

Mondholte- en orofarynxcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.4

Datum Goedkeuring: 06-09-2004

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Nederlandse
Werkgroep Hoofd-Halstumoren
(NWHHT)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie.....	1
Etiologie.....	4
Screening	6
Diagnostiek	7
Vroegdiagnostiek.....	7
Beeldvormende diagnostiek.....	8
Multipele primaire tumoren.....	11
PA-Verslaglegging.....	14
Communicatie en voorlichting.....	16
Premaligne afwijkingen.....	18
Besluitvorming	20
Behandeling	22
Behandeling orofarynxcarcinoom.....	22
Invloed N-status op lokale controle.....	22
Therapiekeuze.....	22
Halsklieren.....	26
Behandeling mondholtcarcinoom.....	30
Tong- en mondbodemcarcinomen.....	30
Mandibula.....	31
Gingiva mandibula/trigonum retromorala.....	33
Gingiva maximilla of palatum durum.....	34
Wangslimvlies.....	34
Hals.....	35
Reconstructieve chirurgie.....	37
Postoperatieve radiotherapie.....	40
Tabel 1 Indeling in risicogroepen postoperatieve radiotherapie.....	41
Geen risicofactoren aanwezig.....	41
Irresectabele tumoren.....	44
Follow-up	47
Ondersteunende zorg.....	48
Lokaal recidief diagnostiek	49
Metastasen diagnostiek	52
Beeldvormende diagnostiek halskliermetastasen.....	52
Beeldvormende diagnostiek metastasen op afstand.....	53
Ondersteunende zorg	55
Palliatieve behandeling en symptoombestrijding.....	55
Psychosociale hulpverlening.....	59
Prothetische reconstructie.....	62
Fysiotherapie.....	65
Mondzorg.....	67
Voeding en dieettherapie.....	70
Slikrevalidatie en spraakrevalidatie.....	72
Roken en alcohol.....	75
Implementatie en indicatoren	78
Indicator.....	79
TNM classificatie	80
Oropharynx.....	81
Oral Cavity, Oropharynx.....	81

Inhoudsopgave

Samenvatting	82
Referenties	88
Bijlagen	152
<u>Zweden</u>	156
<u>Incidentie</u>	156
<u>Mortaliteit</u>	156
<u>Sublokalisatie</u>	157
<u>Tsjechië</u>	159
<u>Denemarken</u>	159
<u>Kroatië</u>	159
<u>Spanje, Tarragone, Navarra, Granada</u>	159
<u>Nederland</u>	159
<u>Oostenrijk, Salzburg, Tirol</u>	159
<u>Verenigd Koninkrijk, Schotland</u>	159
<u>Zweden</u>	159
<u>Noorwegen</u>	159
<u>Tabel 2.2 Trend in incidentie van plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx en mortaliteit van orofarynx tumoren in Nederland, 1989-1998 (Nederlandse Kankerregistratie)</u>	159
<u>Incidentie</u>	159
<u>Mortaliteit</u>	159
<u>Leeftijd</u>	160
Notities	162
Disclaimer	163

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Carcinomen van de mondholte en orofarynx worden in Nederland relatief weinig gediagnosticeerd: gemiddeld bij 800 patiënten per jaar. In de afgelopen tien jaar is een jaarlijkse stijging van het aantal patiënten van ongeveer 4% waargenomen. Ondanks voorlichting over vroegtijdige ontdekking, worden carcinomen van mondholte en orofarynx in het merendeel van de gevallen pas in een laat stadium behandeld.

De zorg voor patiënten met deze tumoren is in voortdurende ontwikkeling.

Op initiatief van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) is in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO een richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek, behandeling, nazorg en follow-up van patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom. In deze multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn is tevens rekening gehouden met aspecten van kosteneffectiviteit en zijn indicatoren vastgesteld die het mogelijk maken de mate van implementatie van de richtlijn te meten. De ontwikkeling van de richtlijn is mede gesteund door het programma 'Ontwikkelen en implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van de zorg voor patiënten met carcinomen van de mondholte en orofarynx. De aanbevelingen in de richtlijn berusten in meerdere of mindere mate op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek ('evidence-based') en aansluitende meningsvorming en zijn gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek, behandeling, nazorg en follow-up van patiënten, van alle leeftijden, zowel mannen als vrouwen, met een mondholte- of orofarynxcarcinoom. De richtlijn kan mogelijk tevens bijdragen aan een vroege detectie en daarmee een betere overleving van deze patiënten. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met hoofd-hals tumoren en in het bijzonder patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom zijn betrokken: huisartsen, tandartsen, KNO-artsen, kaakchirurgen, radiotherapeuten, medisch oncologen, radiologen, pathologen, plastisch chirurgen, prothetisten, psychologen, fysiotherapeuten, logopedisten, oncologisch verpleegkundigen, diëtisten, medisch maatschappelijk werkers en mondhygiënist.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire commissie die de richtlijn heeft samengesteld, heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd om tot een beschrijving te komen van de optimale zorg voor de patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom. Hierbij zijn niet alleen de medische aspecten zoals diagnostiek, behandeling en follow-up beschreven, maar is ook in meerdere hoofdstukken vastgelegd wat thans wenselijk is bij de psychosociale begeleiding van patiënten met dit soort tumoren.

Alle uitgangsvragen zijn in een tabel weergegeven (zie [bijlage 1](#)).

Voor achtergrondinformatie over:

Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 2](#))

Werkwijze werkgroep (zie [bijlage 3](#))

Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 4](#))

Kosteneffectiviteit (zie [bijlage 5](#))

Implementatie en indicatorontwikkeling (zie [bijlage 6](#))

Juridische betekenis van richtlijnen (zie [bijlage 7](#))

Herziening (zie [bijlage 8](#))

Betrokken verengingen (zie [bijlage 20](#))

Epidemiologie

Literatuurbespreking:

Inleiding

Aan de hand van gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie en van het Centraal Bureau voor de Statistiek wordt een beeld geschetst van het voorkomen van plaveiselcelcarcinomen in de mondholte en orofarynx in Nederland.

Mondholte-/orofarynxcarcinomen vormen slechts een gering deel van het totale aantal kankergevallen in Nederland (0,9% en 0,5% voor respectievelijk mondholte en orofarynx in 1997).¹ Voor deze groep tumoren geldt, evenals voor longkanker, dat een groot deel waarschijnlijk niet had hoeven optreden.

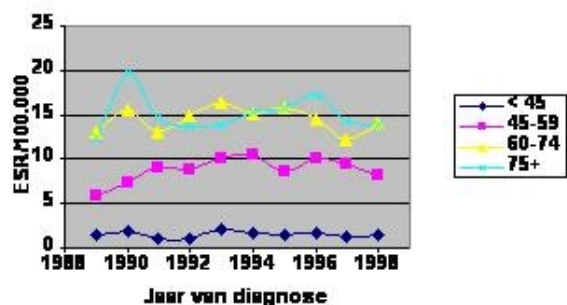
Epidemiologische studies laten steeds weer zien dat het stoppen met roken, drastische vermindering van de alcoholconsumptie en het eten van meer fruit en (mogelijk) groenten, zouden kunnen leiden tot preventie van een groot deel - drie van elke vier - van de carcinomen van de mondholte en orofarynx in West-Europa.

Trends in de incidentie van mondholte-/orofarynxcarcinomen in Nederland correleren met veranderingen in de consumptie van alcohol en het gebruik van tabaksartikelen in de afgelopen decennia. In de periode 1960-1980 is het alcoholgebruik, in liters alcohol per jaar per hoofd van de bevolking, meer dan verviervoudigd; van ongeveer twee liter begin jaren 60 naar rond de negen liter omstreeks 1980. In de periode 1980-2000 stabiliseerde de alcoholconsumptie weliswaar rond de acht liter per hoofd per jaar. Het percentage Nederlanders dat wel eens alcohol gebruikte, bleef onveranderd hoog en steeg zelfs licht in de periode 1989-2000. Het aantal zware drinkers bleef in het afgelopen decennium stabiel; 22% bij mannen en 5% bij vrouwen. Sinds de jaren 60 daalt het percentage rokende mannen; sterk in de periode 1960-1985, geleidelijker sinds 1985, 43% in 1989 versus 36% in 2000. Het percentage rokende vrouwen daarentegen blijft min of meer stabiel sinds de jaren 60; rond de 32%. Het percentage zware rokers daalde zowel bij mannen als bij vrouwen.^{2,3}

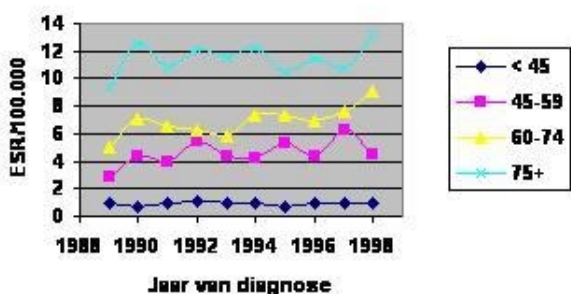
Mondholtecarcinoom

Het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte is in Nederland een vrij zeldzame vorm van kanker. In de periode 1989-1998 werd bij ruim 5.200 patiënten een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte gediagnosticeerd en overleden 2.050 patiënten ten gevolge hiervan. Jaarlijks wordt gemiddeld bij 520 patiënten een mondholtecarcinoom gediagnosticeerd; 310 maal bij mannen en 210 maal bij vrouwen. Dit betekent dat per huisartsenpraktijk gemiddeld eens in de 10 tot 15 jaar deze diagnose zal worden gesteld. De incidentie van het mondholtecarcinoom in Nederland is gemiddeld tot laag vergeleken met andere landen in Europa (zie [bijlage 9](#)). Een hoge incidentie van het mondholtecarcinoom wordt internationaal gemeld voor Noord-Frankrijk, India, enkele gebieden in Centraal- en Oost-Europa en Latijns-Amerika.^{4,5} De leeftijd gestandaardiseerde incidentie van het mondholtecarcinoom in Nederland bedroeg in 1998 4,1 per 100.000 voor mannen en 2,7 per 100.000 voor vrouwen (leeftijd gestandaardiseerd naar Europese standaardbevolking (ESR)).

In de periode 1989-1998 nam het aantal patiënten met een mondholtecarcinoom jaarlijks toe met gemiddeld 3,5% (zie [bijlage 10](#)). Deze toename wordt grotendeels veroorzaakt door veranderingen in de bevolkingsopbouw van Nederland. De incidentie van het mondholtecarcinoom bij mannen bleef vrij stabiel; de incidentie van mondholtecarcinomen bij vrouwen laat echter een geleidelijke stijging zien. Deze stijging doet zich vooral ten gevolge van een toename van vrouwelijke patiënten in de leeftijdsgroepen 45-59 en 60-74 jaar. De incidentie in zowel de jongere als de oudere leeftijdsgroepen veranderde niet in de tijd. De man-vrouw incidentieratio daalde dan ook van ongeveer 2 in het begin van de jaren 90 naar 1,5 in 1998.



Figuur 1 Incidentie van mondholtecarcinomen naar leeftijd bij mannen Nederland 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)



Figuur 2 Incidentie van mondholtecarcinomen naar leeftijd bij vrouwen Nederland 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Ongeveer 32% van de mondholtecarcinomen is gelokaliseerd in de tong, 30% in de mondbodem, 12% in de gingiva, 9% in het palatum durum en 15% in het wangslimvlies (zie [bijlage 11](#)). Een aanzienlijk deel van het mondholtecarcinoom wordt gediagnosticeerd bij de oudere patiënt; ongeveer 15% van de mannelijke en 30% van de vrouwelijke patiënten is ouder dan 74 jaar bij diagnose. Minder dan 9% van de mondholtecarcinomen wordt gediagnosticeerd voor het 45ste levensjaar (zie [bijlage 12](#)).

Opvallend in de epidemiologie van mondholtecarcinomen in Nederland is de duidelijke gradiënt bij mannen in het voorkomen naar mate van verstedelijking, met een relatief hoge incidentie in de dichtbevolkte stedelijke gebieden en een relatief lage incidentie in de meer rurale gebieden. Deze gradiënt is veel minder duidelijk voor vrouwen.

De trend in stadiumverdeling voor mannen lijkt ongunstig met een toename van ongeveer 1% per jaar gedurende de jaren '90 van het percentage stadium IV bij diagnose (zie [bijlage 13](#)). De trend in stadiumverdeling voor vrouwen is wat gunstiger met een hoger percentage stadium I en stadium II bij diagnose, maar ook bij vrouwen lijkt sprake van een geleidelijke toename van het percentage stadium IV in het afgelopen decennium (zie [bijlage 14](#)).

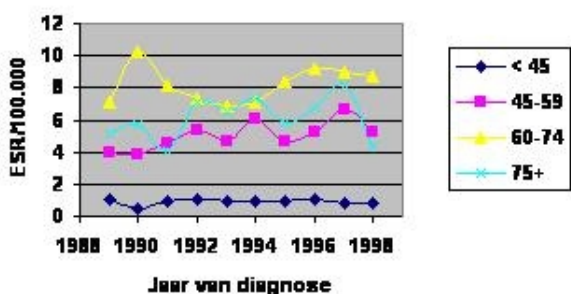
Orofarynxcarcinoom I

Het plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx is in Nederland eveneens vrij zeldzaam. In de periode 1989-1998 werd bij bijna 2.500 patiënten een orofarynxcarcinoom gediagnosticeerd, waarvan 286 in 1998. De incidentie was ongeveer twee maal zo groot bij mannen als bij vrouwen. Een huisarts zal op basis van deze gegevens ongeveer eens in de 20 à 25 jaar geconfronteerd worden met een patiënt met een orofarynxcarcinoom.

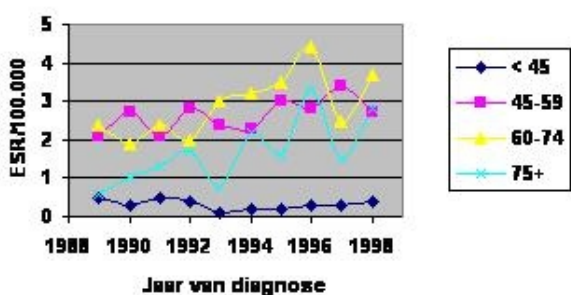
De incidentie van het orofarynxcarcinoom in Nederland is gemiddeld tot laag vergeleken met andere landen in Europa (zie [bijlage 15](#)). Een relatief hoge incidentie van orofarynxcarcinoom wordt internationaal wederom gemeld voor Noord-Frankrijk, enkele gebieden in Centraal en Oost-Europa, India en Zuid-Brazilië.^{4,6} De incidentie van orofarynxcarcinoom in Nederland in 1998 was 2,4 per 100.000 voor mannen en 1,2 per 100.000 voor vrouwen (leeftijd gestandaardiseerd naar Europese standaardbevolking (ESR)).

In de periode 1989-1998 nam het aantal patiënten met een orofarynxcarcinoom jaarlijks met gemiddeld 5% toe (zie [bijlage 16](#)). Naast veranderingen in de bevolkingsopbouw van Nederland, steeg de incidentie van het orofarynxcarcinoom gedurende de periode 1989-1998 zowel bij mannen als bij vrouwen. Bij mannen werd de incidentiestijging voornamelijk gezien in de groep patiënten in de leeftijd van 45-59 jaar (figuur 3). Bij vrouwen werd de sterkste stijging waargenomen in de leeftijdsgroep 60-74 jaar, hoewel ook de incidentie steeg ten gevolge van een relatieve toename van het aantal patiënten in de leeftijdsgroepen 45-59 jaar en 75+ (figuur 4).

Het merendeel van de orofarynxcarcinomen wordt gediagnosticeerd bij patiënten in de leeftijd van 45-75 jaar, respectievelijk 38% en 39% van de mannelijke en 44% en 37% van de vrouwelijke patiënten was bij diagnose tussen de 45-60 en 60-75 jaar oud.



Figuur 3 Incidentie van orofarynxcarcinomen naar leeftijd bij mannen Nederland 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)



Figuur 4 Incidentie van orofarynxcarcinomen naar leeftijd bij vrouwen Nederland 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Evenals voor het mondholtecarcinoom is voor het orofarynxcarcinoom in Nederland sprake van een duidelijke gradiënt naar mate van verstedelijking, voor zowel mannen als vrouwen, met een relatief hoge incidentie in de dichtbevolkte stedelijke gebieden en een naar verhouding lage incidentie in de meer rurale gebieden. De stadiumverdeling voor zowel mannen als vrouwen is zeer ongunstig met een hoog percentage patiënten met een tumor in stadium IV; respectievelijk 60% en 53% bij mannen en vrouwen. Een duidelijke trend in de stadiumverdeling voor orofarynxcarcinomen kon niet worden waargenomen. (zie [bijlage 18](#)) en (zie [bijlage 19](#))

Etiologie

Literatuurbespreking:

Alcohol en tabak

Het gebruik van tabak, zowel roken als kauwen, en (overmatig) gebruik van alcohol zijn belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een carcinoom van de mondholte of orofarynx.^{7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33} Zowel voor het gebruik van tabak als voor het gebruik van alcohol geldt dat het risico toeneemt bij een hogere consumptie. Enkele studies suggereren dat het risico op mondholte-/orofarynxcarcinoom ten gevolge van (overmatig) alcoholgebruik groter is dan ten gevolge van het gebruik van tabak.⁷ Bij alcoholgebruik lijkt het type drank van belang; dranken met een hoog ethanolgehalte worden geassocieerd met een sterker verhoogd risico dan laag alcoholische dranken.^{8 9 10} Vele studies hebben daarbij het bestaan van interactie tussen het gebruik van tabak en alcohol voor het risico op een mondholte-/orofarynxcarcinoom aangetoond. Het effect van aanwezigheid van beide risicofactoren is in ieder geval sterker dan alleen additief, waarschijnlijk is er sprake van een multiplicatief effect.^{8 10 11 12 13 14 15 16} Stoppen met roken resulteert in een substantiële afname van het risico op een mondholte-/orofarynxcarcinoom, gerelateerd aan de tijd vanaf het stoppen van het roken.^{8 14 15 17 18} In tegenstelling tot stoppen met roken lijkt stoppen met het gebruik van alcohol alléén niet te resulteren in een daling van het risico op een mondholte-/orofarynxcarcinoom.¹⁹ Voor 'rokende drinkers' lijkt zowel stoppen met roken als met drinken wel tot een substantiële risicoverlaging te leiden.

Raciale verschillen

Het blijkt dat de verhoogde incidentie voor mondholte-/orofarynxcarcinoom bij Afro-Amerikanen wordt veroorzaakt door verhoogde consumptie van alcohol en tabak in deze groep.^{20 21}

Voeding

In de literatuur wordt vooral de consumptie van vlees (rauw, gekookt of gezouten) in verband gebracht met verhoogd risico op het optreden van mondholte-/orofarynxcarcinoom.^{22 23 24} Een dieet dat groenten en fruit bevat lijkt een beschermend effect te hebben.^{18 23 25 26 27}

Gebit

De gegevens over het effect van gebitsverzorging of mondhygiëne enerzijds en de aanwezigheid van een natuurlijk gebit ofwel prothesen anderzijds, is controversieel. Mogelijk speelt een 'confounding' effect hierbij een rol.^{28 29}

Industriële verontreiniging

De volgende beroepen en risicofactoren worden met een verhoogd risico in verband gebracht: schilders,³¹ de papier- en houtindustrie³² en radioactieve straling.^{33 34}

Virale infecties

Infectie met het Epstein Barr virus is niet geassocieerd met mondholte-/orofarynxcarcinoom. Infectie met humaan papillomavirus (HPV) is dit wel.^{35 36} Een causale relatie tussen infectie en carcinomen is echter moeilijk aantoonbaar, bovendien is de betekenis ervan controversieel.^{37 38 39}

Conclusies:

Van het gebruik van tabak en alcohol, zowel afzonderlijk als in combinatie, lijkt duidelijk dat dit etiologische factoren zijn voor het optreden van mondholte-/orofarynxcarcinoom. Het ontraden van het gebruik hiervan speelt een belangrijke rol in de primaire en secundaire preventie.

Niveau 3: C ^{8 10 11 12 13}

Screening

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bevolkingsonderzoek op mondholte-/orofarynxcarcinoom in het huidige beleid geen plaats heeft.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Bevolkingsonderzoek is gedefinieerd als het onderzoeken van een gezonde populatie op het voorkomen van een maligne of premaligne aandoening waarvoor een curatieve interventie bestaat. Dit wordt ook wel aangeduid als secundaire preventie.

