TB, Dimery IW, Choksi AJ, Newman RA, et al. Prospective randomized trial of high-dose cisplatin and fluorouracil infusion with or without sodium diethyldithiocarbamate in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1988 Jun;6(6):955-62. 634 - Pivot X

1336 - Pivot X

Pivot X, Niyikiza C, Poissonnet G, Dassonville O, Bensadoun RJ, Guardiola E, et al. Clinical prognostic factors for patients with recurrent head and neck cancer: implications for randomized trials. Oncology 2001;61(3):197-204. 635 - Vogl SE

1337 - Vogl SE

Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, Lerner HJ, Engstrom PF, Horton J. A randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin, and cisplatin in head and neck cancer. Cancer 1985 Aug 1;56(3):432-42. 636 - Williams SD

1338 - Williams SD

Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer. Comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. Cancer 1986 Jan 1;57(1):18-23. 637 - Gibson MK

1339 - Gibson MK

Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group 638 - Clavel M

1340 - Clavel M

Clavel M, Vermorken JB, Cignetti F, Cappelaere P, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Ann Oncol 1994 Jul;5(6):521-6. 639 - Forastiere AA

1341 - Forastiere AA

Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol 2001 Feb 15;19(4):1088-95. 640 - Schornagel JH

1342 - Schornagel JH

Schornagel JH, Verweij J, de Mulder PH, Cignetti F, Vermorken JB, Cappelaere P, et al. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 1995 Jul;13(7):1649-55. 641 - Schrijvers D

1343 - Schrijvers D

Schrijvers D, Johnson J, Jimenez U, Gore M, Kosmidis P, Szpirglas H, et al. Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998 Mar;16(3):1054-9. 642 - Hodson DI

1344 - Hodson DI

Hodson DI, Bruera E, Eapen L, Groome P, Keane T, Larsson S, et al. The role of palliative radiotherapy in advanced head and neck cancer. Can J Oncol 1996 Feb;6 Suppl 1:54-60. 643 - Paris KJ

1345 - Paris KJ

Paris KJ, Spanos WJ, Jr., Lindberg RD, Jose B, Albrink F. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 Mar 15;25(4):657-60. 644 - Corry J

1346 - Corry J

Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, et al. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. Radiother Oncol 2005 Nov;77(2):137-42. 645 - Erkal HS

1347 - Erkal HS

Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy with palliative intent. Radiother Oncol 2001 Jun;59(3):319-21. 646 - Minatel E

1348 - Minatel E

Minatel E, Gigante M, Franchin G, Gobitti C, Mascarin M, Bujor L, et al. Combined radiotherapy and bleomycin in patients with inoperable head and neck cancer with unfavourable prognostic factors and severe symptoms. Oral Oncol 1998 Mar;34(2):119-22. 647 - Mohanti BK

1349 - Mohanti BK

Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. Radiother Oncol 2004 Jun;71(3):275-80. 648 - Van der Linden YM

1350 - Van der Linden YM

Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment 2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jun 1;59(2):528-37. 649 - Steenland E

1351 - Steenland E

Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study 1. Radiother Oncol 1999 Aug;52(2):101-9. 650 - Slotman BJ

1352 - Slotman BJ

Slotman BJ, van der WG, Kregar S, Langesdijk HA, Willems DL. Patients' appreciation of single fraction radiotherapy for painful bone metastases 8. Palliat Med 2004 Jan;18(1):72-3. 651 - Nielsen OS

1353 - Nielsen OS

Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. Radiother Oncol 1998 Jun;47(3):233-40. 652 - Koswig S

1354 - Koswig S

Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study] 7. Strahlenther Onkol 1999 Oct;175(10):500-8. 653 - Hoegler D

1355 - Hoegler D

Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer 2. Curr Probl Cancer 1997 May;21(3):129-83. 654 - Laccourreye O

1356 - Laccourreye O

Laccourreye O, Lawson G, Muscatello L, Biacabe B, Laccourreye L, Brasnu D. Carbon dioxide laser debulking for obstructing endolaryngeal carcinoma: a 10-year experience. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999 May;108(5):490-4. 655 - Lim RY

1357 - Lim RY

Lim RY. Laser tumor debulking. W V Med J 1989 Dec;85(12):530-2. 656 - Hiraga K

1358 - Hiraga K

Hiraga K, Mizuguchi T, Takeda F. The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan. Postgrad Med J 1991;67 Suppl 2:S14-S25. 657 - Ventafridda V

1359 - Ventafridda V

Ventafridda V, Ripamonti C, De CF, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. J Palliat Care 1990;6(3):7-11. 658 - Zech DF

1360 - Zech DF

Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995 Oct;63(1):65-76. 659 - Grond S

1361 - Grond S

Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. J Pain Symptom Manage 1999 Sep;18(3):174-9. 660 - Wilder-Smith CH