Screenen van de mondholte en de orofarynx is gebaseerd op de aanname dat tijdige herkenning bijdraagt aan een verminderde sterfte.^{40 41 42}

Erythroplakie en leukoplakie van het mondslijmvlies zijn macroscopisch herkenbare premaligne aandoeningen. De prevalentie van deze laesies varieert van 1-2% in de West-Europese landen.^{43 44} Tandartsen blijken de patiënten in hun praktijk te onderzoeken en veelal adequaat te verwijzen bij het aantreffen van relevante afwijkingen.⁴⁵ Voor premaligne laesies herkend door tandartsen was de sensitiviteit 0,71 en de specificiteit 0,99.⁴⁶ Een probleem hierbij is dat personen die langdurig sigaretten roken minder vaak een tandarts bezoeken.⁴⁷ Een studie in de V.S. heeft aangetoond dat zelfonderzoek na adequate instructie kan leiden tot vroege herkenning van premaligne afwijkingen.⁴⁸ Het is echter de vraag of vroege behandeling van deze premaligne laesies de incidentie van carcinomen beïnvloedt.^{45 49}

In een screeningsprogramma, uitgevoerd in Cuba, werd 16% van de totale incidentie mondholtecarcinomen tussen 1984-1990 gevonden, waarbij de frequentie van stadium I toenam van 24% in 1983 tot 49% in 1990. Het doel van dit programma was een jaarlijkse screening van alle personen van 15 jaar en ouder; de jaarlijkse "compliance" bleek echter maar 12-26%. In dezelfde periode was geen verandering in incidentie of sterfte waarneembaar.⁵⁰ In India, waar mondholte-/orofarynxcarcinoom frequent voorkomt, wordt thans een gerandomiseerde studie verricht naar de effectiviteit van screenen door middel van eenmalige visuele inspectie van de mondholte. De eerste screeningsronde vond plaats van 1995-1998. Meer dan 110.000 personen werden gerandomiseerd; in de gescreende groep werd 72,2% van de nieuwe patiënten met mondholtecarcinoom gediagnosticeerd in stadia I-II, in tegenstelling tot 12,5% in de controlegroep. De ziektespecifieke sterfte was 14,9% in de interventiegroep en 56,3% in de controlegroep. De auteurs stellen dat de doelen van migratie naar lagere stadia en afname van sterfte lijken te worden gehaald.⁵¹

Conclusies:

Bevolkingsonderzoek op mondholte-/orofarynxcarcinoom verkeert nog in de eerste fase van ontwikkeling. Tot gerandomiseerde studies die in West-Europese landen zijn verricht, heeft screenen geen plaats in het beleid.

Niveau 4 D

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.

Vroegdiagnostiek

Aanbevelingen:

- In het kader van gezondheidsvoorlichting in de eerste lijn dient alle tabaksgebruik en overmatig alcoholgebruik te worden ontraden;
- Bij een patiënt die zich presenteert met klachten en verschijnselen als pijn, een ulcus, rode of witte slijmvliesafwijkingen of een zwelling in de hals dient de mogelijkheid van een maligne tumor in mondholte/orofarynx te worden overwogen. Bij deze overweging dienen anamnestiche gegevens over het gebruik van alcohol en tabak te worden betrokken;
- Indien de bevindingen bij onderzoek dit rechtvaardigen of indien de signalen meer dan drie weken bestaan, dient verwijzing te worden overwogen.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Gaan wij uit van het gegeven dat er contact is geweest tussen een patiënt en een arts uit de eerste lijn (huisarts, tandarts, verpleeghuisarts), dan is er sprake van een klacht of een toevallsbevinding bij onderzoek. Klachten en/of bevindingen bij onderzoek zijn veelal als volgt te rangschikken:^{52 53 54}

1. pijn of een ander gevoel in mond of keel;
2. uitstralende pijn (bijvoorbeeld naar het oor);
3. slijm of bloed in de keel;
4. slikklachten;
5. klachten van het gebit of de prothese(n);
6. een ulcus;
7. witte en rode afwijkingen (leukoplakie en erythroplakie);
8. zwelling in de hals.

Alarmsignalen zijn 2, 6, 7, en 8; bij 2 als men geen andere oorzaak vindt.^{54 55} Een zwelling in de hals is geen alarmsymptoom per se maar vereist altijd nadere analyse.^{54 55} Doorverwijzen wordt dringender naarmate de patiënt aangeeft de klacht reeds drie weken te hebben of wanneer de afwijking persisteert. Een onbegrepen ulcus dient men in elk geval te verwijzen. Erythroplakie komt minder frequent voor dan leukoplakie, maar beide moeten worden verwezen. Over het mogelijk premaligne karakter van orale lichen ruber planus is nog steeds veel discussie; de atrofische vorm ervan lijkt evenwel een verhoogd risico op te leveren; bij twijfel moeten ook deze patiënten worden verwezen⁵³ (zie hoofdstuk [Premaligne afwijkingen](#)).

Etiologische factoren

De eerstelijns disciplines dienen op de hoogte te zijn van de risicofactoren voor carcinomen in dit gebied: gebruik van tabak en alcohol (zie [Etiologie](#)).

Patiënten die in het verleden reeds een maligne tumor in de tractus aerodigestivus hebben gehad, hebben een hoge kans op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor (zie ook [Synchrone tumoren](#)).

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat klachten, zoals pijn, uitstralende pijn, slijm of bloed in de keel, slikklachten, klachten van het gebit of de prothese(n), een ulcus, witte en rode afwijkingen en zwelling in de hals kunnen passen bij een maligne tumor in mondholte/orofarynx. Deze verschijnselen rechtvaardigen verder onderzoek.

Niveau 4: D ^{52 53 54 55}

Overwegingen:

De eerstelijnsarts is op de hoogte van de gezondheidsrisico's van het gebruik van alcohol en tabak in het algemeen en kan beschikken over voldoende documentatiemateriaal over dit onderwerp en over hulpmiddelen bij ontwennen ervan.

Het onderzoek van mondholte en orofarynx is in de eerste lijn eenvoudig uit te voeren met een geschikte lichtbron, een spatel of een mondspiegel en een gaas.

Beeldvormende diagnostiek

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de techniek, uitvoering en verslaglegging van beeldvormend onderzoek bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom aan strikte minimumeisen moet voldoen .

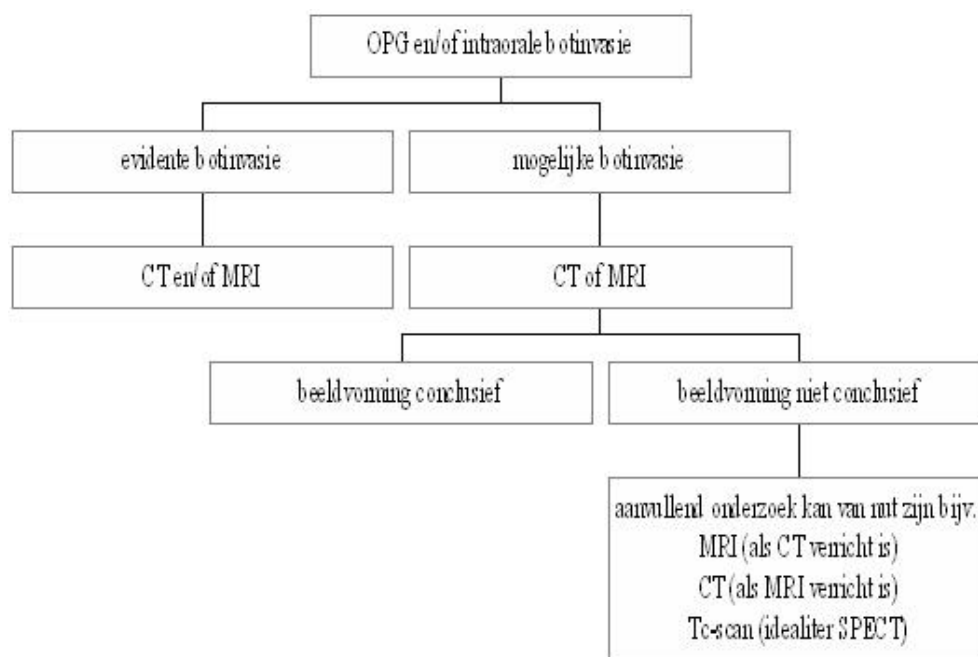
Beeldvorming met MRI of CT wordt door de werkgroep aanbevolen voor alle mondholte-/orofarynxcarcinomen. Uitzondering vormen oppervlakkige tumoren, tenzij er twijfel bestaat over diepte-infiltratie.

Zie Stroomdiagram:

- In het geval van klinisch evidente botinvasie is de gebruikelijke beeldvorming, combinatie van OPG met CT of MRI voldoende;
- Indien botinvasie klinisch niet evident maar wel mogelijk is, wordt eerst het gebruikelijke beeldvormend onderzoek verricht. Bij twijfel aan het OPG kunnen speciale tandopnames, zoals opbeefoto's, aanvullende informatie geven;

Indien het gebruikelijke beeldvormend onderzoek niet conclusief is, kan aanvullend onderzoek nuttig zijn, bijvoorbeeld een Tc-scan, bij voorkeur SPECT, of MRI als alleen CT is verricht en CT als alleen MRI is verricht.

Stroomdiagram beeldvorming botinvasie mandibula



Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Het gebruik van beeldvorming, zoals magnetische resonantie (MRI) of computer tomografie (CT) bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom geeft een verbeterde T-stadiëring vergeleken met klinisch onderzoek alleen.⁵⁶ Oppervlakkige laesies van het slijmvlies kunnen bij beeldvorming worden gemist.^{57 58} Bij grotere tumoren kan diepe uitbreiding (gedeeltelijk) klinisch occult zijn. Dit onderstreept het complementaire karakter van klinisch onderzoek en beeldvorming. Het beste resultaat wordt verkregen wanneer de resultaten van kliniek en beeldvorming worden gecombineerd.⁵⁶ Dit kan bijvoorbeeld gebeuren tijdens een

vergadering van de multidisciplinaire hoofd-halswerkgroep.

Techniek, uitvoering en verslaglegging

De kwaliteit van CT-beelden (in het bijzonder door multidetector spiraal-CT) en MRI-beelden (in het bijzonder door 'fast-scanning'-technieken) is de laatste jaren verder verbeterd. Een diagnostisch CT- of MRI-onderzoek dient aan een aantal voorwaarden wat betreft techniek, uitvoering en verslaglegging te voldoen.

Techniek en uitvoering:

De patiënt moet worden geïnstrueerd rustig door te ademen en niet te kuchen en/of te slikken.

Ook dienen eisen te worden gesteld aan diverse technische parameters zoals:

Bij CT-onderzoek (bij voorkeur spiraal-CT):

- Snederichting en angulatie;
- Axiaal: parallel aan de inferior orbito-meatale lijn en parallel aan de lange as van de mandibula (bij veel metaalartefacten angulatie veranderen op overgang boven/onderkaak);
- Coronaal: loodrecht op het harde verhemelte;
- Scantraject: van schedelbasis tot en met de clavicula;
- Coupedikte: maximaal 4 mm (bij voorkeur 3 mm);
- Field-of-view: zo klein mogelijk (maximaal 20 cm);
- CT-onderzoek moet worden verricht na toediening van intraveneus (i.v.) contrast (bolus + 'drip'-infuus-techniek) om een optimale tumorafgrenzing mogelijk te maken;
- Onderzoeken zonder i.v. contrast, met een coupedikte van meer dan 5 mm of waarbij de uitbreiding onvolledig is afgebeeld, zijn onaanvaardbaar. Onderzoeken met (slik)artefacten waarbij geen pogingen zijn gedaan om die te vermijden, zijn ook onacceptabel.

Bij MRI-onderzoek (veldsterkte bij voorkeur 1,0 of 1,5 Tesla):

Spoelkeuze: voor MRI-onderzoek van de mondholte en de orofarynx moet een 'hoofd'- of 'hoofd-hals'-spoel worden gebruikt.

Te gebruiken sequenties zijn spinecho-sequenties zowel met T1- als met T2-weging in minimaal twee vlakken (axiaal en coronaal), eventueel aangevuld met sagitale opnames.

Toediening van i.v. gadolinium is noodzakelijk om een optimale tumorafgrenzing mogelijk te maken.

Onderzoeken met bewegingsartefacten of onderzoeken waarbij één van bovengenoemde sequenties ontbreekt, zijn ongeschikt.

Het aantal parameters dat gevarieerd kan worden, zowel bij (spiraal-) CT- als bij MRI-onderzoek, is groot.

Voor de planning van een optimaal onderzoek is het van belang dat degene die het onderzoek begeleidt minimaal beschikt over de actuele klinische gegevens en relevante medische voorgeschiedenis. Deze gegevens dienen op de aanvraag te zijn beschreven.

Verslaglegging:

Het radiologisch verslag vermeldt de volgende algemene gegevens:

- naam aanvrager
- data patiënt
- (soort) onderzoek
- inleiding
- o relevante medische gegevens
- o klinische vraagstelling
- o vermelding van geraadpleegde 'oude verrichtingen'
- beschrijving
- o uitvoering
- o bevindingen
- conclusie
- o zo nodig een 'differentiaal diagnose'
- o beantwoording van de vraagstelling
- zo nodig aanbeveling
- naam radioloog

Het radiologisch verslag van de primaire tumor bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom bevat de volgende specifieke gegevens:

- tumorafmetingen in drie dimensies (links-rechts, voor-achterwaarts, cranio-caudaal) in cm;
- uitbreiding in drie dimensies (links-rechts, voor-achterwaarts, cranio-caudaal) in relatie met de omringende normale anatomie;

- status van de mandibula (of andere ossale structuren in de nabijheid van de primaire tumor);
- (radiologische) T-stadiëring.

Beeldvorming van de primaire tumor: MRI of CT?

De literatuur van de jaren '90 laat zien dat de nauwkeurigheid van MRI en CT voor de T-stadiëring van het mondholte-/orofarynxcarcinoom, mits geen metaalartefacten, vergelijkbaar is.^{56 57 58 59 60 61 62} In de recente literatuur zijn hierover geen nieuwe gegevens voorhanden. Uit een enquête (mei 2003) blijkt dat in Nederland MRI in de meerderheid van de academische centra de voorkeur heeft vanwege het superieure weke delen contrast. De bijdrage van MRI en CT bij de T-stadiëring is groter dan van klinisch onderzoek alleen.^{56 60} Oppervlakkige laesies van het slijmvlies kunnen zowel bij CT als bij MRI worden gemist.^{58 62} Artefacten door tandvullingen treden frequent op bij beeldvorming met CT.^{52 63} MRI is minder gevoelig voor deze metaalartefacten.

Botinvasie (mandibula)

Bij de behandeling van hoofd-halstumoren is botinvasie een belangrijk aspect. De mandibula is bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom het frequentst aangedaan. Het preoperatief/peroperatief vaststellen van de status van de mandibula heeft directe invloed op de uit te voeren resectie (segmentale of marginale mandibularesectie). Naast klinische evaluatie bestaan diverse beeldvormende technieken waarmee tumorinvasie van de mandibula kan worden vastgesteld, zoals orthopantomogram (OPG), scintigrafie (technetium scan, Tc-99m-botscaan), CT en MRI. Meerdere onderzoeken wijzen op het belang van nauwkeurige correlatie van de locatie van de primaire tumor met de beeldvorming.^{64 65} In de recente literatuur bestaat de neiging om de diagnostische betrouwbaarheid te vergroten door het combineren van verschillende onderzoeksmethoden.⁶⁶

Conventionele radiologie

Het orthopantomogram (OPG) wordt aanbevolen, omdat het een snelle en goedkope beeldvormende techniek is om grove invasie in de onderkaak te detecteren. Het OPG geeft de onderkaak weer op een manier die gemakkelijk is te extrapoleren naar de klinische situatie. Percentages van 0-14% fout-positieve uitslagen^{67 68} en 2-30% fout-negatieve uitslagen^{68 69 70} zijn gerapporteerd. Fout-negatieve resultaten treden op bij minimale invasie met te weinig verlies van minerale substanties voor radiologische detectie. De beoordeling in het anterieure deel van de onderkaak wordt bemoeilijkt door superpositie van de cervicale wervelkolom.

Speciale tandopnames, zoals opbeefoto's, kunnen incidenteel aanvullende informatie geven.

Technetium scans (Tc-scans)

Met radionuclide botscaanning (met Tc-99m-gelabeld difosfaat) kan minimale botinvasie worden gedetecteerd. Verhoogde bot 'turnover' wordt eerder duidelijk op een botscaan dan mineraalverlies zichtbaar wordt op conventionele röntgenfoto's. Net als voor het overige skelet heeft scintigrafie voor mandibula-invasie een hogere sensitiviteit en een lagere specificiteit.^{64 71} Fout-positieve uitslagen ontstaan doordat de planaire Tc-scan niet voldoende betrouwbaar kan differentiëren tussen tumorinvasie en andere condities, zoals periapicale of parodontale infecties, osteomyelitis, osteoradionecrose, trauma/biopsie en dergelijke. In de literatuur varieert het percentage vals-positieve resultaten tussen 0-36%.^{67 72}

Met de SPECT-scan (Single Photon Emission Computed Tomography) kunnen 3D-beelden van de mandibula worden verkregen. De 3D-beeldvorming en de betere beeldkwaliteit door de hogere resolutie, maken betere beoordeling mogelijk van de onderkaak en zouden het aantal fout-positieve resultaten van de planaire Tc-scan kunnen verminderen.⁷¹

De negatief voorspellende waarde van de (planaire) Tc-scan is hoog: als de scan negatief is kan botinvasie (vrijwel) worden uitgesloten. Een groot aantal fout-positieve bevindingen op de botscaan, bijvoorbeeld door periapicale of parodontale infecties, kan worden verminderd als de Tc-scan wordt gecombineerd met klinische en anamnestiche gegevens, met het OPG en een nauwkeurige aanduiding van de locatie van de primaire tumor.⁶⁵

CT

Over detectie van tumorinvasie in de onderkaak met CT-scans wordt uiteenlopend gerapporteerd: 2-13% fout-positieve resultaten^{73 74} en 0-28% fout-negatieve resultaten.^{73 75} Botinvasie kan ten onrechte worden gesuggereerd door de complex gebogen architectuur van de onderkaak (met name de irregulaire vorm van de orale cortex), irregulaire extractie-alveolen, periapicale infecties en variabele botresorptie na verlies van gebitselementen. Daarnaast kan interpretatie van de CT-scan worden bemoeilijkt door artefacten veroorzaakt door metalen gebitsrestauraties.⁷⁴

MRI

De eerste onderzoeken met MRI voor de beoordeling van tumorinvasie in de onderkaak zijn veelbelovend, maar het aantal publicaties is gering en de resultaten zijn controversieel.^{76 77} In het algemeen zijn metaalartefacten op MRI aanzienlijk minder storend.⁷⁸

Andere voordelen van MRI boven CT zijn dat geen ioniserende straling wordt gebruikt en dat beeldvorming in verschillende richtingen mogelijk is zonder dat de patiënt moet worden gerepositioneerd.

Het weke delen contrast van MRI is superieur aan CT. Daarom lijkt MRI de voorkeur te verdienen voor het beoordelen van perineurale groei en van tumorinvasie in de medulla. Een van de nadelen van MRI is dat de beeldkwaliteit negatief wordt beïnvloed door bewegingsartefacten. Fout-positieve resultaten ontstaan doordat afwijkend signaal van het beenmerg op MRI niet alleen het gevolg kan zijn van botinvasie door een tumor, maar ook van lokale ontsteking, oedeem of sclerose als reactie op de nabijheid van de primaire tumor.^{57 76}

Conclusies:

Klinisch onderzoek en beeldvorming van het mondholte-/orofarynxcarcinoom hebben een complementair karakter.

Niveau 2: A2 ⁵⁶; B ^{57 58}

De werkgroep is van mening dat de techniek, uitvoering en verslaglegging van beeldvormend onderzoek bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom aan strikte minimumeisen moet voldoen.

Niveau 4: D

De werkgroep is van mening dat MRI, vanwege het betere weke delen contrast, het onderzoek van eerste keuze is bij beeldvorming van mondholte-/orofarynxcarcinoom. Wanneer MRI niet beschikbaar is of wanneer MRI niet binnen de gewenste tijd kan plaatsvinden, kan CT worden verricht.

CT wordt aanbevolen bij patiënten met een onrustige ademhaling of indien er een contra-indicatie voor MRI bestaat, zoals onder andere vaatclips, pacemaker, binnenoorprothese, of indien MRI onmogelijk is door claustrofobie.

Niveau 4: D

De literatuur meldt tegenstrijdige resultaten van individuele technieken om mandibula-invasie aan te tonen. Evenmin bestaat consensus over welke combinatie van onderzoeken de beste resultaten geeft.

Meerdere onderzoeken wijzen op het belang van nauwkeurige correlatie van de locatie van de primaire tumor met de beeldvorming.

In tegenstelling tot een negatieve CT sluit een negatieve Tc-scan of MRI-scan van de mandibula tumorinvasie met een grote mate van waarschijnlijkheid uit. De hoogste waarden voor sensitiviteit en specificiteit worden behaald als Tc-scan wordt gecombineerd met OPG.

Niveau 1: A2 ^{64 65}; B ^{76 77 78 71}

Overwegingen:

Bij het onderzoek van een patiënt met mondholte-/orofarynxcarcinoom wordt (vrijwel) altijd een CT of MRI en een OPG gemaakt. In de praktijk zullen deze technieken ook in eerste instantie gebruikt worden om de mandibula te evalueren.

Multipele primaire tumoren

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat in het kader van het optreden van multipele primaire tumoren een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek essentieel zijn, waarbij ook aandacht aan eerdere maligniteiten moet worden gegeven.

Screening op SynMPT dient te bestaan uit onderzoek van mondholte, oro- en hypofarynx, larynx en oesophagus. Voor onderzoek van de slokdarm bestaat een voorkeur voor oesophagoscopie boven een slikfoto.

Als in het kader van onderzoek naar metastasen op afstand al een CT-thorax wordt verricht, wordt dit onderzoek tevens gebruikt om multipele primaire tumoren in de long op te sporen. In de overige gevallen kan met een thoraxfoto worden volstaan.

Endoscopie in narcose wordt bij voorkeur ná de beeldvormende diagnostiek verricht.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

De volgende criteria voor multipele primaire tumoren (MPT) worden in dit hoofdstuk gehanteerd:⁹⁹

- elke tumor heeft maligne kenmerken bij histologisch onderzoek;
- tumoren zijn gescheiden door normaal, niet-maligne slijmvlies;
- uitgesloten moet worden dat de tweede tumor een metastase van de eerste betreft.

Op grond van nieuwe moleculair-biologische en genetische onderzoeksmethoden moeten de huidige criteria in de toekomst worden herzien.

Definities

- *Synchrone* tumoren (SynMPT): diagnose gelijktijdig tot 6 maanden van elkaar. Sommigen onderscheiden een subcategorie:
 - *Simultane* tumoren (SimMPT): diagnose gelijktijdig.
- *Metachrone* tumoren (MetMPT): diagnose verschilt meer dan 6 maanden.

Oorzaken voor een verhoogd risico op het ontstaan van MPT zijn: ¹⁰⁰

- gemeenschappelijke etiologische factoren;
- inductie door behandeling.

Daarnaast neemt de prevalentie toe door intensievere controle en gemakkelijkere toegang tot zorg.

Wetenschappelijke onderbouwing

Prevalentie multipele primaire tumoren in het hoofd-halsgebied

De klinische betekenis MPT neemt met de verbeterde locoregionale controle en betere detectiemethoden toe. Juist patiënten met vroege stadia zouden een grotere kans op multipele primaire tumoren hebben vanwege de betere overleving, waardoor patiënten langer \square at risk \square zijn. ¹⁰¹

De prevalentie van tweede tumoren is hoger voor mensen van het platteland en rokers en lager in geval van hoge opname van beta-caroteen. ¹⁰²

Betrouwbare gegevens over MPT bij mondholte-/orofarynxcarcinomen zijn afkomstig van een uitgebreide meta-analyse uit 1992, ¹⁰³ waarvan tabel 1 de prevalentie van multipele primaire tumoren en de relatieve verdeling over de verschillende voorkeurslokalisaties toont.

Tabel 1: Prevalentie van multipele primaire tumoren (MPT) en de relatieve verdeling over de verschillende voorkeurslokalisaties

	MPT	Hoofd-halsgebied	Long	Slokdarm	Elders
Mondholte	14,1%	48%	16%	12%	24%
Orofarynx	12,4%	52%	15%	13%	20%

Bij mondholtecarcinomen is de mondholte zelf vaak de lokalisatie van voorkeur voor een tweede tumor. Vrijwel alle auteurs vinden een jaarlijks risico van 2,7-4% op het ontwikkelen van een nieuwe tumor. ¹⁰⁴ Na drie jaar is het ontwikkelen van een nieuwe tumor de belangrijkste doodsoorzaak. ¹⁰⁴ De prognose van patiënten met een tweede tumor is gehalveerd ten opzichte van patiënten met een enkele tumor. ^{101 102 103 104 105 106 107}

Het nut van screenen voor de prognose is niet aangetoond met een prospectieve \square trial \square .

Eerdere maligne tumoren elders in het lichaam, vóór het optreden van hoofd-halscarcinomen, hebben mogelijk invloed op de prognose van patiënten met hoofd-halscarcinomen. Van de patiënten die een mondholte- of orofarynxcarcinoom ontwikkelden, had 14% eerder een tumor elders in het lichaam gehad. De prognose van deze groep was slechter dan van de groep die niet eerder een maligniteit heeft gehad. ¹⁰⁸

Screenen met panendoscopie

Om de waarde van panendoscopie bij detectie van tweede tumoren te bepalen, is uitsluitend de incidentie van SimMPT van belang. De incidentie van SimMPT is 8-9%.

In de genoemde meta-analyse ¹⁰³ was de incidentie van SynMPT bij prospectieve studies met consequent gebruik van panendoscopie 9%, 2,5 maal hoger dan het gemiddelde van de overige studies. In een studie naar de waarde van panendoscopie waarbij een prospectieve studie werd vergeleken met historische controles zag men dat de incidentie van SimMPT steeg van 3,4% naar 8,8%. ¹⁰⁶

Een nadere analyse van multipele primaire tumoren werd in een andere, nog niet gepubliceerde, studie verricht. ¹⁰⁹ In deze studie wordt een onderscheid gemaakt tussen synchrone en simultane tumoren, waarbij simultaan werd gedefinieerd als \square tot binnen een week na datum index-tumor \square . Voor de lip, mondholte en orofarynx staan de gegevens over multipele primaire tumoren vermeld in tabel 2.

Tabel 2: Aantal SynMPT (excl. SimMPT) en aantal SimMPT voor indextumoren van de lip, mondholte en orofarynx (SynMPT: tumoren + 6 maanden; SimMPT: tumoren + 1 week)

	SynMPT (ex Sim)	SimMPT
Lip	8/138=6%	5/138=4%
Mondholte	16/286=7%	9/286=3%
Orofarynx	9/152=6%	2/152=1%
Totaal	33/576=6%	16/576=3%

Preventie

Van chemopreventie is het nut voor het voorkómen van MetMPT niet aangetoond.¹¹⁴ In een studie naar voedingsgewoonten werden alleen trends voor een beschermend effect van groente, vitamine C en carotenoïden gevonden. In deze studie vond men een verhoogd risico bij gebruik van veel alcohol, roken, vlees, lever en retinol.¹¹⁵

Conclusies:

Multipere primaire tumoren hebben een klinische betekenis bij patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom; behandelplan en prognose kunnen er door worden beïnvloed.

Niveau 3: C [104](#) [103](#) [101](#) [105](#) [106](#) [107](#) [108](#)

De effectiviteit van vroegdiagnostiek van multipere primaire tumoren is nog niet aangetoond. Gelet op de potentiële invloed van simultane multipere primaire tumoren op behandelplan en prognose, lijkt onderzoek naar simultane tumoren nuttig.

Niveau 4: D

Maligniteiten die aan het hoofd-halscarcinoom voorafgaan hebben mogelijk een prognostische betekenis bij patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom. Dit gegeven dient bij de keuze van behandeling te worden overwogen.

Niveau 3: C [108](#)

Panendoscopie is een effectieve onderzoeksmethode voor SimMPT, maar de opbrengst is betrekkelijk laag.

Niveau 3: C [103](#) [106](#) [104](#) [110](#) [111](#) [112](#) [113](#)

In het kader van preventie van MetMPT moet worden geadviseerd het nicotine en alcoholgebruik te staken. Het nut van een strikt dieetadvies en/of chemopreventie is niet aangetoond.

Niveau 4: D [114](#) [115](#)

Overwegingen:

- Ongeveer de helft van de simultane tumoren is asymptomatisch.¹¹¹ [112](#) [113](#) De meeste simultane tumoren in het hoofd-halsgebied geven symptomen, terwijl de meeste tumoren in long en slokdarm asymptomatisch zijn.¹¹⁰

- Het aantal mogelijke complicaties van een panendoscopie is groot: gebitsbeschadiging, weke-delen-letsel, larynxoedeem, larynxspasme, pneumothorax, oesophagusperforatie. De incidentie en ernst vallen in de praktijk mee.¹¹⁶ [117](#) [118](#) In een recente publicatie was de morbiditeit bij 224 achtereenvolgende panendoscopieën minimaal.¹¹⁹ De meeste complicaties leveren geen permanente schade op en zijn mogelijk te voorkomen door een juiste techniek.

- Omdat multipere primaire tumoren zich zelden in de neus, neusbijholten of nasofarynx bevinden, heeft endoscopisch onderzoek van deze regio's geen toegevoegde waarde.

- Studies waarin bronchoscopie, thoraxfoto, CT-thorax en PET-scan worden vergeleken voor de waarde bij het opsporen van een tweede tumor in de long, bestaan niet. De opbrengst van een starre bronchoscopie bij een patiënt met een normale thoraxfoto is laag.¹¹¹ [120](#) De sensitiviteit van de PET-scan lijkt hoog: in een kleine serie van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom werd bij 5% een SimMPT in de long vastgesteld.¹²¹ Mede gezien de beperkte beschikbaarheid van de PET-scan, is de waarde van de CT-thorax groter. Omdat bij uitgebreide regionale metastasering een CT-thorax wordt aanbevolen (zie hoofdstuk Metastasen op afstand), zal een deel van de patiënten met mondholte-/orofarynxcarcinoom reeds een CT-thorax ondergaan.

- Idealiter wordt endoscopie ná beeldvormende diagnostiek verricht, omdat manipulatie en bioteren oedeemvorming en reactieve lymfkliervorming kunnen veroorzaken. Bovendien kunnen bij beeldvorming afwijkingen worden gevonden die histologische verificatie vereisen. Omdat dit laatste meestal gemakkelijker in narcose plaatsvindt, verdient het ook om deze reden aanbeveling de beeldvormende

diagnostiek vóór de endoscopie in narcose te plannen.¹²²

PA-Verslaglegging

Aanbevelingen:

De werkgroep is van oordeel dat P.A.-verslaglegging aan genoemde criteria dient te voldoen.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Doel van de histopathologische bewerking van een biopt of van een resectiepreparaat is het verkrijgen van een histologische diagnose en het verkrijgen van histologische gegevens die mede bepalend kunnen zijn voor het al dan niet instellen van postoperatieve aanvullende behandeling. Hierover bestaan geen gerandomiseerde prospectieve studies. Uit een recent overzicht blijkt evenwel dat sommige kenmerken herhaaldelijk worden geïdentificeerd als prognostisch belangrijk.¹²³ Hoewel de literatuur hierover niet eenduidig is, vormen deze retrospectief geïdentificeerde parameters onderdeel van het standaard P.A.-verslag.

Algemene opmerkingen

De onderstaande minimale histologische dataset voor plaveiselcelcarcinoom is een bewerking van de richtlijnen van de \square Royal College of Pathology \square , in gebruik binnen de British Society of Head and Neck Oncology.

Deze richtlijnen beschrijven de minimale gegevens die vermeld moeten worden in P.A.- rapporten van resectiepreparaten van hoofd-halscarcinoom in de mond, de farynx, de larynx en de neus.

Van sommige aspecten van invasief carcinoom (type, omvang en graad van het primaire carcinoom, patroon van invasie en de minimale afstand van de tumor tot de resectieranden, de lymfklierstatus en de aanwezigheid van extranodale tumorgroei) is aangetoond dat zij gerelateerd zijn aan het ziektebeloop.^{124 125 126 127 128 129 130} Hierbij moet worden aangetekend dat bij de beoordeling van deze variabelen altijd een mate van subjectiviteit een rol zal spelen.

Deze aspecten zijn daarom van belang voor:

- beslissingen over de optimale behandeling voor individuele patiënten, daarbij inbegrepen de uitgebreidheid van de chirurgie en het gebruik van en de keuze voor adjuvante radiotherapie of chemotherapie;
- uniformiteit van gegevens voor opbouw van een dataset binnen kankerregistraties;
- beschikbaarheid van gegevens voor een nauwkeurige en gerechtvaardigde vergelijking van de kwaliteit van zorg geleverd door verschillende klinieken.

Inleiding

Optimale verslaglegging van resectiepreparaten vanuit dit gebied vereist samenwerking tussen behandelend clinicus en patholoog. De chirurg kan door adequate markering van het resectiepreparaat bijdragen aan de kwaliteit van de verslaglegging door de patholoog. Voor de halsklierdissectie betreft dit het opspelden van het preparaat op een kurkplaat met daarop aangegeven de verschillende halsklierniveaus.

Verslaglegging

Door de aanvragend clinicus te vermelden gegevens

- Plaats van de tumor, aard van de resectie, klinisch TNM-stadium,¹³¹ evt. voorafgaande behandeling.
- (indien van toepassing) Type halsklierdissectie: radicaal, gemodificeerd radicaal, selectief.

Door de patholoog te vermelden gegevens met betrekking tot het tumorresectiepreparaat

- Maximale macroscopische tumordiameter in mm. (tenzij microscopisch de tumor groter is dan macroscopisch vermoed; dan wordt de microscopische diameter vermeld).
- Maximale invasiediepte in mm., gemeten vanaf het tumoroppervlak. In geval van uitholling van dit oppervlak door ulceratie wordt het oorspronkelijke oppervlak gereconstrueerd door een verbindingslijn tussen de randen van de ulceratie.
- Histologische diagnose.
- Differentiatiegraad.^{129 132 133} Hoewel het merendeel van de tumoren matig gedifferentieerd is, is het van belang goed en slecht gedifferentieerde tumoren te onderscheiden.
- Invasietype; sprieterige groei versus groei in afgeronde velden.^{128 134 135}

- Afstand van het carcinoom tot de chirurgische rand in millimeters, zowel ten opzichte van mucosale als diepe snijvlakken: > 5 mm is vrij, 1-5 mm is krap en < 1 mm is niet vrij.
- Vaatingroei; onderscheid tussen bloedvaten en lymfvaten is niet nodig.
- Perineurale groei ter plaatse van het infiltratiefront van de tumor. Intratumorale perineurale groei is van twijfelachtige prognostische betekenis, derhalve in geval van perineurale groei lokalisatie ervan aangeven.
- Botingroei; kan zich voordoen in de vorm van niet invasieve usurering van de cortex of als diffuse infiltratie van mergholtes. Dit dient specifiek in de uitslag te worden aangegeven. In geval van botingroei behoort de uitslag tevens een uitspraak te bevatten over het al dan niet vrij zijn van de botsnijvlakken.
- Ernstige dysplasie/carcinoma in situ. Epitheeldysplasie vormt een continuum van licht tot ernstig/carcinoma in situ.¹³³
Ernstige dysplasie/carcinoma in situ is geassocieerd met een hoog risico voor progressie tot carcinoom. Ernstige dysplasie/carcinoma in situ ter plaatse van de mucosale snijvlakken dient te worden vermeld, de randstatus met name vanwege een veronderstelde hogere kans op lokaal recidief in geval van positiviteit.^{136 137}

Optioneel

Moleculaire markers, daarbij inbegrepen proliferatiemarkers, DNA-gehalte, expressie van cytoplasma- en membraaneiwitten zijn onderzocht als mogelijke prognostische factoren. Een onafhankelijke betekenis hiervan is tot op heden niet aangetoond^{127 138 139} en moleculaire markers maken dan ook geen onderdeel uit van het standaardverslag.

Door de patholoog te vermelden gegevens met betrekking tot het halsklierdissectiepreparaat

- Leg voor ieder anatomisch niveau het volgende vast: aantal lymfklieren en aantal lymfklieren met tumor.
- Vermeld omvang van de grootste metastase.
- Vermeld aan- of afwezigheid van extranodale uitbreiding en het anatomisch niveau waar dit aanwezig is. Iedere vorm van doorgroei door de volledige kapseldikte wordt gemeld. Er hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen macroscopische of microscopische extranodale uitbreiding. In geval van twijfel wordt de metastase gerubriceerd als extranodaal. Extranodale uitbreiding is een blijk van tumoragressiviteit en is gerelateerd aan een slechte prognose.^{127 140} Indien extranodale groei macroscopisch het buitenoppervlak van de halsklierdissectie benadert, dient deze rand histologisch te worden onderzocht om het snijvlak ter plekke te beoordelen. De prognostische betekenis van micrometastasen (< 3 mm) is onzeker,¹⁴¹ maar telt niettemin mee in het aantal klieren met tumor. In geval van onderlinge fixatie van lymfklieren door extranodale uitbreiding, noteert men het aantal te herkennen klieren en de totale maximale omvang van het klierpakket.
- Aantal te onderzoeken lymfklieren: volgens de TNM-classificatie zal een selectieve halsklierdissectie gewoonlijk zes en een (gemodificeerd) radicale gewoonlijk tien lymfklieren bevatten. Indien desondanks in een operatiepreparaat een kleiner dan dit aantal (tumor-negatieve) lymfklieren wordt aangetroffen, wordt aanbevolen het als pN0 te classificeren.¹³¹
- Aantal coupes per klier: per klier plakken van 2 mm en per plakje wordt één coupe onderzocht.
- De navolgende terminologie voor de halsklieren is van toepassing:¹⁴²
 - Ia: submentaal;
 - Ib: submandibulair;
 - IIa: hoog jugulair en anterior van de n. accessorius;
 - IIb: hoog jugulair en posterior van de n. accessorius;
 - III: mid jugulair;
 - IV: laag jugulair;
 - Va: achterste halsdriehoek, craniaal van niveau cricoïd;
 - Vb: achterste halsdriehoek, caudaal van niveau cricoïd;
 - VI: klieren uit het voorste compartiment, rond de viscerale structuren van de hals vanaf het hyoïd tot aan het sternum.

Diagnostische codering van primaire tumoren en metastasen

Volgens meest recente UICC/AJC richtlijn.¹³¹

Door de patholoog te vermelden gegevens betreffende biopsieën

De gegevens die kunnen worden verkregen door het nemen van biopsieën worden mede bepaald door de omvang hiervan. Het type carcinoom en de differentiatiegraad zijn de minimale voor behandeling noodzakelijke gegevens. Indien het biopt ook ernstige dysplasie/carcinoma in situ laat zien, moet dit apart worden vermeld, omdat dit de positionering van de resectieranden kan beïnvloeden. In geval van grotere biopten kan ook het invasiepatroon (sprieterig of cohesief) worden bepaald.

Vriescoupes

Doorgaans is in geval van chirurgie reeds de diagnose carcinoom gesteld. Incidenteel wordt tijdens operaties vriescoupe materiaal aangeboden ter diagnose. Meestal zal het mogelijk zijn het type tumor te herkennen, tenzij het om slecht gedifferentieerde tumoren gaat.

De beoordeling van snijvlakken is de meest voorkomende indicatie voor vriescoupeonderzoek. De chirurg moet het weefsel hiervoor zorgvuldig selecteren, daarbij in aanmerking nemend dat het doorgaans niet mogelijk is materiaal met een grotere omvang dan 10 mm voor vriescoupe te verwerken. Selectie van vriescoupe materiaal is de verantwoordelijkheid van de operator. Het markeren van een resectiepreparaat met het verzoek aan de patholoog om ter plaatse van de markeringen materiaal af te nemen voor vriescoupe onderzoek gaat ten koste van de definitieve beoordeling van het resectiepreparaat op vrije randen en leidt derhalve tot een onacceptabele vermindering van de kwaliteit van het pathologisch onderzoek.

Conclusies:

De werkgroep is van oordeel dat P.A.-verslaglegging aan genoemde criteria dient te voldoen.

[Niveau 4](#)

Communicatie en voorlichting

Aanbevelingen:

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat aan de patiënt met kanker in het hoofd-halsgebied en aan diens naasten structureel gestandaardiseerde voorlichting moet worden aangeboden. Dit kan, naast mondelinge informatie, goed gebeuren in de vorm van een logboek.

De informatievoorziening moet worden ingebouwd in het medisch behandelprotocol om te komen tot een integraal zorgmodel. Ook dient te worden gecontroleerd of de patiënt de informatie daadwerkelijk heeft gekregen en ook heeft begrepen.

Schriftelijke informatie wordt gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.

Het verdient de voorkeur bij het ontwikkelen en implementeren van de voorlichting vanaf het begin alle betrokken hulpverleners en patiëntenorganisaties te betrekken en een planmatige werkwijze te volgen.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Patiëntenvoorlichting kan, naast het geven van informatie aan de patiënt, ook betrekking hebben op het beïnvloeden van emoties en houdingen en op veranderen van gedrag.¹⁶⁷ Patiëntenvoorlichting zal zeer nauw moeten aansluiten bij de problemen zoals die door de patiënt worden ervaren en bij zijn/haar verwerkingsstrategieën. Patiëntenvoorlichting en psychosociale ondersteuning zijn zeer nauw met elkaar verweven.¹⁶⁷

Patiënten die worden behandeld vanwege hoofd-halskanker 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.^{168 169 170} 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.¹⁶⁸

De literatuur over informatiebehoeften van patiënten suggereert dat aan veel van die behoeften niet wordt voldaan. Uitgebreide voorlichting over de gang van zaken en de te verwachten bijwerkingen bij radiotherapie zijn belangrijk voor therapietrouw en acceptatie.¹⁷¹ Adequate voorlichting voorafgaand aan de operatie draagt bij tot een duidelijk beeld van wat men van een ingreep kan verwachten en vermindert angstgevoelens.¹⁷² Ook informatief contact met een goed geverifieerde lotgenoot vóór de operatie, in het bijzonder bij grote chirurgische ingrepen, kan de angst doen verminderen.¹⁷³

De opvatting heerst dat vragen, die onbeantwoord blijven, emotionele klachten, zoals angst, onzekerheid en gevoelens van neerslachtigheid, doen toenemen. Dit kan het verwerkingsproces nadelig beïnvloeden.