1362 - Wilder-Smith CH

Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine

reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. Ann Oncol 1994 Feb;5(2):141-6.
661 - Ahmedzai S

1363 - Ahmedzai S

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. J Pain Symptom Manage 1997 May;13(5):254-61. 662 - Thompson AR

1364 - Thompson AR

Thompson AR. Opioids and their proper use as analgesics in the management of head and neck cancer patients. Am J Otolaryngol 2000 Jul;21(4):244-54. 663 - Vecht CJ

1365 - Vecht CJ

Vecht CJ, Hoff AM, Kansen PJ, de Boer MF, Bosch DA. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. Cancer 1992 Jul 1;70(1):178-84. 664 - de Wit R

1366 - de Wit R

de Wit R, van Dam F, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K, et al. Improving the quality of pain treatment by a tailored pain education programme for cancer patients in chronic pain. Eur J Pain 2001;5(3):241-56. 665 - Eisbruch A

1367 - Eisbruch A

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2002;53:23-8. 666 - Eisbruch A

1368 - Eisbruch A

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Dec 1;60(5):1425-39. Literatuur Follow up

1369 - Davidson J

Davidson J, Briant D, Gullane P, et al. The role of surgery following radiotherapy failure for advanced laryngeal cancer: a prospective study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:269-76.

1370 - Bryant GP

Bryant GP, Poulsen MG, Tripcony L, et al. Treatment decisions in T3N0M0 glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:285-93.

1371 - Salvesen HB

Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, et al. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow-up. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1302-7. REFERENTIE NIET GEMELD; WEG? IS GYNAECOLOGIE

1372 - Agboola OO

Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, et al. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. CMAJ 1997;157:879-86. GYN REFERENTIE; WEG?

1373 - Ansink A

Ansink A, Barros Lopes A de, Naik R, et al. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow-up surveillance. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:1156-8. GYN REFERENTIE; WEG?

1374 - Boysen M

Boysen M, Natviq K, Winther FO, et al. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Otolaryngol 1985;14:211-4.

1375 - Wolfensberger M

Wolfensberger M. Aufwand und Nutzen regelmäßiger Nachkontrollen bei Patienten mit Pflasterzellkarzinomen des Larynx, des Mundhöhle und des Pharynx. HNO 1988;38:28-32.

1376 - Visscher AV de

Visscher AV de, Manni JJ. Routine longterm follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:934-9.

1377 - Cooney TR

Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:379-82.

1378 - RitoeSC

RitoeSC, Krabbe PFM, Kaanders JHAM, van den Hoogen FJA, Verbeek ALM, Marres HAM. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. Cancer 2004; 101: 1382-1389

1379 - RitoeSC

RitoeSC, Verbeek ALM, Krabbe PFM, Kaanders JHAM, van den Hoogen FJA, , Marres HAM. Screening for local and regional cancer recurrence in patients curatively treated for laryngeal cancer: definition of a high-risk group and estimation of the lead time. Head Neck 2007;29: 431-8.

1380 - Stalpers LJ

Stalpers LJ, Vierzen PB van, Brouns PB, et al. The role of yearly chest radiography in the early detection of lung cancer following oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 1989;18:99-103.

1381 - Engelen AM

Engelen AM, Stalpers LJ, Manni JJ, et al. Yearly chest radiography in the early detection of lung cancer following laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 1992;249:364-9.

1382 - RitoeSC

RitoeSC, Krabbe PFM, jansen MMG, Festen J, Joosten FBM, Kaanders JHAM, van den Hoogen FJA, Verbeek ALM, Marres HAM. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. Laryngoscope 2002; 112: 2002-2008.

1383 - Buwalda J

Buwalda J, Zuur CL, Lubsen H, Tijssen JG, Koole R, Hordijk GJ. Jaarlijkse thoraxfoto bij patienten na behandeling wegens een larynx- of een mondholtecarcinoom: slechts beperkt rendement ten aanzien van tweede primaire tumoren in de long. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:1517-1522.

1384 - Bailar JC

Bailar JC. Screening for lung cancer □ where are we now? Am Rev Respir Dis 1984;130:541-2.

1385 - Fontana RS

Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. Am Rev Respir Dis 1984;130:561-5.

1386 - Rachmat L

Rachmat L, Vreeburg GC, Vries N de, et al. The value of twice yearly bronchoscopy in the routine work-up and follow-up in patients with laryngeal cancer. Eur J Cancer 1993;29:1096-9.

1387 - Henschke CI

Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354:99-105.

1388 - Unger M. A Pause

Unger M. A Pause, Progress, and Reassessment in Lung Cancer Screening. N Engl J Med 2006;355:1822-1823.

1389 - Jong JMA de

Jong JMA de, Daal WAJ van , Elte JWF, Hordijk GJ, Froelich M. Primary hypothyroidism as a complication after treatment of tumours of the head and neck. Acta Radiol Oncol 1982;21:200-303.