De behoefte aan informatie is groot, zowel vóór de behandeling, gedurende de behandeling, als in de periode na de behandeling.^{174 175 176 177}

De belangrijkste informatiebron voor patiënten is de specialist.¹⁷⁸ De hoeveelheid informatie die aan een patiënt moet worden gegeven, is altijd een punt van discussie geweest. Meestal wordt door dokters de behoefte aan informatie onderschat.¹⁷⁸ Vaak wordt informatie alleen gegeven aan patiënten die erom vragen. Anderzijds wil niet iedere patiënt alle beschikbare informatie ook werkelijk horen. Zo is gebleken dat goed voorgelichte patiënten met hoofd-halskanker enerzijds een betere aanpassing in relaties met anderen en een beter contact met de familie aangaven, maar anderzijds juist meer vrees, angst en zorgen met betrekking tot hun gezondheid hadden en meer lichamelijke klachten uitten.¹⁷⁹ In een andere studie wordt geconcludeerd dat alle patiënten basisinformatie willen over diagnose en behandeling, maar dat niet iedereen nadere informatie in alle stadia van de ziekte wil.¹⁸⁰ Hulpverleners moeten trachten de problemen van patiënten en de wijze waarop zij met hun problemen omgaan (□coping□) in te schatten om daar zo goed mogelijk op te kunnen aansluiten.¹⁸¹ Hoge eisen dienen dan ook te worden gesteld aan de kwaliteit van de communicatie tussen kankerpatiënten en hun hulpverleners. Een communicatiestijl waarbij de arts niet alleen informeert naar lichamelijke klachten, maar ook naar emotionele aspecten, blijkt te zijn gerelateerd aan hogere patiënt-satisfactie en zelfs aan een betere gezondheid.¹⁸² Slechte communicatie met hulpverleners kan bij patiënten en hun naaste(n) veel extra stress veroorzaken.¹⁸³ 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. Artsen blijken in veel gevallen verhoogde niveaus van psychosociale spanningen niet goed te onderkennen.^{184 185} Veel patiënten (20-50%) vinden dat de arts psychosociale problematiek als gespreksonderwerp zou moeten initiëren, terwijl de meeste artsen het bespreken van psychosociale klachten als verantwoordelijkheid van de patiënt beschouwen.¹⁸⁶ Een gevalideerde vragenlijst zou in de praktijk kunnen worden gebruikt om artsen opmerkzaam te maken op het eventueel aanwezig zijn van psychologische problemen.¹⁸⁷ 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.^{188 189}

Schriftelijke informatie is een noodzakelijke aanvulling op mondelinge voorlichting en is ook van essentieel belang voor de patiënt.¹⁹⁰ Dit gebeurt niet altijd en ook niet op systematische wijze. In een gecontroleerde prospectieve studie bij patiënten met hoofd-halskanker bleken patiënten die met een logboek (gestructureerde schriftelijke voorlichting en communicatie) hadden gewerkt beter geïnformeerd te zijn, meer steun te hebben ontvangen en minder psychosociale problemen te ervaren dan patiënten die geen logboek hadden gekregen. Bovendien was volgens patiënten en hulpverleners de zorg beter afgestemd.¹⁹⁰ Het is aan te bevelen de naasten bij de voorlichting te betrekken, 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.¹⁶⁷ 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.^{167 191}

Conclusies:

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.

Kwalitatief goede informatie, gegeven door de hulpverlener, blijkt ook op langere termijn voor patiënten met hoofd-halskanker mede bepalend te zijn voor de kwaliteit van leven.

Gestructureerde schriftelijke informatie, als aanvulling op mondelinge informatie, blijkt eveneens een gunstige invloed op de kwaliteit van leven te hebben.

Niveau 3: B ¹⁸⁶; C ^{189 190}

Overwegingen:

Ondersteunende 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.¹⁹² 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.¹⁹³ 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.¹⁹⁴ Dit zal beter verlopen als de eindverantwoordelijken vanaf het begin betrokken zijn bij de ontwikkeling van het voorlichtingsmateriaal. Om zicht te krijgen op de huidige en gewenste informatievoorziening aan de patiënt, is het noodzakelijk dat alle betrokken hulpverleners en patiëntenorganisaties vertegenwoordigd zijn in een projectgroep ten bate van het implementeren van bijvoorbeeld een logboek. Hiermee wordt een betere afstemming van de zorg beoogd.

Premaligne afwijkingen

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Leukoplakie

Bij de definitie van leukoplakie wordt uitgegaan van de in 1994 internationaal overeengekomen definitie.¹⁹⁵

In deze definitie wordt onderscheid gemaakt tussen een voorlopige en een definitieve diagnose. Van een voorlopige diagnose spreken we, als de afwijking bij klinisch onderzoek niet duidelijk als een andere witte slijmvliesafwijking kan worden gediagnosticeerd. De definitieve klinische diagnose van leukoplakie wordt gesteld wanneer, na het elimineren van de eventuele etiologische factoren, zoals stoppen met roken, 2-4 weken antimycoticum, 2-4 weken niet dragen van gebitsprothese of het verwijderen van scherpe (prothese-)randen, de afwijking persisteert.^{195 196 197}

Als de afwijking kleiner is dan 1-2 cm kan worden overgegaan tot een excisiebiopsie. Bij uitgebreidere of multipole afwijkingen kan het noodzakelijk zijn meerdere incisiebiopsieën te nemen uit de klinisch meest suspecte gebieden.¹⁹⁸ Suspecte gebieden met aanwezigheid van symptomen, niet homogeen aspect en/of induratie. In het P.A.-verslag dient te worden vermeld of er wel of geen epitheeldysplasie is. Aan de hand hiervan kan de afwijking worden geclassificeerd volgens het LC-classificatie-schema, waarin de mate van dysplasie en de grootte van de afwijking zijn verwerkt.^{199 200 201} De waarde van DNA-ploidy als prognostische factor voor het optreden van maligne ontaarding, staat nog ter discussie.^{213 214} De indicatie voor actieve behandeling wordt bepaald door het histologisch beeld. Bij geringe dysplasie wordt de beslissing voor actieve behandeling beïnvloed door het klinisch aspect en de lokalisatie van de laesie.¹⁹⁹

Indien sprake is van een matige of ernstige dysplasie dient de afwijking actief te worden behandeld. Hierbij kan worden gekozen uit excisie, CO₂-laser verdamping,^{198 202 203} in geselecteerde gevallen eventueel medicamenteus^{204 205 206} of fotodynamische therapie.^{207 208} Het bewijs dat behandeling van leukoplakie het optreden van maligne ontaarding kan voorkomen, is nog niet geleverd.²¹⁵

Langdurige follow-up vindt plaats met vaste intervallen van 6-12 maanden voor zowel behandelde als onbehandelde patiënten.²⁰⁰ In de literatuur zijn geen sluitende onderbouwingen te vinden over de duur van de controle.

Erythroplakie

Erythroplakie is een klinische term die verwijst naar een rode afwijking van de mucosa, niet passend bij een andere definieerbare afwijking. Het is geen specifieke histologische diagnose. Bij histologisch onderzoek wordt vaak dysplasie of carcinoma in situ (CIS) aangetroffen.²⁰⁹ De etiologische factoren van erythroplakie zijn gelijk aan die van plaveiselcelcarcinomen in mondholte en orofarynx, zoals tabak en alcohol. De incidentie van erythroplakie is lager dan van leukoplakie.²⁰⁹ Het risico van maligne ontaarding van erythroplakie is hoog, ongeveer 90%.²¹⁰ De afwijking heeft een rood aspect zonder ulceratie, is redelijk goed begrensd en komt het meest voor in het slijmvlies van de tongrand, mondbodem, trigonum retromolare en palatum molle. Bij palpatie is meestal sprake van een oppervlakkige afwijking zonder induratie. De voorkeursleeftijd is 50-70 jaar zonder geslachtsverschil.

De therapie van voorkeur is excisie of CO₂-laser verdamping.^{202 210} Vanwege de epitheliale veranderingen die kunnen doorlopen in de uitvoergangen van de kleine speekselklieren, dient het basale resectievlak niet te oppervlakkig te liggen. Dysplastische en CIS-afwijkingen kunnen zich in de loop van de tijd, variërend van maanden tot jaren, ontwikkelen tot plaveiselcelcarcinoom.¹⁹⁶ Vanwege het risico van □field cancerization□ is een strikte, langdurige follow-up van belang om nieuwe afwijkingen in een vroeg stadium

op te sporen. [210](#) [211](#)

Lichen Ruber Planus

Hoewel lichen ruber planus mogelijk enig verhoogd risico op maligne ontanding oplevert, bestaan onvoldoende aanwijzingen de afwijking als premaligne te betitelen.

Conclusies:

De diagnose leukoplakie of erythroplakie wordt aan de hand van klinisch en histologisch onderzoek gesteld. Deze afwijkingen hebben een premaligne karakter en kunnen een uiting zijn van \square field cancerization \square .

Indicaties voor behandeling zijn matige of ernstige dysplasie. Bij afwijkingen met een geringe dysplasie bepaalt het klinisch aspect en de lokalisatie de indicatie tot behandeling.

De gangbare behandeling hiervan is excisie biopsie of CO₂-laser verdamping. Strikte follow-up is noodzakelijk.

Niveau 3: C [211](#) [198](#) [212](#)

Overwegingen:

Fotodynamische therapie is een ontwikkeling waarvan lange termijn resultaten nog niet bekend zijn. Over de rol van deze behandeling kan dan ook geen uitspraak worden gedaan.

Besluitvorming

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de patiënt en zijn/haar naasten, na adequate voorlichting, dienen te worden betrokken bij de besluitvorming over de behandeling. In de dialoog tussen hulpverlener en patiënt moeten alle facetten van de mogelijke behandelingsopties, zoals de te verwachten uitkomsten en lasten voor de patiënt, aan de orde komen. Daarnaast is het raadzaam dat de hulpverlener zich op de hoogte stelt van de angsten, visie en prioriteiten van de patiënt.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Het besluitvormingsproces bij de behandeling van hoofd-halstumoren is de laatste jaren steeds vaker het onderwerp van wetenschappelijke publicaties.^{143 144} In het algemeen kan worden gesteld dat patiënten en hun naasten betrokken willen worden bij de besluitvorming over de behandeling, zeker wanneer er meer dan één behandeling mogelijk is. In de dialoog tussen hulpverlener en patiënt moeten de mogelijke behandelingsopties en de te verwachten uitkomsten en lasten voor de patiënt aan de orde komen.

Daarnaast krijgt de behandelaar een indruk van de angsten, visie en prioriteiten van de patiënt die invloed kunnen hebben op de beoordeling van de verschillende behandelingen.¹⁴⁵ Uit een recente literatuurstudie naar de invloed van betrokkenheid van de patiënt bij de besluitvorming komen tegenstrijdige resultaten: enerzijds lijkt invloed op de behandelkeuze bij borstkankerpatiënten een gunstige invloed te hebben op het psychosociaal functioneren, anderzijds zou, bij deze patiëntengroep, te veel verantwoordelijkheid bij de keuze tot een toename van angstgevoelens kunnen leiden.¹⁴⁶ Alleen al op humane gronden is medezeggenschap in het behandelingstraject aangewezen. Hiermee wordt immers de autonomie van de patiënt gerespecteerd. Hulpverleners zouden dan ook hun patiënten moeten aanmoedigen mee te beslissen in het behandelingsplan en het zou zelfs een actief beleid moeten zijn om de bereidwilligheid van patiënten hiervoor te verhogen.¹⁴⁶ Waar gezonde mensen zeggen te willen meebeslissen over de behandeling als ze een levensbedreigende ziekte zouden hebben, blijkt dat patiënten die de aandoening hebben de beslissing nogal eens willen overlaten aan de arts.^{147 148} Men moet daarbij bedenken dat ook het overlaten van de behandelingsbeslissing aan de arts een vorm van autonomie is. Vóór de behandeling blijkt de overlevingsduur het belangrijkste argument voor therapiekeuze, waardoor men geneigd is een agressieve behandeling te accepteren.¹⁴⁹ Onduidelijk is nog of door de behandeling verandering optreedt in het belang dat men hecht aan het lichamelijk (dis)functioneren en de daaraan gekoppelde kwaliteit van leven. Onderzoek is nog gaande naar hoe patiënten de relatie tussen bijwerkingen van de behandeling en overlevingsduur waarderen en of deze waardering in de tijd aan verandering onderhevig is.¹⁴⁹

Omdat de patiënt over voldoende informatie moet kunnen beschikken om het besluitvormingsproces goed te kunnen doorlopen, is goede voorlichting, zowel mondeling als schriftelijk, van groot belang. Het geven van kwalitatief goede voorlichting is dan ook een wettelijke verplichting (WGBO).¹⁵⁰ Epidemiologische modellen kunnen behulpzaam zijn bij het ondersteunen van beslissingen.¹⁵¹ Zo kan met predictiemodellen de voorspelde overleving in beeld worden gebracht aan de hand van parameters als leeftijd, plaats van de tumor, geslacht, TNM-classificatie en eerdere doorgemaakte tumoren.¹⁵² Ook kunnen daarbij de co-morbiditeit (mede veroorzaakt door tabak en alcoholgebruik) en eventuele histologische en moleculair-biologische parameters worden meegewogen.¹⁵³ Daarnaast wordt het klinisch pad, het formuleren van een transparante en uniforme werkwijze betreffende het traject van diagnostiek, therapie en nazorg, genoemd als hulpmiddel om de besluitvorming te standaardiseren.¹⁵⁴

Van medische zijde wordt aan de hand van behandelingsrichtlijnen en patiëntkenmerken in een multidisciplinair overleg een primair behandelingsvoorstel geformuleerd, dat aan de patiënt wordt voorgelegd. Dit voorstel zal doorgaans tot een behandelingskeuze leiden.

Indien meer dan één behandelingsoptie met min of meer hetzelfde succespercentage mogelijk is, moeten eventuele te verwachten bijwerkingen van de verschillende behandelingen met de patiënt worden besproken. Dit is bijvoorbeeld aan de orde bij de keuze tussen orgaansparende bestralingsbehandeling, al dan niet in combinatie met chemotherapie, en chirurgische verwijdering van door tumor aangedane functioneel belangrijke structuren.^{155 156 157 158} In het geval van verschillende behandelingsopties, die ieder tot andere uitkomsten (kunnen) leiden, waarbij de afweging tussen kwantiteit en kwaliteit van leven niet gemakkelijk is, moet in een intensieve en gedetailleerde uitwisseling van informatie worden bepaald welke benadering het dichtst komt bij de verwachtingen van de patiënt. Alleen wanneer de patiënt te kennen geeft de keuze van de behandeling geheel aan de behandelend arts te willen overlaten, kan het proces van patiëntenparticipatie achterwege blijven.¹⁵⁹

Conclusies:

Patiënt en zijn/haar naasten willen worden betrokken bij de besluitvorming over de behandeling. In de dialoog tussen hulpverlener en patiënt moeten de mogelijke behandelingsopties en de te verwachten uitkomsten en lasten voor de patiënt aande orde komen. Ook is het raadzaam dat de behandelaar een indruk krijgt van de angsten, visie en prioriteiten van de patiënt.

Goede voorlichting is van groot belang om de patiënt voldoende informatie te verschaffen om te kunnen participeren in het beslissingstraject. Voldoende informatie is in het bijzonder vereist bij de keuze voor een al dan niet orgaansparende behandeling.

Niveau 4: D [145](#) [150](#) [157](#)

Overwegingen:

Andere momenten in het behandelingstraject waar besliskundige aspecten een belangrijke rol spelen, zijn recidiefbehandeling door middel van reïrradiatie^{160 161} of chirurgie, vanwege de mogelijke discrepantie tussen resultaten, bijwerkingen en kosten.^{162 163} Ook het vóór de tumorbehandeling plannen van gebitssanering en gebitsrestauratie vereist goede voorlichting en nauw overleg tussen behandelaars en patiënt.¹⁶⁴

Ook de keuze voor een palliatieve behandeling of palliatieve maatregelen is een belangrijk beslismoment. Bij het instellen van een palliatieve behandeling moet de kans op respons, de toxiciteit en daarmee samenhangende morbiditeit en de mogelijke winst aan kwaliteit en kwantiteit van leven worden meegewogen. De ervaring leert dat patiënten de overlevingskansen in een dergelijke situatie vaak overschatten.¹⁶⁵ Hoewel dit vaak moeilijk is, moet de behandelaar hierover toch een zo duidelijk mogelijk beeld geven. Dezelfde argumenten spelen ook een rol bij de keuze om een dergelijke behandeling te continueren, dan wel te staken.¹⁶⁶

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.

Behandeling orofarynxcarcinoom

Literatuurbespreking:

Inleiding

Carcinomen van de orofarynx komen het meest frequent voor in de sublokalisaties tonsil en tongbasis. Het aantal patiënten in stadium I (T1N0) en II (T2N0) is betrekkelijk klein, omdat het merendeel van de carcinomen pas in stadium III of IV wordt gediagnosticeerd.²¹⁶ Als gevolg hiervan zijn weinig studies te vinden over stadium I en II orofarynxcarcinomen.

In een groot aantal retrospectieve analyses van niet-gerandomiseerde studies, worden vaak meerdere lokalisaties en stadia samengenomen. Soms zijn verschillende behandelmodaliteiten, die in de loop der jaren zijn toegepast, gecombineerd. Dit soort retrospectieve analyses van verschillende groepen maakt het onmogelijk uitspraken te doen met bewijslast op niveau 1 of 2.

Aan de orde komen:

- de invloed van de N-status op de lokale controle van het orofarynxcarcinoom;
- factoren die een rol spelen bij de therapiekeuze;
- halsklieren;
- het beleid bij het orofarynxcarcinoom.

Invloed N-status op lokale controle

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor hoofd-halstumoren in het algemeen²¹⁷ en tonsiltumoren in het bijzonder²¹⁸ speelt bij primair chirurgisch behandelde patiënten de N-status geen rol met betrekking tot de kans op lokale controle. Voor primaire radiotherapie is in één studie²¹⁹ bij het T2-tonsilcarcinoom de N-status een onafhankelijke factor voor lokale controle (10% lager bij N+), in andere studies echter wordt geen verband gezien,^{220 221 222 223 224 225} of alleen voor N3.²²⁶

Conclusies:

In de beschikbare literatuur wordt voor het orofarynxcarcinoom weinig correlatie gezien tussen de N-status en de lokale controle na radiotherapie of chirurgie.

Niveau 2: B ^{220 221 226 225 219}; C ²¹⁸

Therapiekeuze

Literatuurbespreking:

Factoren die een rol spelen bij therapiekeuze

- tumor controle met radiotherapie en/of chirurgie;
- prognostische factoren;
- kans op complicaties;
- risico op secundaire tumoren;
- kwaliteit van leven.

Tumorcontrole met behulp van radiotherapie en/of chirurgie

Voor het orofarynxcarcinoom bestaan geen gerandomiseerde studies die radiotherapie, met of zonder chemotherapie (*zie Hoofdstuk Irresectabele tumoren*), vergelijken met chirurgie, met of zonder radiotherapie. In sommige retrospectieve studies wordt gevonden dat met chirurgie plus radiotherapie de

ziektevrije overleving beter is dan met radiotherapie alléén. Dit wordt gevonden in de NWHHT-studie van het orofarynxcarcinoom.²²³ In deze studie is echter alleen opgenomen of de patiënt wel of niet is bestraald, zonder details over de bestraling. Bekend is dat in de periode van deze studie patiënten zijn behandeld met □splitcourse□ radiotherapie en met doses van minder dan 66-70 Gy.

In een andere studie werd gevonden dat de overleving voor chirurgie plus radiotherapie significant beter was dan voor radiotherapie alléén.²²⁷ De dosis bleek echter laag te zijn; een deel van de patiënten had zelfs een dosis lager dan 50 Gy gekregen.

In een niet-gerandomiseerde studie gold alleen voor het T4 orofarynxcarcinoom dat chirurgie plus radiotherapie een hogere ziektevrije overleving opleverde dan radiotherapie alléén.²²⁸ Daarentegen werd in een overzicht uit de Noord-Amerikaanse academische instituten, waarin therapieresultaten werden vergeleken, geen verschil gevonden in locoregionale controle en overleving tussen chirurgie +/- radiotherapie en radiotherapie +/- halsklierdissectie.²²⁹

T1- en T2-orofarynxcarcinoom

Uit de schaarse literatuur hierover komt naar voren dat chirurgie en radiotherapie (uitwendige bestraling en/of brachytherapie) een gelijkwaardige locoregionale controle geven bij het T1T2N0-orofarynxcarcinoom. Dit geldt voor het orofarynxcarcinoom in het algemeen,^{218 226 230 231 236 246 248 249 250 251 252 253 254} en het tonsil-,^{218 219 220 224 225 232 233 234 235 243 244 245 250 255 256 257} tongbasis-^{236 237 238 239 240 258 259 260 261 262} en palatum molle carcinoom^{241 242 243 244 245 263} in het bijzonder. Het percentage lokale controle in deze series varieert voor het T1-orofarynxcarcinoom tussen de 75 en 100%. Voor het T2- orofarynxcarcinoom bedraagt dit 65-97%.

Over het T1-orofarynxachterwandcarcinoom bestaat geen literatuur. In een kleine serie van T2 orofarynxachterwandcarcinoom werd lokale controle bereikt bij 8 van de 9 patiënten met □concomitant boost□ radiotherapie.²⁶⁴

T3- en T4-orofarynxcarcinoom

Zowel in de NWHHT-studie²²³ als ook in een aantal andere studies worden bij T3- en T4-tumoren betere resultaten met chirurgie plus radiotherapie gevonden dan met alléén radiotherapie met of zonder chemotherapie.^{218 227 228 252 265} In één studie²¹⁸ werd voor het T3-T4- tonsilcarcinoom bij een follow-up van minimaal 2 jaar, lokale controle in 31% van de bestraalde en in 56% van de geopereerde en postoperatief bestraalde patiënten gevonden.

Overigens staat dit in contrast tot een recente analyse waarbij geen verschil werd gevonden in locoregionale controle en overleving tussen chirurgie en radiotherapie voor patiënten behandeld in Noord-Amerika²²⁹.

Samengevat kan worden gesteld dat in chirurgische series, al dan niet in combinatie met postoperatieve radiotherapie, de lokale controle varieert van

51-96%.^{218 228 231 232 233 234 235 236 237 240 248 249 251 252 265 266 267 272} In radiotherapie series bestaat een grotere variatie in lokale controle, vaak afhankelijk van de gebruikte fractionering en/of prognostische factoren. Series met (uitwendige) radiotherapie voor het T3- en T4-orofarynxcarcinoom laten een variatie zien van 20-80%.^{218 225 226 230 242 244 253 254 271 273 274}

Primaire radiotherapie: adequate fractionering

Gerandomiseerde studies

Gelet op de grote variatie in lokale controle met primaire radiotherapie wordt op basis van de beschikbare literatuur gezocht naar een adequate fractionering.

In een gerandomiseerde EORTC-studie was de lokale controle voor het T2- en T3-, N0-N1-orofarynxcarcinoom, exclusief tongbasis, met 70 x 1,15 Gy, (80,5 Gy) in zeven weken significant hoger dan met een conventioneel schema van 35 x 2 Gy in zeven weken; tevens werd een trend gevonden tot een verbeterde overleving.²⁵³ Bij analyse van de subgroepen blijkt voor de T2-tumoren geen significant verschil te bestaan, maar voor de T3-tumoren wordt met hyperfractionering, in vergelijking met een conventioneel schema, een toename van de lokale controle gezien van 20% naar 50%.

In een andere gerandomiseerde studie met hyperfractionering voor stadium III en IV orofarynxcarcinoom blijkt hyperfractionering en geaccelereerde radiotherapie voor middelgrote tumoren superieur aan conventionele radiotherapie.²⁷⁵

Niet-gerandomiseerde studies

Het belang van de totale dosis voor lokale controle wordt in meerdere studies beschreven.^{219 276} In een gedetailleerde studie naar doseringsschema's voor het tonsilcarcinoom werd een toename van lokale controle gezien van 2% per Gy totaal dosis.²¹⁹

Het belang van een beperkte totale behandelduur wordt in meerdere publicaties gevonden,^{225 232 245 273} met een afname van 1% van de lokale controle per dag toename van de behandelduur.²¹⁹

De totale behandelduur kan worden beperkt door bijvoorbeeld een □concomitant boost□ schema, waarbij

in de laatste weken van de radiotherapie twee fracties in plaats van één per dag worden gegeven, resulterend in hoge lokale controle voor T1- en T2-tonsilcarcinomen²⁵⁶ en voor tongbasistumoren,²⁶⁰ conform andere series.²⁷⁰

Met hyperfractionering - twee kleine fracties per dag, dezelfde behandelduur - worden vergelijkbare resultaten gezien,^{225 230 261 264} met lokale controle bij T1- en T2-carcinomen van de tonsil van respectievelijk 83 en 81%,²²⁵ van de tongbasis respectievelijk 96 en 91%,²⁶¹ en van de orofarynxachterwand respectievelijk 3 van 3 en 89%.²⁶⁴ Lagere lokale controlepercentages zijn ten dele toe te schrijven aan een lage totaal dosis,^{226 234 250 254 257 259} en ten dele door gebruik van □split-course□-therapie^{254 277} of inadequaat veld.²⁵⁵

In sommige nietgerandomiseerde series lijkt brachytherapie qua lokale controle superieur aan conventionele radiotherapie,^{243 244 245 262} in andere studies echter niet.^{235 258} De lokale controle met brachytherapie is vergelijkbaar met die van hyperfractionering of geaccelereerde bestraling en leidt tot goede functionaliteit.^{243 278}

Primaire chirurgie

In de meeste studies worden resultaten getoond van chirurgie gecombineerd met postoperatieve radiotherapie. Met chirurgie alléén wordt in een studie voor T1- orofarynxcarcinomen 77%, voor T2- 81% en voor T3-carcinomen 77% lokale controle bereikt.²³⁶

Prognostische factoren

Algemene factoren:

- Betere ziektevrije overleving voor vrouwen ten opzichte van mannen,^{226 281} verminderde lokale controle afhankelijk van gewichtsverlies en mate van alcohol gebruik,²⁸² anemie.²²⁶

Lokalisatie:

- Hogere ziektevrije overleving voor tonsil- en palatum molle carcinomen (40% tot 45%) dan voor de tongbasis- (23%) en orofarynxachterwandcarcinomen (13%).²⁸¹
- Lagere regionale controle bij primaire tumoren van de achterwand.²⁸²

T-status/grootte/stadium:

- De correlatie tussen T-status en lokale controle wordt in een groot aantal studies gevonden,^{282 283 284} zowel voor tonsil,^{223 225 232 285} als voor orofarynxachterwand.²⁶⁴ Het stadium is een belangrijke prognostische factor voor de ziektevrije overleving.²⁸¹

Uitbreiding primaire tumor:

- Voor tonsilcarcinomen geldt dat uitbreiding richting tongbasis,^{227 232 245 246 250 285} in de voorste farynxboog,^{225 234 250} en/of in de sulcus glossopalatinus,²³² een negatieve prognostische factor is voor de lokale controle.

Complicaties

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 actuaireel zijn berekend en complicaties kunnen, zowel na chirurgie als na 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.²⁸⁶

De enige prospectieve studie naar complicaties na uitwendige radiotherapie voor het orofarynxcarcinoom is een EORTC-studie.²⁵³ Wanneer alle complicaties worden beschouwd, bedroeg het percentage actuaireel 50%, terwijl graad 2-3 necrose van de mucosa na vijf jaar slechts bij ± 7% werd gezien, gelijk voor hyperfractionering en conventioneel (70 Gy/7weken). Prognostische factoren voor complicaties na uitwendige radiotherapie zijn fractiegrootte > 2 Gy (bot en spier^{286 287}), totaal dosis (bot, spier^{264 286}), behandelduur (mucosa²⁸⁶), en volume (mandibula²⁸⁶). In andere, minder gedetailleerde studies, wordt een percentage ernstige complicaties gezien variërend tussen 1 en 10%,^{225 226 230 235 256 268 260 264 285 288 289 290} en matige complicaties (binnen zes maanden genezen) tussen 5 tot 10%.^{256 258 292}

In series met brachytherapie worden in de uitgebreidste studie²⁹³ graad 4 complicaties in 0.2%, graad 3 complicaties (meer dan zes 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, doseringstempo (> 0.7 Gy/uur) en totaal dosis (> 80 Gy uitw.+ brachyth. dosis). In andere studies worden ongeveer 20% ernstige complicaties met brachytherapie gevonden.^{239 240 244}

Complicaties na chirurgie worden vaak niet gedetailleerd vermeld. Het percentage ernstige complicaties varieert tussen de 17 en 28% na primaire chirurgie^{237 246 251} en is twee maal zo hoog na □salvage□

chirurgie.²⁴⁶ De studies over complicaties na reconstructies omvatten meerdere tumorlokalisaties en stadia.^{294 295 296 297} De mate van slikstoornissen hangt af van de mate van resectie van de tongbasis.²⁸⁰ Prognostische factoren voor complicaties zijn: leeftijd boven 70 jaar, een laag albuminegehalte, obesitas, comorbiditeit,²⁹⁶ en gewichtsverlies van meer dan 10% in het half jaar voorafgaand aan de chirurgie.²¹⁶ Na combinatietherapie wordt in een vergelijkende studie gezien dat preoperatieve radiotherapie tot meer complicaties leidt dan postoperatieve radiotherapie.²⁵⁰

Involed van de kans op een tweede primair hoofd-halscarcinoom bij de therapiekeuze

Als argument ten nadele van radiotherapie wordt wel aangevoerd dat hiermee deze behandelmodaliteit bij een eventueel tweede primair hoofd-halscarcinoom niet meer beschikbaar is. De kans op een tweede hoofd-halscarcinoom na therapie voor een orofarynxcarcinoom is maximaal

15%.^{218 235 239 241 249 257 263 282 289 299 300} Deze kans is voor het palatum molle carcinoom iets hoger ^{249 263 300} In hoeverre radiotherapie de kans op een tweede primaire tumor vergroot of juist verkleint is onduidelijk.

Echter, na primaire chirurgie volgt bij een patiënt met positieve halsklieren in een hoog percentage postoperatieve radiotherapie en ook bij bijvoorbeeld een klinisch T2N0- orofarynxcarcinoom is postoperatieve radiotherapie om lokale en/of regionale (pN+) redenen bij ten minste één op drie patiënten geïndiceerd.

De mogelijkheden van reïrradiatie hangen af van het primaire veld ten opzichte van de lokalisatie van de tweede hoofd-halstumor en van de eerder gegeven lokale dosis. Zo blijkt na eerdere radiotherapie, in 79% na brachytherapie en in 53% na uitwendige radiotherapie, nog behandeling mogelijk van een tweede hoofd-halscarcinoom.³⁰⁰ Daarnaast is postoperatieve radiotherapie voor een tweede primair hoofd-halscarcinoom, zeker als dit in een vroeg stadium wordt ontdekt, niet altijd geïndiceerd. Geschat kan worden voor bijvoorbeeld een primair bestraald T2N0-orofarynxcarcinoom, in welk percentage postoperatieve radiotherapie voor een tweede hoofd-halscarcinoom, hoewel geïndiceerd, niet kan worden toegepast:

Stel dat de absolute kans bij het orofarynxcarcinoom op een tweede tumor in het hoofd-halsgebied ±15% (de bovengrens) is, en stel dat bij twee op de drie tweede primaire tumoren postoperatieve radiotherapie geïndiceerd zou zijn, tevens ervan uitgaand dat bij de helft van de patiënten postoperatieve radiotherapie nog een optie is,³⁰⁰ dan zal bij hoogstens 5% van de oorspronkelijke groep primair bestraalde patiënten postoperatieve radiotherapie voor de tweede primaire tumor niet meer mogelijk zijn. Volgens dezelfde redenering bedraagt dit na primaire chirurgie voor de eerste tumor 2%, ervan uitgaand dat één op drie in eerste instantie postoperatief is bestraald.

Kwaliteit van leven, functionaliteit: chirurgie/radiotherapie

Publicaties over functionaliteit zijn schaars en gerandomiseerde studies hierover 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 het T1T2- als voor het T3T4- tongbasiscarcinoom.^{238 278 301}

Brachytherapie voor het tongbasiscarcinoom lijkt qua functionaliteit niet superieur aan uitwendige radiotherapie.^{281 302 303}

Problemen met voedselopname na operatie voor een orofarynxcarcinoom worden frequent gezien^{295 298}, afhankelijk van de mate van resectie van de tongbasis,^{280 304} met postoperatieve radiotherapie als risicofactor²⁹⁸.

Conclusies:

Op basis van retrospectieve studies lijkt geen verschil in lokale controle te bestaan tussen voldoende hoog gedoseerde radiotherapie en chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie voor het T1- en T2- orofarynxcarcinoom.

Voor het T3-orofarynxcarcinoom worden met niet-conventionele radiotherapieschema's resultaten gemeld die vergelijkbaar zijn met die van chirurgie.

De kans op lokale controle met radiotherapie hangt af van de totale dosis en totale behandelduur.

Niveau 2/3: Chirurgische series, B ²³⁶; C ^{231 237 252 248 249 228 218 251}; Radiotherapie schema's, B ^{279 273 225}

Met geaccelereerde radiotherapie of hyperfractionering wordt een hogere lokale controle voor het orofarynxcarcinoom bereikt dan met conventionele fractionering.

Niveau 2: A2 ^{253 275}; C ^{264 225 261}

Bij geselecteerde patiënten lijkt brachytherapie de kans op lokale controle te verhogen ten opzichte van conventionele radiotherapie, met een vergelijkbare hoge lokale controle als geacceleerde bestraling of hyperfractionering

Niveau 3: B [278](#) [243](#) [280](#) [245](#)

Hogere T-status en tumoruitbreiding richting tongbasis en voorste farynxboog zijn negatieve prognostische factoren voor de lokale controle.

Niveau 2: B [227](#) [232](#) [264](#) [283](#) [285](#) [223](#) [225](#) [250](#) [245](#)

Vergelijking van de kans op complicaties bij de diverse therapiemodaliteiten 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 [298](#) [295](#) [250](#); Uitwendige Radiotherapie, B [264](#) [253](#) [286](#); Brachytherapie, B [244](#) [293](#)

Voor het T1T2N+/T3T4N0-3 orofarynxcarcinoom speelt de kans op een tweede hoofd-halstumor geen rol bij de primaire therapiekeuze, aangezien postoperatieve radiotherapie bij bijna alle patiënten is geïndiceerd. Voor T1T2N0- patiënten zal keuze voor primaire radiotherapie bij niet meer dan 3% van het oorspronkelijk aantal patiënten betekenen dat een op zich geïndiceerde tweede serie radiotherapie niet meer mogelijk is.

Niveau 2: B [299](#) [282](#) [300](#)

Bij patiënten met bekende uitgebreide multifocale dysplastische veranderingen van het palatum molle kan het beschikbaar houden van radiotherapie als behandelmodaliteit worden overwogen.

Niveau 4: D

Gerandomiseerde studies over kwaliteit van leven na behandeling van het orofarynxcarcinoom bestaan niet.

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

Niveau 2: B [278](#) [238](#)

Postoperatieve radiotherapie verlaagt mogelijk de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C [298](#)

Halsklieren

Aanbevelingen:

Beleid orofarynxcarcinoom

Op grond van de bovenstaande conclusies en overwegingen zijn de volgende adviezen voor de behandeling van het orofarynxcarcinoom geformuleerd.

T1T2N0

Aanbeveling (zie ook aanbeveling □levels□)

- Behandel het T1T2N0-orofarynxcarcinoom met één modaliteit.

Kies die behandeling waarmee de beste functionele resultaten kunnen worden bereikt.

Indien wordt gekozen voor radiotherapie, gaat bij het T1N0-orofarynxcarcinoom de voorkeur uit naar conventionele radiotherapie (66-70 Gy/7 weken), bij het T2N0-orofarynxcarcinoom naar een geacceleerd schema (+/- 70 Gy/maximaal 6 weken) of naar hyperfractionering (+/- 80 Gy/7 weken);

- Bij het T1N0-tonsil- en palatum molle-carcinoom kan voor de ipsi- en contralaterale hals een afwachtend beleid worden gevolgd;

- Bij het T2N0-tonsil- en palatum molle-carcinoom dient de hals ipsilateraal te worden behandeld. Zolang de tumor de mediaanlijn niet overschrijdt kan voor de contralaterale hals een afwachtend beleid worden gevolgd. Bij uitbreiding over de mediaanlijn dient ook de contralaterale hals te worden behandeld;

- Bij het T1N0- en T2N0 tongbasiscarcinoom dient de ipsilaterale én contralaterale hals electief te worden behandeld;

- Bij het T1N0- en T2N0- tongbasiscarcinoom verdient bestraling de voorkeur omdat de primaire tumor en

de hals beiderzijds zonder veel morbiditeit kunnen worden behandeld;
Bij technisch implantabele tumoren is brachytherapie een goede optie.

T3T4N0

Aanbeveling (zie ook aanbeveling □levels□)

- Voor T3T4N0-orofarynxcarcinomen heeft bij patiënten met een goede algemene conditie, chirurgie + radiotherapie de voorkeur;
- Voor het T3T4N0- tongbasiscarcinoom gaat, gezien het te verwachten functieverlies bij chirurgische behandeling, de voorkeur uit naar primaire radiotherapie;
- Bij het T3T4N0-orofarynxcarcinoom dient de ipsilaterale hals te worden behandeld;
- Bij groei richting mediaanlijn en bij alle carcinomen uitgaande van of met ingroei in de tongbasis dient de contralaterale hals te worden behandeld;

Indien - bij geselecteerde T3-tumoren - wordt gekozen voor primaire radiotherapie gaat de voorkeur uit naar een geaccelereerd schema (+/- 70 Gy/maximaal 6 weken) of naar hyperfractionering (+/- 80 Gy/7 weken).

T1-4N+

Aanbeveling (zie ook aanbeveling □levels□)

- Bij het T1T2N+ orofarynxcarcinoom met halskliermetastasen van 3 cm of kleiner gaat de voorkeur uit naar primaire locoregionale radiotherapie als monotherapie; bij T1 conventionele radiotherapie, bij T2 een geaccelereerd schema (+/- 70 Gy/maximaal 6 weken) of naar hyperfractionering (+/- 80 Gy/7 weken);
- Bij het T3- en T4N+ orofarynxcarcinoom met halskliermetastasen van 3 cm of kleiner wordt de hals op dezelfde manier behandeld als de primaire tumor: chirurgie + postoperatieve radiotherapie bij patiënten met resectabele tumoren en met een goede conditie, radiotherapie bij niet-resectabele tumoren.

Uitzondering is het tongbasiscarcinoom waarvoor primaire radiotherapie de eerste keuze is;

- Indien - bij geselecteerde T3-tumoren - wordt gekozen voor primaire radiotherapie gaat de voorkeur uit naar een geaccelereerd schema (+/- 70 Gy/maximaal 6 weken) of naar hyperfractionering (+/- 80 Gy/7 weken);

Bij het T1-4N+ orofarynxcarcinoom met halskliermetastasen groter dan 3 cm of met een lymfklierpakket, gaat de voorkeur uit naar locoregionale chirurgie met postoperatieve radiotherapie. Uit functionele overwegingen kan worden gekozen voor een halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie van de primaire tumor en hals.

□Levels□

Aanbeveling

- Bij behandeling van de N0-en N1- hals dienen ipsilateraal level II tot en met IV te worden behandeld, aangevuld met level I en V voor N2- en N3-hals;
 - Voor het orofarynxachterwand carcinoom is tevens bestraling van de retrofaryngeale klieren aangewezen;
- Bij de electieve behandeling van de contralaterale hals kan in het algemeen worden volstaan met behandeling van level II tot en met IV.

Samenvatting Therapie□aanbevelingen orofarynx

Locatie	T-N-status	Therapie van voorkeur
Tongbasis	T1-T4 N0-1, N2b	RT lokaal + bilateraal halsklieren
Overige locaties	T1N0	Chirurgie of RT, lokaal
Overige locaties	T2N0	Chirurgie of RT, unilateraal therapie halsklieren
Overige locaties	T1-2N1	RT, unilaterale therapie halsklieren
Overige locaties	T1-2N2b	RT, bilaterale therapie halsklieren
Overige locaties	T3T4N0N1 resectabel	chirurgie lokaal en unilateraal halsklieren + RT lokaal en bilateraal halsklieren op indicatie (mediaal, tongbasis invasie)
Overige locaties	T3T4N2b resectabel	chirurgie + RT lokaal en bilateraal halsklieren
Alle locaties	T1-T4N+>3cm of pakket	HKD + RT hals; lokaal chirurgie of RT om functionele redenen
Alle locaties	T3T4Nx niet resectabel	RT lokaal + bilateraal halsklieren, evt. in combinatie met chemotherapie

Literatuurbespreking:**N0-hals**

Een afwachtend beleid bij de behandeling van de N0-hals is algemeen geaccepteerd als de kans op het ontstaan van een halskliermetastase kleiner is dan 20%.³⁰⁵

T1N0- orofarynxcarcinoom (stadium I)

Het achterwege blijven van electieve behandeling van de hals bij een stadium I orofarynxcarcinoom lijkt gerechtvaardigd. In een studie van 58 patiënten, bij wie de hals met alléén palpatie als N0 werd beoordeeld, bleek bij een afwachtend beleid de conversie naar een N+ hals 9% te zijn.³⁰⁶ Technieken zoals echogelegeide cytologische punctie en schildwachtklier diagnostiek zullen de sensitiviteit van de diagnostiek van de halsklieren verder vergroten, waardoor een afwachtend beleid voor stadium I tumoren nog veiliger kan worden.^{307 308}

Toch bestaan situaties waarin de hals electief zal worden behandeld. Zo zal een halsklierdissectie worden verricht als de tumor bij de chirurgische resectie via de hals moet worden benaderd. Een andere, technische reden, is als bij radiotherapie van de primaire tumor een deel van de hals al in het bestralingsveld ligt.