1390 - Grande C

Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992; 25(1):31-6.

1391 - Lo Galbo AM

Lo Galbo AM, de Bree R, Kuik DJ, et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol.* 2007 Mar;127(3):312-7.

1392 - Tell R

Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):303-8..

1393 - Sinard RJ

Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 May;126(5):652-7

1394 - Gal RL

Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Sep;123(3):211-7.

1395 - Garcia-Serra A

Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol* 2005 Jun;28(3):255-8.

1396 - Leon X

Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, de AL, Orus C, et al. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002 Apr;259(4):193-6.

1397 - Mercado G

Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001 Dec 1;92(11):2892-7.

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep

Bijlage bij richtlijn Larynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 01-01-00

SAMENSTELLING WERKGROEP

mw. A.M.S. van Aarnhem, huisarts
prof.dr. R.J. Baatenburg de Jong, kno-arts
mw. E. Baldal, verpleegkundige
dr. J.M.H. van der Beek, kno-arts
dr. M.F. de Boer, kno-arts
mw. E.F.M. Bors, logopedist
F.R. Burlage, radiotherapeut
dr. J.A. Castelijns, radiodiagnost
dr. J.W.W. Coebergh, epidemioloog
mr.dr. D.P. Engberts, ethicus
A. de Graeff, internist-oncoloog
mw. M.S.C. van Heerden-van Putten, secretaresse
dr. F.J.M. Hilgers, kno-arts
mw. E. Hogenkamp, verpleegkundige
prof.dr. G.J. Hordijk, kno-arts, voorzitter
dr. F.B.M. Joosten, radiodiagnost
dr. J.H.A.M. Kaanders, radiotherapeut, vicevoorzitter
dr. P.F.M. Krabbe, medisch besiskundige
dr. Ch.R. Leemans, kno-arts
prof.dr. P.C. Levendag, radiotherapeut
prof.dr. H.F. Mahieu, kno-arts
dr. H.A.M. Marres, kno-arts
dr. C.A. Meeuwis, kno-arts
prof.dr. P.H.M. De Mulder, internist-immunoloog
mw. J. Reinaerts, sociaal verpleegkundige
dr. L.J. Schouten, epidemioloog
prof.dr. P.F. Schouwenburg, kno-arts
prof.dr. P.J. Slootweg, patholoog
dr. L.E. Smeele, kaakchirurg
dr. C.H.J. Terhaard, radiotherapeut
mw.dr. I.M. Verdonck-de Leeuw, stem-spraak patholoog
dr. R. van Weissenbruch, kno-arts

Namens het CBO:

dr. J.J.E. van Everdingen
dr. P.P.J. Touw
mw. C.J.G.M. van der Voorde-Rosenbrand

Namens de Vereniging van Integratie Kankercentra:

mw. J.H.A. Schreuder

2. Verpleegkundig alcoholprotocol

Doel: Het in kaart brengen van mogelijke alcoholproblemen.

Werkwijze: Stel de patiënt de volgende vragen:

1. Gebruikt u alcohol? ja/nee

Zo ja, hoeveel per dag?

2. Bent u al eens eerder opgenomen geweest in een ziekenhuis en heeft u toen problemen t.g.v. alcohol gehad? ja/nee

Zo ja, welke?

3. Heeft u last van slapeloosheid? ja/nee

Zo ja, lost u dat thuis op door alcohol te drinken?

4. Gebruikt u 's morgens wel eens alcohol? ja/nee
5. Heeft u de laatste tijd veel last van thrillende handen? ja/nee
6. Bent u van mening uw drankgebruik te moeten minderen? ja/nee
7. Heeft de KNO-arts u al aangegeven dat er op de afdeling in het ziekenhuis geen alcohol gebruikt mag worden? ja/nee

Korte weergave van de reactie van de patiënt op de hierboven gestelde vragen:

Auteur: J.C. Visser (vpk)
 NKI/AVL; afdeling KNO/Hoofd-Hals Chirurgie
 Datum: 1997

3. Voorbeeld voedingsscreeningslijst om patiënten te selecteren die voedingszorg behoeven **Voedingsscreeningslijst voor verpleegkundigen**

Screeningslijst om oncologische patiënten te selecteren die voedingsinterventie behoeven

Naam:
 Patientnummer:
 Datum:

I. Gewichtsverandering Gebruikelijk lichaamsgewicht:.....kg Huidig lichaamsgewicht:kg $\% \text{ gewichtsverlies: } \frac{\text{gebruikelijk gewicht} - \text{huidig gewicht}}{\text{gebruikelijk gewicht}} \times 100\% = \quad \%$ Er is sprake van: meer dan 5% gewichtsverlies binnen één maand 1òf meer dan 10% gewichtsverlies binnen 6 maanden	ja
II. Factoren die de voedselinname verstoren Zijn één of meer van de volgende punten van toepassing (doorhalen wat nvt is) - verminderde eetlust - verminderde smaak of afkeer van bepaalde voeding - droge en/of pijnlijke mond en/of slijmvorming - slik- en/of passagestoornissen - misselijkheid en/of braken - diarree en/of obstipatie - algemene malaiseklachten zoals vermoeidheid - afhankelijkheid van anderen met eten - anders, namelijk Er is sprake van een verstoorde voedselinname	ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee
III. Factoren die de voedingsbehoefte verhogen Zijn één of meer van de volgende punten van toepassing (doorhalen wat nvt is) - meerdere dagen volumineuze diarree - koorts - decubitus, grote ulcera - grote chirurgische ingreep - forse verliezen via drain/stoma/fistel - anders, namelijk..... Er is sprake van een verhoogde voedingsbehoefte	ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee ja/nee
	ja

IV. Voedingsvoorlichting

- heeft de patiënt vragen op voedingsgebied?
- hebben de naasten/mantelzorg vragen op voedingsgebied?

ja/nee

ja/nee

Er is sprake van vragen op voedingsgebied

ja

Uitslag

1x ja: De patiënt heeft voedingszorg nodig; er is een verhoogd risico op een slechte voedingstoestand en/of er is behoefte aan voedingsvoorlichting. Neem voedingsmaatregelen.
 > 1 x ja: De diëtist moet worden ingeschakeld voor voedingsinterventie.

Tabel als hulpmiddel bij het berekenen van het percentage gewichtsverlies

Gebruikelijk gewicht	5% gewichtsverlies in 1 maand	10% gewichtsverlies in 6 maanden
31-40 kg	>1,5 kg	>3,0 kg
41-50 kg	>2,0 kg	>4,0 kg
51-60 kg	>2,5 kg	>5,0 kg
61-70 kg	>3,0 kg	>6,0 kg
71-80 kg	>3,5 kg	>7,0 kg
81-90 kg	>4,0 kg	>8,0 kg
91-100 kg	>4,5 kg	>9,0 kg
101-110 kg	>5,0 kg	>10,0 kg

4. Modulair spraakevaluatiesysteem

VU Academisch ziekenhuis

Modulair spraakevaluatiesysteem stemgebruik

Instructie: Geef met een rapportcijfer (van 1 tot 10) aan wat u van uw stem vindt.

Vindt u uw stem afwijkend klinken (bv hees of schor)?

Heel erg 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totaal niet

Heeft u door uw stem problemen met het voeren van een gesprek in gezelschap?

Heel erg 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totaal niet

Heeft u door uw stem problemen met telefoneren?

Heel erg 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totaal niet

Heeft u problemen met roepen?

Heel erg 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totaal niet

Kost het u moeite om te spreken?

Heel erg 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totaal niet

5. Samenwerkende verenigingen**In samenwerking met:**

Nederlandse Vereniging voor Keel- Neus- Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Vereniging voor Epidemiologie

Nederlandse Vereniging voor Logopedie

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlands Huisartsen Genootschap
Verpleegkundige Werkgroep Hoofd Hals Oncologie
Vereniging van Integrale Kankercentra

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 1. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht voor diagnostische tests

A1	Vergelijkend onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten of onderzoek waarbij met behulp van besliskundige modellen of multivariate analyses de toegevoegde informatie wordt beoordeeld van de te onderzoeken test ten opzichte van de referentietest.
-----------	---

A2	Vergelijkend onderzoek waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor de referentietest, met een beschrijving van de onderzochte klinische populatie; bovendien moet het een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden van de test en moeten de resultaten van de test en de 'gouden' standaard onafhankelijk zijn beoordeeld.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen.

Tabel 2. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht voor interventiestudies

A1	Meta-analysen die ten minste enkele gerandomiseerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd klinisch vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) en van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van mindere kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: cohortstudies, 'case-control'-studies).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen.

Na bespreking in de werkgroep is op basis van deze literatuuranalyse een advies geformuleerd. Dit advies heeft een bepaald niveau, afhankelijk van de mate van bewijs van de beschikbare literatuur over het deelonderwerp (tabel 3).

Tabel 3. Niveau van advies op basis van literatuuranalyse

1	Indien ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A (bijvoorbeeld: het is aangetoond dat..., men dient....)
2	Indien ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (bijvoorbeeld: het is aannemelijk..., men zou ... moeten...)
3	Indien niet ondersteund door onderzoek van niveau A of B (bijvoorbeeld: er zijn aanwijzingen dat..., men kan....)
4	Op grond van de mening van werkgroepleden (bijvoorbeeld: de werkgroep is van mening dat...)

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.