Bij het tonsilcarcinoom, dat vrijwel altijd unilateraal metastaseert, kan worden volstaan met behandeling van de ipsilaterale hals.^{291 309 310} Na ipsilaterale bestraling van N0- en N1- tonsilcarcinomen worden tijdens de controleperiode weinig contralaterale kliermetastasen gezien.^{289 290 291} Als de tonsiltumor zich uitbreidt in de tongbasis of in het palatum met groeirichting mediaanlijn, ligt het percentage contralaterale halsklieren tussen de 10 en 15%.²⁹¹

Omdat het palatum molle een bilaterale lymfdrainage heeft, is het de vraag of bij een lateraal gelegen tumor van het palatum molle de contralaterale zijde van de hals ook moet worden behandeld. Uit een meta-analyse van 1479 patiënten met T1-4 orofarynxcarcinomen, bleek 64% een N+ hals te hebben; aan de contralaterale zijde werden in 24% en aan de ipsilaterale zijde in 81% positieve klieren in niveau II aangetroffen.³⁰⁹ Aangezien deze getallen behoren bij T1-4 tumoren van alle verschillende lokalisaties binnen de orofarynx, kan men aannemen dat voor stadium I tumoren het percentage metastasen ruim onder de 20% zal zijn. Ook andere studies laten zien dat voor de contralaterale zijde van de hals een afwachtend beleid gerechtvaardigd is.³¹⁰

Omdat bij het tongbasiscarcinoom het percentage ipsilaterale klieren varieert tussen de 45 en 88%,^{236 237 248 309 310} is electieve behandeling van de hals geïndiceerd.

Ook het percentage contralaterale klieren, 20-47%,^{237 256 310 311} is bij het tongbasiscarcinoom, zelfs bij het T1N0-tongbasiscarcinoom,²³⁶ beduidend hoger dan bij het tonsil- en palatum molle-carcinoom. Electieve behandeling van de contralaterale hals is bij het T1N0-tongbasiscarcinoom dan ook geïndiceerd.

T2N0- orofarynxcarcinoom (stadium II)

Occulte metastasen komen bij het stadium II tonsilcarcinoom in 20 tot 30% van de gevallen voor.^{252 306 312} Contralaterale halskliermetastasen worden bij het stadium II tonsil- of palatum molle- carcinoom in 2 tot 3% van de patiënten gezien, zolang de mediaanlijn niet wordt overschreden.^{289 290 291}

Bij het tongbasiscarcinoom is de kans op dubbelzijdige halskliermetastasen zo groot dat electieve behandeling van de hals beiderzijds is geïndiceerd.

T3T4N0-orofarynxcarcinoom

De kans op occulte ipsilaterale halskliermetastasen is voor alle lokalisaties van het T3T4N0-orofarynxcarcinoom 25% of hoger,^{239 247 253 260 264 269 278 285 297 313} zodat electieve behandeling van de ipsilaterale hals is geïndiceerd.

De kans op occulte contralaterale halskliermetastasen is afhankelijk van de lokalisaties. Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van mondholte, orofarynx of hypofarynx werden in het verdere verloop in 9% van de gevallen met een klinische N0-hals, halskliermetastasen aan de contralaterale zijde waargenomen.³¹⁴ Bij het N0-tonsil- of palatum molle-carcinoom worden, als de tumor de mediaanlijn niet bereikt, contralaterale halskliermetastasen in minder dan 5% van de gevallen gezien.^{257 262 292 297 301}

De kans op de aanwezigheid van contralaterale klieren bij het tongbasiscarcinoom is tussen 20 en 47%,^{248 269 292 297} en electieve behandeling van de contralaterale hals is dan ook geïndiceerd.

Orofarynxachterwand

Over het orofarynxachterwandcarcinoom is weinig bekend. De spaarzame literatuur adviseert voor het T1-T4N0-orofarynxachterwandcarcinoom behandeling van de retrofaryngeale klieren en van level II tot IV

van de hals beiderzijds. [247](#) [292](#) [309](#)

N+ hals: factoren die een rol spelen bij therapiekeuze

N+ hals

Uit de literatuur blijkt dat voor de N1-hals de regionale controle met radiotherapie alléén vergelijkbaar is met chirurgie + radiotherapie, 90%, en beter dan met chirurgie alléén. [230](#) [235](#) [236](#) [237](#) [253](#) [260](#) [261](#) [292](#) [315](#) Voor de N2b-hals varieert de regionale controle tussen 77% en 93%.

Met chirurgie alléén blijkt de kans op een regionaal recidief toe te nemen bij meer dan één positieve klier. [236](#) [315](#) Dit is dan ook een indicatie voor postoperatieve radiotherapie.

De controle van de hals met radiotherapie bij meerdere klieren wordt niet zo zeer bepaald door het aantal klieren, maar door de afmeting van de grootste klieren. [288](#) [316](#) Voor N2a- en N3-kliermetastasen levert halsklierdissectie met postoperatieve radiotherapie een betere regionale controle op dan radiotherapie of chirurgie alléén. [224](#) [230](#) [236](#) [316](#) Regionale controle is mogelijk beter voor hoogjugulaire gelegen klieren en mogelijk slechter voor kliermetastasen van het tongbasiscarcinoom. [279](#)

De prognose bij een klierrecidief na primaire radiotherapie en vervolgens behandeld met halsklierdissectie is slecht (9□25% ziektevrij). [317](#) [318](#)

□Levels□

Bij het orofarynxcarcinoom zijn in de ipsilaterale hals de klieren in level II het meest frequent aangedaan (40 tot 85%), gevolgd door level III (15 tot 30%) en level IV (10%); in level Ia en level V worden in minder dan 10% kliermetastasen gevonden. [226](#) [236](#) [250](#) [306](#) [309](#) [310](#) In een studie van 333 patiënten met een orofarynx- of hypofarynxcarcinoom werd slechts bij één patiënt een geïsoleerde metastase in level I of V gevonden zonder metastasen in level II, III of IV. [319](#) In een andere studie werden bij patiënten met een orofarynxcarcinoom alleen metastasen in andere levels dan level II en III gevonden als ook metastasen in level II en III bestonden; geïsoleerde metastasen in andere levels dan level II en III werden niet gevonden. [320](#) Voor de N0- en N1-hals wordt dan ook behandeling van level II-IV aanbevolen; bij tumoren van de orofarynxachterwand tevens van de retrofaryngeale klieren. Voor de N2b-hals wordt geadviseerd bovendien level I en V ipsilateraal te behandelen. [309](#)

Contralaterale kliermetastasen worden vooral gezien in level II en in mindere mate in level III en IV; level I en V zijn zelden aangedaan. [226](#) [250](#) [258](#) [310](#)

Op basis van de literatuur is niet duidelijk aan te geven wanneer bij de N2a-, N2b- of N3-hals de kans op contralaterale lymfkliermetastasen zo groot is dat electieve behandeling hiervan is geïndiceerd. Als gevolg hiervan is een gefundeerd advies met betrekking tot de behandeling van de contralaterale hals bij N2a, N2b en N3- hals niet te geven.

Conclusies:

- Bij de behandeling van de hals bij het T1N0-tonsil- en palatum molle- carcinoom lijkt een afwachtend beleid voor de ipsilaterale en de contralaterale hals gerechtvaardigd;
- Bij het T2N0-tonsil- en palatum molle-carcinoom lijkt electieve behandeling van de ipsilaterale hals aangewezen;
- Bij het T1-T4N0-tongbasiscarcinoom lijkt de grote kans op het ontstaan van halskliermetastasen een electieve behandeling van de hals beiderzijds noodzakelijk te maken;
- Bij alle T3T4N0-orofarynxcarcinomen is electieve behandeling van de ipsilaterale hals geïndiceerd;
- Bij T2-T4N0- onsil- en palatum molle-carcinoom kan met betrekking tot de contralaterale hals een afwachtend beleid worden gevolgd zolang de tumor de mediaanlijn niet overschrijdt en de tongbasis niet duidelijk is betrokken;
- De schaarse gegevens over het achterwandcarcinoom laten geen conclusie toe.

Niveau 3: B [236](#); C [237](#) [256](#) [252](#) [247](#) [289](#) [248](#) [306](#) [291](#); D [309](#) [310](#)

De kans op regionale controle van halsklieren ≤ 3 cm is met voldoende hoog gedoseerde radiotherapie vergelijkbaar met chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie.

Niveau 2: A2 [253](#); B [288](#); C [224](#) [316](#) [230](#) [228](#)

Bij halsklieren > 3cm of bij een lymfklierpakket gaat de voorkeur uit naar halsklierdissectie met postoperatieve radiotherapie.

Niveau 3: C [230](#) [224](#) [316](#)

Bij de N0N1-hals lijkt ipsilaterale behandeling van level II tot en met IV aangewezen.

Bij de N2N3-hals ipsilateraal level I tot en met V.

Bij de behandeling van de contralaterale hals kan in het algemeen worden volstaan met level II tot en met IV.

Niveau 2: B [226](#) [312](#) [250](#); C [258](#) [237](#) [306](#)

Overwegingen:

Gestreefd moet worden naar één behandelmodaliteit.

Waar chirurgie en radiotherapie bij de behandeling van het T1T2N0-orofarynxcarcinoom even effectief zijn, is het bij de keuze radiotherapie of chirurgie van belang of een chirurgische behandeling radicaal kan worden uitgevoerd om zo postoperatieve radiotherapie te voorkomen.

Ook dient in die keuze te worden overwogen welke behandeling het beste functionele resultaat geeft op de korte en lange termijn.

Omdat lokale controle met chirurgie of adequate radiotherapie niet verschilt voor het T1T2N0 of T1T2N+ orofarynxcarcinoom, zijn de overwegingen met betrekking tot radiotherapie voor de primaire tumor in geval van een N0 of N+ hals gelijk.

Behandeling mondholtecarcinoom

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

In één prospectieve, gerandomiseerde multicentrische studie wordt de kans op lokale en/of regionale controle van mondholte-/orofarynxcarcinomen na chirurgie vergeleken met primair radiotherapie alleen of met primair chirurgie en postoperatieve radiotherapie op indicatie.³²¹ Deze studie werd voortijdig afgebroken na inclusie van 35 patiënten, omdat de overleving in de met chirurgie en radiotherapie op indicatie behandelde groep patiënten gunstiger bleek te zijn. Deze studie is bekritiseerd wegens een niet altijd optimale behandeling in de primair radiotherapeutische arm.

Tong- en mondbodemcarcinomen

Aanbevelingen:

De behandeling van voorkeur van het tong- en mondbodemcarcinoom is chirurgie met radiotherapie op indicatie.

Voor tumoren met voldoende afstand tot de mandibula kan brachytherapie, eventueel gecombineerd met uitwendige radiotherapie op de hals, een goed alternatief zijn.

Literatuurbespreking:

Primaire radiotherapie

Voor het T1-mondholtecarcinoom kan met radiotherapie een 5-jaars lokale controle worden bereikt van 80-90%. Studies naar lokale controle met brachytherapie alléén versus uitwendige radiotherapie alleen of in combinatie met brachytherapie, zijn retrospectief. Voor T1-mondbodemcarcinomen is brachytherapie alléén niet beter dan de combinatie van uitwendige radiotherapie + brachytherapie.^{322 323} In een aantal multivariate analyses komt naar voren dat brachytherapie alléén ten opzichte van uitwendige radiotherapie, al dan niet in combinatie met brachytherapie, een onafhankelijke factor is voor lokale controle voor de overige T1- en T2-mondholtecarcinomen.^{322 323 324}

Voor T2- mondholtecarcinomen varieert de lokale controle met brachytherapie alléén tussen 70 en 90%.^{322 323 324 325 326 327 328 329} voor uitwendige radiotherapie met brachytherapie □boost□ tussen 45 en 65%.^{322 323 324 330} Selectiecriteria kunnen hierbij een rol spelen.

De kans op complicaties, vooral na brachytherapie, al dan niet gecombineerd met uitwendige radiotherapie,³²² is verdeeld in graad I, een pijnlijke ulcus <1 cm dat binnen 1-2 maanden geneest; graad II, ulcus dat langer dan 3 maanden bestaat, maar uiteindelijk spontaan geneest en graad III, een chronische ulcus, waarvoor chirurgische therapie noodzakelijk is. In een grote serie met 450 patiënten worden 19% graad I, 6% graad II en 3% graad III late complicaties gevonden.³²²

Uit meerdere studies blijkt dat gebruik van een □spacer□ of loodprotectie de kans op complicaties na brachytherapie kan verlagen.^{328 331 332} Een tweede factor die een rol speelt is de □dose rate□ bij LDR:

boven 0,50-0,70 Gy/uur^{322 327 331} neemt de kans op ernstige complicaties toe. Hetzelfde geldt voor de totale dosis; in het bijzonder bij combinatie met uitwendige radiotherapie geeft een dosis boven 80 Gy³²² of 90 Gy³³³ verhoogde kans op complicaties. Ook bij grote implantaten, > 12 cm², neemt de kans op complicaties toe.³²²

Primaire chirurgie

De literatuur laat zien dat de lokale controle en de vijfjaarsoverleving van T1 en T2- tongcarcinomen, behandeld met radiotherapie alleen of met chirurgie alléén, niet essentieel van elkaar verschillen.³³⁴ Morbiditeit en complicaties van chirurgische ingrepen zoals functiestoornissen, stoornissen in de wondgenezing en smaakverlies, worden kort na de behandeling manifest, terwijl de complicaties van radiotherapie, naast de meestal snel genezende acute complicaties, zoals radionecrose en fibrose, zich ook nog na jaren, met een plateau na 5-8 jaar, kunnen manifesteren. Omdat geen sprake is van gelijksoortige complicaties, is een advies op basis van de ernst van mogelijke complicaties vrijwel niet mogelijk. Gerandomiseerde studies die de kwaliteit van leven en de functie na chirurgie, radiotherapie of een combinatie van beide vergelijken, bestaan niet.

In het algemeen geldt dat na ablatieve en reconstructieve chirurgie de functie meer wordt bepaald door het resterende deel van de tong en mondbodem dan door het weefsel dat wordt toegevoegd.³³⁵ De restfunctie van de tong na hemiglossectomie wordt beschouwd als acceptabel en verschilt niet van de functie na radiotherapie alleen.^{336 337} Subtotale glossectomie als primaire behandelingsmodaliteit is nog acceptabel wanneer minimaal eenzijdig de nervus hypoglossus en de arteria lingualis kan worden gespaard. Een totale glossectomie, eventueel in combinatie met een (partiële) laryngectomie, wordt door velen niet meer als primaire behandeling geaccepteerd.³³⁸ Dit wordt functioneel irresectabel genoemd (*zie hoofdstuk Irresectabele tumoren*).

Foto dynamische therapie (PDT)

PDT is een alternatieve behandelingsmodaliteit voor kleine T1-tumoren.^{339 340} Lange termijn resultaten hiervan zijn echter nog niet bekend.

Conclusies:

Als van primaire chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie risico op complicaties of ernstig verminderde functionaliteit met betrekking tot slikken, spreken en cosmetiek kan worden verwacht, komt radiotherapie als primaire behandeling in aanmerking.

Functionaliteit zal vooral afhangen van de mate van verlies van tongvolume. Voor T1-mondbodemcarcinomen leiden brachytherapie en uitwendige radiotherapie tot gelijkwaardige resultaten.

Voor T1 en T2-tong- en T2-mondbodemcarcinomen bestaat, wanneer gekozen wordt voor primaire radiotherapie, een voorkeur voor primaire brachytherapie.

Niveau 2: B ^{321 324 322 323 333 327 332}

Overwegingen:

Factoren die bepalend zouden kunnen zijn voor het toepassen van primaire radiotherapie:

- functioneel herstel na radiotherapie beter dan na chirurgie;
- aanwezigheid van een eventuele tweede, niet curabele tumor;
- tumor wel resectabel maar patiënt niet operabel;
- een kleine tumor, voldoende ver gelegen van de mandibula;
- infiltratie in de diepe tongspieren.

Madibula

Aanbevelingen:

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

- Om resectiemarges te bepalen, dient de uitgebreidheid van botaantasting te worden gebaseerd op zowel conventionele röntgenopnames als op een aanvullende CT en/of MRI (*zie hoofdstuk Beeldvormende diagnostiek van de primaire tumor : het stroomdiagram*);
- Indien röntgenologisch geen aanwijzingen bestaan voor botaantasting, lijkt het bij een tumor die klinisch is gefixeerd aan de mandibula, aangewezen de aangrenzende cortex door middel van een marginale resectie mee te nemen. De vrije botmarge kan gelijk zijn aan die van de weke delen;

- Bij erosieve botdefecten lijkt het aangewezen een 1 cm vrije marge aan te houden. Bij voldoende bothoogte van de resterende mandibula kan een marginale mandibularesectie geschieden;
- Indien sprake is van diffuse botaantasting lijkt het aangewezen een vrije voor-achterwaartse marge van minimaal 1,5 cm aan te houden;
- Indien de canalis mandibularis door het voor tumorinvasie verdachte gebied loopt lijkt het aangewezen een voor-achterwaartse marge van minimaal 2 cm aan te houden.

Literatuurbespreking:

Behandeling van carcinoomen gefixeerd aan de mandibula

Groei van een carcinoom tegen de mandibula kan leiden tot botaantasting. Dit heeft consequenties voor zowel diagnostiek als behandeling. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op het proces van tumoringroei, de aanvullende diagnostiek en de uitgebreidheid van de chirurgische resectie ([zie ook hoofdstuk Reconstructieve Chirurgie](#)).

Het proces van tumorgroei in de mandibula

Tumorgroei in de mandibula verloopt hoofdzakelijk via direct contact van tumor met bot,^{341 342 343 344}; bij de edentate kaak vaak via de dunne corticale dekplaat.

Tumorgroei langs het periost komt veel minder vaak voor, terwijl periodontale uitbreiding zeldzaam is.^{342 345} Na radiotherapie treedt invasie van de cortex sneller op en wordt vaak meer dan één invasief focus gevonden.³⁴²

Histologisch worden twee typen van botaantasting onderscheiden:^{341 343 346 347}

- Arrosieve groei: scherpe grens tussen tumor en bot over een breed tumorfront zonder omgroeiing van bot;
 - Infiltratieve groei: diffuse, sprieterige groei, zonder grensvlak tussen tumor en bot.
- De differentiatiegraad lijkt hierbij géén rol te spelen, de afmeting wél.^{343 348}

Type mandibula resectie

De volgende mandibularesecties kunnen worden onderscheiden:

- met verlies van continuïteit of □segmentale□ resectie;
- met behoud van continuïteit of □marginale□ resectie; dit kan zowel een horizontaal deel als een verticaal deel (linguaal of buccaal) van de mandibula zijn.

Diagnostiek en chirurgische behandeling van mandibula-invasie

De betrouwbaarheid waarmee tumoruitbreiding in de mandibula kan worden voorspeld, blijkt afhankelijk van het toegepaste onderzoek. Voor de beschrijving van de radiologische en nucleaire onderzoeken wordt verwezen naar het hoofdstuk □Radiologische diagnostiek van de primaire tumor□, paragraaf □Botinvasie□. Hieronder volgt een overzicht van studies naar de diagnostiek van tumoruitbreiding in de mandibula. Aan de hand daarvan kan de juiste resectie worden gekozen.

Conventionele röntgenopnames (orthopantomogram en opbeetfoto's)

Om de twee histologische typen botaantasting te kunnen voorspellen, wordt röntgenologisch onderscheid gemaakt tussen:^{346 347 349 350 351}

- Erosief type aantasting: duidelijke of scherpe demarcatie;
- Invasief type aantasting: onduidelijke, irregulaire of diffuse demarcatie.

Röntgenologisch erosieve botaantasting correleert in 56-83% met histologisch arrosieve groei.^{352 353} Horizontale tumoruitbreiding wordt in 88% onderschat met 9-13 mm,^{342 345 346 352} tot een maximum van 20 mm bij infiltratieve groei³⁴² en bij dentate patiënten.³⁴⁵ Verticale tumorinvasie wordt in 63% onderschat met 2-3,5 mm tot een maximum van 8 mm.^{345 342} Na bestraling van de mandibula wordt in 19% tumorinfiltratie in de Haversse kanalen gevonden zonder dat sprake is van botresorptie, dus niet zichtbaar bij röntgendiagnostiek.³⁴² Op basis van conventionele röntgenopnames wordt een marginale resectie geadviseerd bij > 2,5 cm onaantaste bothoogte of > 1 cm onaantast bot boven de canalis mandibularis.³⁴⁹

Overige diagnostiek en parameters

Op CT-scan wordt de uitbreiding van botaantasting vaak onderschat.^{341 354 355 356} Bij MRI wordt vooral een overschatting van botaantasting gevonden, waarschijnlijk door peritumoraal oedeem.^{355 357} Bij botsintigrafie met Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) is sprake van overschatting

van de mate van botaantasting,^{354 356 358 359} tot 14 mm in breedte en 15 mm in diepte.³⁴⁵ Dit onderzoek voorspelde de aanwezigheid van botaantasting in 77% bij gingiva- en trigonum retromolarecarinomen in tegenstelling tot 19% bij wang- en mondbodemcarcinomen met groei tegen de mandibula.³⁵⁴ Het beperkt oplossend vermogen van SPECT maakt exacte lokalisatie van de botaantasting vrijwel onmogelijk. 3D-SPECT voorspelt botinvasie niet beter.³⁶⁰ Variabelen als differentiatiegraad of N-status voorspellen de kans op botinvasie niet.³⁶¹

Tumoruitbreiding via de canalis mandibularis

Bij diepe infiltratieve groei neemt de kans op tumoruitbreiding langs de n. alveolaris inferior via de canalis mandibularis toe en bestaat vaak uitgebreide merginfiltratie.^{341 342} In 21% is tumorgroei via de canalis verder dan het tumorfront, zowel bij de bestraalde als bij de onbestraalde mandibula.³⁴² Perineurale groei wordt gezien in 17% van de patiënten met tumorinvasie tot voorbij de canalis.³⁵² Bij canalis-ingroei wordt perineurale groei over een afstand van maximaal 2 cm gevonden.³⁴⁶

Conclusies:

Botaantasting van de mandibulaire cortex treedt op ter plaatse van contact van de tumor met bot. Na radiotherapie neemt de corticale weerstand tegen tumorinvasie sterk af.

Niveau 2

B ^{341 344}

C ^{342 343} Om resectiemarges te bepalen, wordt het orthopantomogram het meest gebruikt. Dit onderzoek onderschat de mate van tumoruitbreiding in de horizontale/breedte richting en in de verticale/diepte richting. Onderschatting vindt vooral plaats in geval van een invasief type botaantasting, een dentate mandibula en na radiotherapie.

Niveau 3

B ³⁴⁵

C ^{342 346 352}

Bij erosieve defecten zijn horizontale marges van 1 cm acceptabel. Bij invasieve botaantasting worden marges van 1-3 cm gehanteerd en worden veelal segmentale resecties verricht.

Niveau 3

C ^{349 352}

Indien op conventionele röntgenopnames de canalis mandibularis door het gebied van tumorinvasie loopt, wordt histologisch tumorgroei tot 2 cm vanaf waarneembare botaantasting gevonden.

Niveau 3: B ³⁴¹; C ^{342 346 352}

De mate van onderschatting van botaantasting bij CT en overschatting bij MRI en Scintigrafie is niet bekend.

Niveau 2: B ^{341 358 359 354 356}; C ³⁵⁵

Gingiva mandibula/trigonum retromorala

Aanbevelingen:

De behandeling van voorkeur voor carcinomen van de gingiva vande mandibula of van het trigonum retromolare is chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie.

Literatuurbespreking:

In ruim 75% van de carcinomen op de processus alveolaris blijkt histologisch al sprake van botaantasting.³⁵⁴ Daarom bestaat primaire behandeling meestal uit chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie. Ziektevrije vijfjaarsoverleving varieert van 49-86%.^{350 351 353 362 363 364 365} Slechts drie studies bespreken primaire radiotherapie. In één studie wordt primaire chirurgie en radiotherapie op indicatie vergeleken met primaire radiotherapie. Lokale controle twee jaar na chirurgie en radiotherapie, respectievelijk radiotherapie alléén, bedroeg voor T1-carcinomen 75% en 100%, voor T2-3-carcinomen 73% en 29% en voor T4-carcinomen 67% en 14%.³⁶⁴ In deze studie wordt primaire radiotherapie alleen voor T1-gingivacarcinomen geadviseerd. In de andere twee studies blijkt de ziektevrije overleving voor de subgroepen □primaire radiotherapie□ in alle gevallen minder dan 10%.^{351 365}

Conclusies:

Bij de behandeling van het carcinoom van de gingiva van de mandibula of van het trigonum retromolare geeft primaire chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie de beste lokale controle. Primaire radiotherapie is een alternatief bij T1-carcinomen.

Niveau 3: C [350](#) [365](#) [363](#) [351](#) [353](#) [364](#) [362](#)

Gingiva maximilla of palatum durum

Aanbevelingen:

Carcinomen van de gingiva van de maxilla of van het palatum durum worden bij voorkeur behandeld met chirurgie en postoperatieve radiotherapie op indicatie.

Literatuurbespreking:

Vier recente studies behandelen de therapie van carcinomen van de processus alveolaris van de maxilla en van het palatum durum.[366](#) [367](#) [368](#) [369](#) In drie van deze studies zijn plaveiselcel- en speekselkliercarcinomen samengevoegd.[367](#) [368](#) [369](#)

In één studie vindt men na primaire radiotherapie voor T1- en T2-carcinomen 18% lokaal recidief met een vijfjaarsoverleving van 79% na □salvage□ chirurgie en voor T3- en T4-carcinomen 57% lokaal recidief met een vijfjaarsoverleving van 42% na □salvage□ chirurgie. De auteurs adviseren alleen bij T1-carcinomen primaire radiotherapie.[369](#)

In een andere studie met primair chirurgische behandeling vindt men voor de T4-carcinomen een vijfjaarsoverleving van 64%.[366](#) In de twee overige studies wordt primair chirurgisch behandeld en volgt bestraling bij positief snijvlak of uitgebreide perineurale groei met een tweejaarsoverleving van resp. 76% en 71%.[367](#) [368](#)

Conclusies:

Carcinomen van de gingiva van de maxilla of van het palatum durum worden primair chirurgisch behandeld. Bij T2-T4-carcinomen geeft chirurgie met postoperatieve radiotherapie op indicatie, betere resultaten dan radiotherapie met □salvage□ chirurgie.

Primaire radiotherapie is een alternatief bij T1-carcinomen.

Niveau 3: C [367](#) [368](#) [369](#) [366](#)

Wangslimvlies

Aanbevelingen:

Bij T1-2N0-carcinomen van het wangslimvlies met een beperkte tumordikte kan chirurgie alléén of radiotherapie alléén, uitwendig of brachytherapie, worden overwogen.

Voor T3-4N0- en T1-4N+ wangcarcinomen wordt behandeling met chirurgie en postoperatieve radiotherapie geadviseerd.

Literatuurbespreking:

Wegens het frequent gebruik van pruimtabak in combinatie met □nut□ en □lime□, is in India het carcinoom van het wangslimvlies het meest voorkomende mondholtecarcinoom en wordt gekenmerkt door een biologisch agressief karakter. Een Amerikaanse studie laat zien dat ook in het westen het wangslimvliescarcinoom zich agressiever gedraagt dan de andere mondholtecarcinomen.[370](#)

In een grote retrospectieve studie uit India vindt men bij het T1N0-wangslimvliescarcinoom met radiotherapie alléén een driejaarsoverleving van 85%. Voor de grotere tumoren is deze overleving beduidend minder; T2N0 63%, T4N+ 12%.[371](#) [372](#) Hierbij dient te worden opgemerkt dat bij een recidief om meerdere redenen in het algemeen geen □salvage□ chirurgie kon worden toegepast. In een andere studie uit India wordt geconcludeerd dat voor T1-2N0-carcinomen chirurgie een gelijke ziektevrije tweejaarsoverleving geeft als radiotherapie, respectievelijk 46 en 48%.[373](#)

De enige prospectief gerandomiseerde studie over het wangslimvliescarcinoom toont aan dat postoperatieve radiotherapie bij grotere tumoren (stadium III-IV) een significant betere ziektevrije driejaarsoverleving oplevert dan chirurgie alléén, respectievelijk 68 en 38%.[374](#) Over de indicatie voor postoperatieve radiotherapie bij radicaal verwijderde T1- en T2-carcinomen bestaat echter geen consensus.[375](#) [376](#) [377](#) [378](#) Bij het T1-T3N0-wangslimvliescarcinoom wordt met brachytherapie ook een hoge lokale controle bereikt.[379](#) [380](#)

Uit multivariate analyse blijkt dat vooral de tumordikte (> 4-10 mm) een prognostisch belangrijke factor is voor de overleving en voor het ontwikkelen van een locoregionaal recidief.^{381 382} Ingroei in de huid bleek eveneens een prognostisch slechte factor.³⁸³

Bij 14% van de patiënten met een carcinoom van het wangslijmvlies werd een tweede primaire tumor gevonden, vaak ook gelokaliseerd in de mondholte.³⁸⁴

Conclusies:

Voor T1-2N0-wangcarcinomen lijkt monotherapie afdoende mits de tumor niet dikker is dan 4-10 mm. Bij grotere wangcarcinomen geeft combinatiebehandeling een betere overleving dan monotherapie.

Niveau 3: B ³⁷⁴; C ^{373 382 383}

Overwegingen:

Indien de afstand tot de kaak voldoende is, kan het carcinoom van het wangslijmvlies met brachytherapie worden behandeld.

Hals

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een mondholtecarcinoom

- kan bij de N0-hals een expectatief beleid worden gevoerd op voorwaarde van strikte diagnostiek en strikte follow-up, maar dient een electieve chirurgische of radiotherapeutische behandeling te gebeuren als de kans op occulte metastasen groter is dan 20%;
- kan bij de N+ hals een halsklierdissectie worden uitgevoerd van regio I-IV of regio I-V; bij de N1-hals kan in selecte gevallen worden volstaan met regio I-III.

Samenvatting Therapie aanbevelingen mondholte

Locatie	Therapie van voorkeur			
	T-status	Locaal	cN0 hals	cN+ hals
Tong, mondbodem, gingiva (mandibula/maxilla), palatum durum	T1-4	Chirurgie Brachytherapie als alternatief voor tong met voldoende afstand tot mandibula	Electieve behandeling regio I-III hetzij chirurgisch hetzij radiotherapeutisch Indien kans op occulte metastasering < 20%: expectatief op voorwaarde van strikte diagnostiek en follow-up	Gemodificeerde radicale halsklierdissectie regio I-V Bij N1 in level I kan soms volstaan worden met regio I-III Radiotherapie is alternatief indien klierdiameter < 3cm
Wang	T1-2	Chirurgie of RT (uitwendig of brachytherapie)		Bij mediaanlijn overschrijding of ipsilaterale N2b/N3: electieve behandeling van de contralaterale hals levels I-III Postoperatieve radiotherapie: bij N2-3 of klierkapseldoorbraak
	T3-4	Chirurgie, postoperatieve radiotherapie		
Alle locaties	T1-4	Postoperatieve Radiotherapie op indicatie van histopathologie		
	T4-Functioneel Irresectabel	Concomitante chemo-radiotherapie of gehyperfractioneerde RT of geaccelereerde RT		

Literatuurbespreking:

Klinische N0-hals

Bij patiënten die een electieve halsklierdissectie ondergaan voor een mondholtecarcinoom, worden de meeste (occulte) metastasen aangetroffen in regio I-III, in 9% in regio IV en in 2-3% in regio V.^{385 386 387} Bij de klinische N0-hals is keuze tussen een electieve halsklierdissectie of afwachten onder zorgvuldige observatie. Hoewel in enkele retrospectieve studies geringe aanwijzingen worden gevonden voor een overlevingsvoordeel na electieve halsklierdissectie ontbreken prospectieve studies die dit aantonen.³⁸⁸ Een afwachtend beleid bij de N0-hals is acceptabel als de kans op het ontstaan van een halskliermetastase niet groter is dan 20%.³⁸⁹ Technieken zoals echogeleide cytologische punctie en schildwachtklier diagnostiek zullen de sensitiviteit van de diagnostiek van halsklieren verder verhogen, waardoor een afwachtend beleid voor stadium I tumoren nog veiliger kan worden.^{339 390 391 392} Op dit moment dient een schildwachtklier biopsie te worden beschouwd als een onderzoekstechniek die nog niet de status van □standaard behandeling□ voor het mondholte carcinoom heeft bereikt.^{393 394} Bij een recidief in de hals na een □observatiebeleid□ blijkt bij 60% van de patiënten al sprake van een pN2-hals of groter, met in 49% extracapsulaire groei.³⁹⁵ Patiënten met een halsconversie na een expectatief beleid hebben een ziektespecifieke vijfjaarsoverleving van 50% terwijl patiënten met een pN+ hals na een electieve halsklierdissectie een overleving van 78% hebben.^{350 396} Omdat de klinische N0-hals vaak geen occulte metastasen bevat,^{387 397 398} wordt meestal voor een supraomohyoïdale halsklierdissectie (regio I-III) gekozen. Dit geldt als diagnostische procedure. Mocht tijdens de operatie toch een metastase manifest worden, bijvoorbeeld met peroperatief vriescoupe onderzoek, dan geldt de behandeling zoals beschreven onder □Klinische N+ . De lage kans op solitaire lymfkliermetastasen in regio IV en V (2-9%) ondersteunt het niet electief behandelen van deze regio's bij een klinische N0-hals.^{399 400 401 402 403} Wanneer de primaire tumor is gelegen op de processus alveolaris van de maxilla komt het regionale metastaseringspatroon overeen met dat van het carcinoom uitgaande van de sinus maxillaris; de metastasefrequentie varieert van 3-15%.^{368 404} Omdat geen prognostische factoren bestaan, ook het T-stadium niet, lijkt het bij een klinische N0-hals dan ook gerechtvaardigd de hals niet te behandelen.⁴⁰⁵ Een electieve halsklierdissectie kan ook worden verricht indien om ablatieve of reconstructieve redenen wordt gekozen voor een extraorale benadering. Electieve radiotherapie is even effectief als een electieve halsklierdissectie voor de behandeling van de klinische N0-hals.

Klinische N+ hals

In halsklierdissectie preparaten van een klinische N+ hals wordt het merendeel van de pathologische klieren gevonden in regio I-III, in 20% in regio IV en in 4% in regio V.^{385 387} Bij de klinische N+ hals is derhalve een halsklierdissectie, met weliswaar grotere morbiditeit, acceptabel. Historisch betekende dit voor het mondholtecarcinoom een radicale of een gemodificeerd radicale halsklierdissectie. Het sparen van nervus accessorius kan de morbiditeit aanzienlijk verminderen zonder verhoogd risico op een recidief zolang de nervus niet bij het tumorproces is betrokken.⁴⁰⁶ Ook het sparen van de musculus sternocleidomastoïdeus en de vena jugularis interna leidt niet tot een hoger recidief percentage dan een conventionele radicale halsklierdissectie.^{407 408} Bij stadium III-IV, bij overschrijden van de mediaanlijn en bij diepte invasie van de mondbodem, bestaat een verhoogde kans op contralaterale halskliermetastasen; bij overschrijding van de mediaanlijn heeft 17% van de patiënten met een ipsilaterale pN+ hals ook contralaterale halskliermetastasen.^{409 410} De laatste jaren wordt de noodzaak voor het uitvoeren van een gemodificeerd radicale halsklierdissectie bij een N+ hals en zeker bij een N1-hals betwijfeld.³⁹³ Aangevoerd is dat bij oplopend stadium de metastasering naar alle regio's toeneemt in een N+ hals, maar dat het metastaseringspatroon hetzelfde blijft.³⁸⁷ Meerdere auteurs melden dan ook dat een selectieve halsklierdissectie in een N+ hals dezelfde controle geeft als een gemodificeerd radicale halsklierdissectie.^{411 412 413} Gelet op het lage risico van metastasen naar regio V en het toenemende risico van betrokkenheid van regio IV, kan bij metastasen in regio I-II de halsklierdissectie beperkt blijven tot regio I-IV.^{387 393} In geselecteerde gevallen kan zelfs worden volstaan met het uitruimen van regio I-III.⁴¹⁴ De huidige indicaties voor een klassieke radicale halsklierdissectie zijn een N3-hals,⁴¹⁵ waarbij de nervus accessorius niet kan worden gespaard, multipole positieve klieren rondom de nervus accessorius en/of vena jugularis interna, uitgebreid residu of recidief tumor in de hals na radiotherapie en massale extranodale groei.³⁹³ Over primaire radiotherapie van de N+ hals bij het mondholtecarcinoom alléén is geen literatuur beschikbaar, omdat dit meestal met het orofarynxcarcinoom is samengevoegd. Het is niet gebleken dat halskliermetastasen van mondholtecarcinomen minder radiosensitief zijn dan de metastasen van het orofarynxcarcinoom en voor de bestraling van de hals kan dan ook de richtlijn van het orofarynxcarcinoom worden gevolgd.⁴¹⁶ Wanneer sprake is van een N+ hals bij een carcinoom van de processus alveolaris superior/palatum durum

bestaat de kans op parafaryngeale metastasen. Bij een ipsilaterale N+ hals wordt bovendien electieve behandeling van de contralaterale hals geadviseerd.⁴⁰⁵

Conclusies:

Bij de behandeling van carcinomen van de mondholte lijkt een expectatief beleid van de N0-hals met een strikte follow-up een verantwoord beleid; hierbij spelen de kwaliteit van de preoperatieve diagnostiek, graad van maligniteit en het klinisch aspect van de primaire tumor een rol.

Niveau 3: C ^{417 392 418}

Bij de behandeling van carcinomen van de mondholte is bij de N0-hals, als de kans op (occulte) halskliermetastasen groter is dan 20% (tumorstadium, tumordikte) electieve behandeling van regio I t/m III gewenst.

Niveau 3: C ^{389 419}

Bij de behandeling van carcinomen van de mondholte kan electieve behandeling van de N0-hals plaatsvinden met radiotherapie of met chirurgie.

Niveau 3: C ⁴¹⁹

Bij patiënten met een mondholtecarcinoom bij wie radiotherapie de primaire behandeling is, kan de hals volgens de richtlijnen van het orofarynxcarcinoom worden behandeld.

Niveau 3: C ⁴¹⁶

Bij carcinomen van de mondholte wordt de N+ hals behandeld met een gemodificeerd radicale halsklierdissectie, waarbij voor de N1-hals kan worden gekozen voor een selectieve halsklierdissectie (regio I t/m IV). In selecte gevallen kan worden volstaan met het uitrusten van regio I-III.

Niveau 3: C ^{387 412 413 411 393 414}

Bij carcinomen van de mondholte is de kans op contralaterale halsklieren vergroot bij de N2b- en N3-hals, bij toenemende diepte-invasie van de mondbodem en bij overschrijden door de tumor van de mediaanlijn. In het laatste geval lijkt behandeling van de contralaterale hals geïndiceerd als de ipsilaterale hals positief (pN+) blijkt te zijn.

Niveau 3: C ^{409 410}

Overwegingen:

Omdat patiënten ondanks een strikte follow-up bij een expectatief beleid van de hals zich in 60% presenteren met een N2-hals en in 49% extracapsulaire groei blijken te hebben en dan ook een uitgebreidere behandeling ondergingen dan na electieve behandeling het geval zou zijn geweest, is de werkgroep van mening dat de N0-hals electief, radiotherapeutisch of chirurgisch, behandeld dient te worden als de kans op halskliermetastasen groter is dan 20%.

Reconstructieve chirurgie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat aan het opstellen van het behandelplan voor de patiënt met een mondholte- of orofarynxcarcinoom een reconstructief chirurg met een voldoende ruim armamentarium aan verschillende lappen dient deel te nemen, zodat voor elke patiënt een verantwoorde individuele keuze kan worden gemaakt uit de reconstructieve mogelijkheden. Overleg over de eventuele dentale revalidatie met de implantoloog en de prothetist is essentieel voor het bepalen van de keuze en dient dan ook op datzelfde moment plaats te vinden.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

De basale gedachte achter reconstructieve chirurgie is het sluiten van het ontstane defect op de eenvoudigste wijze, zodat een functioneel en cosmetisch adequaat resultaat wordt verkregen. Bij het vergelijken van twee verschillende methoden moet niet alleen het uiteindelijke resultaat in het hoofd-halsgebied worden beoordeeld, maar dienen ook kwaliteit van leven zoals revalidatieduur, donorplaats-morbiditeit en fysieke belasting van de patiënt, alsmede logistieke aspecten, zoals kortere operatieduur en kortere opnameduur, te worden meegewogen. Gezien de grote verschillen van behandeling tussen diverse auteurs en centra bestaat geen communis opinio met betrekking tot de toepassing van de bestaande technieken.

In het algemeen wordt gestreefd naar reconstructie met gelijk weefsel: bot voor bot, huid voor huid

enzovoort. Dit geldt in de mondkeelholte vooral voor bot, omdat de weke delen, behalve bij het gebruik van sommige lokale transposities, zullen worden gereconstrueerd met huid of spier. Bij het gebruik van een onbedekte spier (fascie of epimysium), zullen losse epitheelcellen van het mondslimvlies via het speeksel enten op de spier of zal epitheel ingroeien vanuit de wondranden.⁴²⁰ In alle andere gevallen zal het gereconstrueerde oppervlak bestaan uit verhoornend plaveiselcelepitheel, dat in dit gebied normaal niet voorkomt.^{420 421 422 423}

Omdat geen universeel gehanteerde classificatie van defecten bestaat, is het opstellen en hanteren van een schematische aanpak vrijwel onmogelijk.⁴²⁴ De hieronder volgende opsomming volgt de zogeheten reconstructieve ladder zonder te pretenderen volledig te zijn.

Techniek

De reconstructieve ladder loopt van technisch eenvoudig voor de chirurg en weinig ingrijpend voor de patiënt naar technisch geavanceerd voor de chirurg en sterk ingrijpend voor de patiënt.^{425 426} In het algemeen verdient het aanbeveling geen geavanceerde methode te gebruiken als met een eenvoudige methode een zelfde resultaat kan worden bereikt.

De volgende categorieën kunnen worden onderscheiden:

- primaire sluiting;
- ongevasculariseerde huidtransplantaties;
- locale transposities;
- regionale lappen;
- gevasculariseerde vrije lappen.

Primaire sluiting

Hoewel primaire sluiting in strikte zin geen reconstructieve chirurgie kan worden genoemd, speelt deze modaliteit toch een belangrijke rol bij de behandeling van het mondholte-/orofarynxcarcinoom. Indien met primaire sluiting een goede genezing kan worden verkregen, dient dit altijd te worden overwogen. De literatuur laat zien dat de functionele resultaten van primair gesloten defecten in het algemeen goed zijn.⁴²⁷ Voor de meeste T1- en een groot deel van de T2-tumoren is dit de aangewezen behandeling. Bij tongdefecten tot 25% leidt primaire sluiting tot een beter functioneel resultaat dan reconstructie met een lap.⁴²⁸ Indien bij een primaire sluiting na genezing een functioneel probleem resteert wegens lokaal weefseltekort, dan is dit eventueel op te lossen door middel van een lokale transpositie of een huid/slimvliestransplantatie.

Ongevasculariseerde huidtransplantatie

Ongevasculariseerde huidtransplantatie is de eerste keuze indien een defect bestaat met een goed gevasculariseerde bodem. Om die reden is deze methode voor primaire reconstructie vaak ongeschikt, maar is succesvol bij een aantal secundaire correcties zoals de zogenaamde Esser inlay of vestibulumplastiek voor gebitsrehabilitatie.

Lokale transposities

Lokale transposities worden vaak met succes toegepast voor relatief kleine, maar moeilijk sluitbare defecten. Ook zijn ze van belang bij de behandeling van secundaire problemen. Voorbeelden van lokale transposities zijn de diverse tonglappen, de nasolabiale lap, de rhomboïd of Limberg-lap en de Z-plastiek. In de moderne literatuur wordt relatief weinig aandacht besteed aan deze manier van sluiten van oncologische defecten in het hoofd-halsgebied.

Regionale lappen

Deze lappen komen uit de ruime omgeving en zitten meestal alleen nog met hun vaatsteel aan de plaats vast. In de literatuur wordt een veelheid van lappen beschreven. Vergelijkend onderzoek is niet voorhanden. De keuze lijkt te worden bepaald door de anatomische Ausgangssituatie (type resectie enzovoort), door de maat en soort van het defect en door de voorkeur van de chirurg. Regelmatig gebruikte technieken, waarvan in de literatuur adequate resultaten worden beschreven, zijn: de pectoralis major lap (PM-lap), de latissimus dorsi lap, de trapezius lap, de deltopectorale lap, de platysma lap, de epaulet lap, de naso labiale lap, de voorhoofdlap, de temporalis fascia lap en de temporalis spierlap. Het □werkpaard□ van deze lappen is de PM-lap. Deze lap is geschikt voor defecten in de gehele orofarynx en mondbodem, behalve voor palatum molle.

Ook logistieke redenen spelen een rol bij de keuze van reconstructietechniek. Bij gebruik van de latissimus dorsi lap en de trapezius lap moet de patiënt peroperatief worden gedraaid. Dit is voor velen een reden om deze lappen niet als eerste keus te beschouwen.

Gevasculariseerde vrije lappen

Microchirurgische reconstructie van weke delen heeft het gebruik van gesteelde lappen, met name de PM-lap, verdrongen. In de literatuur zijn geen harde argumenten voor deze vervanging te vinden. In een recent overzicht wordt een complicatiepercentage van 35% gevonden in een serie van 244 PM-lappen.⁴²⁹ Dit verklaart weliswaar het zoeken naar alternatieve reconstructietechnieken, echter hierover bestaan uitsluitend retrospectieve studies.⁴³⁰ Reconstructie met gevasculariseerde vrije lappen

kan om de volgende redenen de voorkeur verdienen boven reconstructie met een gesteelde musculocutane lap (PM-lap) :

- meer vrijheid bij het inhechten van de lap;
- de lap is beter doorbloed;
- de lap is minder volumineus.

Dit kan tot betere functionele resultaten leiden, in het bijzonder bij de reconstructie van de mondbodem en de tong⁴³⁰.

De meest gevreesde complicatie bij reconstructies met een vrije gevasculariseerde lap is het volledige verlies van de reconstructie ten gevolge van thrombose van de vaatsteel, een complicatie die in het hoofd-halsgebied bij minder dan 5% van de reconstructies optreedt. Het percentage naadreviesies ligt rond de 10%, waarvan ongeveer de helft succesvol is.

Het □werkpaard□ van de vrije lappen voor de weke delen reconstructie is de radialis onderarms lap. Het nadeel is het nogal opvallende litteken van de plaats en het in de praktijk overigens weinig zwaarwegende verlies van de arteria radialis.⁴³¹ Vooral vanwege de donorplaats morbiditeit, secundaire wondgenezing in 30-50% van de gevallen⁴³² met mogelijk problemen van handfunctionaliteit; een fractuurpercentage van 17⁴³³ -43%⁴³⁴ bij de osteocutane lap met een grotere kans op problemen van handfunctionaliteit, worden tegenwoordig steeds vaker alternatieve vrije huidlappen gebruikt. Deze zijn gebaseerd op een eindarterie voor het betreffende huidgebied, meestal een perforator, zodat geen functioneel belangrijke vaten hoeven te worden opgeofferd. Bovendien kunnen deze perforatorlappen zo worden gekozen dat het defect primair kan worden gesloten, wat tot een lagere donorplaats morbiditeit leidt.

Voorbeelden hiervan zijn:

- de laterale arm lap;^{435 436}
- de anterolaterale dijbeen lap;⁴³⁷
- de laterale dijbeen lap.⁴³⁸

Een recent vergelijkend onderzoek van intra-orale reconstructies met een radialis onderarm lap en met een laterale arm lap, geeft de voorkeur aan de laterale arm-lap.⁴³⁹ Dit niet-gerandomiseerde onderzoek geeft wel een trend weer. Ook de anterolaterale dijbeen lap lijkt in de literatuur een goede kans te maken de radialis onderarm lap als □werkpaard□ te gaan vervangen.⁴⁴⁰

Reconstructie van spierweefsel in de mondholte en orofarynx is beperkt tot de totale glossectomie defecten. Publicaties over functionele reconstructies met behulp van gereïnnerveerde spier laten nog geen conclusie toe. Voorlopig lijkt de spierfunctie slechts van marginale functionele betekenis en is de meeste winst te verwachten van het aanleveren van voldoende □bulk□. De vrije gevasculariseerde myocutane musculus rectus abdominis lap lijkt hiervoor als eerste in aanmerking te komen.^{441 442 443 444 445} Ook hier zal het streven naar minder donorplaats morbiditeit mogelijk een verschuiving geven in de richting van de perforator-lappen zoals de anterolaterale dijbeen lap de a. epigastrica profundaperforator lap en de a. glutea superior perforator lap.

Osteocutane reconstructies

Het gebruik van vrij gevasculariseerde lappen heeft een aantal reconstructies mogelijk gemaakt van defecten die in het verleden tot ernstige functionele en esthetische misvormingen leidden. Dit geldt vooral voor reconstructies waarbij bot betrokken is. Het gebruik van gevasculariseerd bot laat vooral bij pre- en postoperatieve radiotherapie een afname zien van postoperatieve complicaties ten opzichte van ongevasculariseerd bot.⁴⁴⁶ De meest gebruikte lappen voor osteocutane reconstructie zijn:

Fibula lap

De fibula lap is volgens veel auteurs voor onderkaakreconstructies de eerste keuze.^{453 454 455 456} Bot en huideiland zijn van goede kwaliteit en er is nauwelijks sprake van donorplaatsmorbiditeit. De vroeger als gouden standaard gehanteerde pre-operatieve angiografie kan bij patiënten zonder anamnestic vaatlijden worden vervangen door een duplex onderzoek. Bij vaatafwijkingen in het onderbeen is het gebruik van deze lap af te raden.

Crista iliaca lap

De lap levert bot van goede kwaliteit, lengte en vooral hoogte. De musculus obliquus internus abdominis kan worden gebruikt als intra-orale bedekking. Het huideiland dat in de lap kan worden opgenomen, is ongeschikt is voor intra-orale reconstructie, maar kan goed voor extra-orale reconstructie worden gebruikt.^{449 450} De lap heeft een aanzienlijke donorplaatsmorbiditeit, en is daarom in het algemeen tweede keus voor een mandibulare reconstructie. Voor de maxillare reconstructie wordt deze lap een prima keuze genoemd.^{451 452}

Radialis onderarm lap

Deze lap heeft relatief weinig bot, verdraagt osteotomieën slecht en leidt tot een relatief hoge donorplaatsmorbiditeit. Het bijbehorende huideiland is van uitstekende kwaliteit. Deze lap is geen eerste keuze voor de mandibulare reconstructie, maar kan wel worden gebruikt voor kleinere gecombineerde defecten.⁴⁴⁷

Scapula lap

De lap is moeilijk bereikbaar (peroperatief draaien van de patiënt), heeft een relatief dun botfragment en geeft donorplaatsmorbiditeit van de schouder; het huideiland is van uitstekende kwaliteit.⁴⁴⁸ Vanwege de moeilijke bereikbaarheid is deze lap meestal de derde keuze.

Mandibulareconstructie met een reconstructieplaat

In een recent Nederlands artikel wordt een retrospectieve studie beschreven van mandibula reconstructies door middel van een reconstructieplaat zonder toevoeging van bot. In meer dan 50% van de gevallen mislukte de reconstructie en in 36% van de gevallen diende de plaat te worden verwijderd; de conclusie is dat voor reconstructie van de mandibula een benige reconstructie de voorkeur verdient.⁴⁵⁷

De commissie is echter van mening dat voor kleine laterale segmentele mandibula defecten reconstructie met behulp van een reconstructieplaat, zonder bot, al dan niet in combinatie met weke delen, een acceptabele methode is en dat de resultaten bij deze indicatie beter zijn dan men op grond van bovengenoemde studie zou verwachten.

Conclusies:

Bij kleine defecten (T1-T2-tumoren) lijkt primaire sluiting de voorkeur te hebben boven een reconstructie.

Niveau 4: C ⁴²⁹

Voor reconstructie van de mandibula lijken de fibulalap en de crista iliactalap de lappen van voorkeur.

Niveau 3: C ^{453 454 455 456}

Voor de reconstructie van de maxilla komen in aanmerking de radialis onderarmvap, de crista iliactalap en een met rectuslap omwikkeld vrij bottransplantaat.

Niveau 3: C ^{451 452 453}

Er zijn aanwijzingen dat mandibulareconstructie met een metalen reconstructieplaat zonder bot tot een hoog percentage mislukkingen en problemen leidt.

Wanneer een primaire mandibulareconstructie met bot niet mogelijk is valt een reconstructieplaat te overwegen.

Niveau 3: C ⁴⁵⁷

Overwegingen:

Prefabricated flaps

Lappen kunnen geprefabriceerd worden om zodoende een betere reconstructie te verkrijgen en/of minder donorplaatsmorbiditeit. Voorbeelden zijn het gebruik van een □tissue-expander□ bij de radialis onderarmvap of bijvoorbeeld het aanbrengen van een huidtransplantaat op de radialis onderarm fascielap of de oppervlakkige temporalis fascielap.^{458 459} Deze techniek wordt al klinisch gebruikt, maar nog vrijwel niet voor primaire oncologische reconstructies.

Tissue engineering

De huidige reconstructieve technieken hebben alle hun eigen donorplaatsmorbiditeit. Nieuwe wegen om tot functioneel dezelfde reconstructies te komen, lijken in de □tissue engineering□ te liggen.^{460 461} Deze technieken worden nog niet of nauwelijks klinisch toegepast.

Vanwege de vele mogelijkheden en het gebrek aan vergelijkend onderzoek is geen conclusie op hoog niveau te trekken over het gebruik van specifieke reconstructiemethodes voor specifieke defecten.

Individuele patiëntgebonden factoren maken maatwerk in de reconstructieve chirurgie noodzakelijk.

Daarom hecht de werkgroep grote waarde aan de onderstaande aanbeveling.

Postoperatieve radiotherapie

Aanbevelingen:

Postoperatieve radiotherapie dient altijd plaats te vinden indien sprake is van □harde□ criteria. Indien sprake is van □zachte□ criteria kan men zowel kiezen voor postoperatieve radiotherapie als voor een expectatief beleid.

Het verdient aanbeveling de gehele behandeling, i.c. chirurgie en postoperatieve radiotherapie bij voorkeur binnen 12 weken af te ronden.

De dosis van de radiotherapie dient bij □intermediair□ risico tenminste 56 Gy te bedragen en bij □hoog□ risico tenminste 66 Gy.

Tabel 1 Indeling in risicogroepen postoperatieve radiotherapie

Criteria	Risico	Beleid
Harde criteria:	Hoog risico	Altijd postoperatieve radiotherapie
- Irradicale resectie		
- Lymfkliermetastasen met kapseldoorbraak		
- Twee of meer klieren		
Zachte criteria:	Intermediair risico	Postoperatieve radiotherapie aanbevolen
- Perineurale groei		
- T3-T4		
- Krappe resectieranden		
- Sprieterige groei		
Geen risicofactoren aanwezig	Laag risico	Geen adjuvante behandeling

Tabel 2 Overzicht geadviseerde totaaldosis voor postoperatieve radiotherapie

Indicatie	Totaaldosis
Primaire tumor	
verwijderd Radicaal de primaire tumor, maar indicatie postoperatieve radiotherapie o.b.v. T3-T4, perineurale groei, krappe radicaliteit en/of klierstatus	56 Gy
Microscopisch niet radicaal	66 Gy
Macroscopisch niet radicaal	70 Gy
Hals	
cN0 ipsi- en/of contralaterale niet geopereerde hals, waarbij RT is geïndiceerd o.b.v. risicofactoren primaire tumor	46 Gy
pN0 ipsi- en/of contralaterale geopereerde hals, waarbij RT is geïndiceerd o.b.v. risicofactoren primaire tumor	46-50 Gy
PN+ zonder kapseldoorbraak	56 Gy
PN+ met kapseldoorbraak	66 Gy

Literatuurbespreking:Wetenschappelijke onderbouwing*Indicaties voor postoperatieve radiotherapie*

Risicofactoren voor het ontwikkelen van een locoregionaal recidief bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied zijn:

- positieve resectieranden;^{462 463 464 465 466 467}
- lymfkliermetastasen met kapseldoorbraak;^{466 468 469 470 471 472 473 474}
- multipele (meer dan één) lymfkliermetastasen;^{473 474 475}
- T3-T4-tumoren;^{463 464 475}
- krappe resectieranden;^{462 463 464}
- perineurale groei;^{470 476 477}
- sprieterige groei.⁴⁷⁸

De eerste drie risicofactoren, de harde criteria, leveren een □hoog risico□ op voor een locoregionaal recidief; de vier laatste factoren, de zachte criteria, leveren een □intermediair risico□ op.

Indien geenvan de genoemde risicofactoren aanwezig is, is sprake van een □laag risico□ en bestaat geen indicatie voor postoperatieve radiotherapie. De locoregionale controle bij deze patiënten is > 90% na vijf jaar.⁴⁷⁹ De overtuiging dat postoperatieve radiotherapie een verbetering geeft van de locoregionale tumorcontrole is vooral gebaseerd op een groot aantal retrospectieve studies uit de jaren □70 en □80.^{469 480 481 482 483} Uit deze studies blijkt dat postoperatieve radiotherapie vooral zinvol is in geval van positieve resectieranden en halskliermetastasen, vooral met kapseldoorbraak.

In de meeste studies wordt naast een verbeterde locoregionale controle ook een overlevingsvoordeel gevonden.^{480 481 482}

Hoewel geen grote gerandomiseerde studies bestaan waarin de waarde van postoperatieve radiotherapie na chirurgie is aangetoond, wordt postoperatieve radiotherapie zowel nationaal als internationaal als standaard beschouwd bij bovengenoemde prognostisch ongunstige kenmerken.

Preoperatieve versus postoperatieve radiotherapie

In twee gerandomiseerde studies wordt preoperatieve radiotherapie vergeleken met postoperatieve radiotherapie.^{484 485} Slechts een van deze twee studies heeft ook patiënten met mondholte-/orofarynxcarcinomen ingesloten.⁴⁸⁴ In deze studie (RTOG 73-03) waarin 129 patiënten een mondholte-/orofarynxcarcinoom hadden, werd gerandomiseerd tussen pre-operatieve radiotherapie (50 Gy + chirurgie), postoperatieve radiotherapie (chirurgie + 60 Gy) of primaire radiotherapie (65-70 Gy) met □salvage□ chirurgie. De locoregionale controle in de groep met postoperatieve radiotherapie was significant beter dan de preoperatief bestraalde groep.

De resultaten van een systematische □review□⁴⁸⁶ suggereren dat postoperatieve radiotherapie een betere locoregionale controle geeft dan pre-operatieve radiotherapie. Deze □review□ is gebaseerd op de resultaten van negen retrospectieve studies en de twee bovengenoemde prospectieve studies. Wat betreft de overleving werd geen verschil gevonden.

Daarnaast heeft postoperatieve radiotherapie het voordeel dat een nauwkeurig histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat kan worden uitgevoerd, waardoor selectie van patiënten die in aanmerking komen voor radiotherapie beter mogelijk is. Bovendien kunnen het doelvolumen en de dosis van de radiotherapie worden gemodificeerd aan de hand van de postoperatieve bevindingen.

Behandelduur

De totale behandelduur wordt bepaald door het interval tussen chirurgie en het starten van de radiotherapie en door de totale duur van de radiotherapie.

In de meeste studies wordt in de univariate analyse een significant betere locoregionale controle gevonden bij een korter interval.^{467 479} In een van deze studies bleek het interval tussen chirurgie en radiotherapie alleen van belang bij die patiënten die bestraald waren volgens een conventioneel fractioneringsschema (66 Gy in 7 weken).³⁷⁹ In deze studie werd in dezelfde groep ook een overlevingsvoordeel waargenomen. In een van de twee studies waarin een multivariate analyse werd verricht, bleek het interval een onafhankelijke prognostische factor.⁴⁸⁷

Het belang van de totale behandelduur van de radiotherapie werd onderzocht in een gerandomiseerde studie.⁴⁷⁹ In deze studie werd gerandomiseerd tussen 66 Gy in 7 weken versus 66 Gy in 5 weken volgens een geaccelereerd schema met □concomitant boost□ techniek. In totaal werden 151 patiënten geïnccludeerd met een intermediair of hoog risico op een locoregionaal recidief na chirurgie. Hoewel niet statistisch significant, was zowel de locoregionale controle als de overleving beter in de groep die geaccelereerd was bestraald.. In een aantal retrospectieve studies wordt een zelfde trend waargenomen.^{462 487}

In studies⁴⁷⁹ waarin is gekeken naar de totale behandelduur vanaf chirurgie tot en met de radiotherapie^{467 479 487 488} bleek in een studie⁴⁷⁹ de totale behandelduur van groot belang voor de locoregionale controle en de overleving.

Dosis-effect relatie radiotherapie

In de enige prospectief gerandomiseerde studie⁴⁷⁴ naar een dosis-effect relatie van postoperatieve bestraling werden patiënten ingedeeld in laag en hoog risico, op basis van het aantal vermeende risicofactoren. Patiënten met een laag risico werden gerandomiseerd tussen 52,2-54,0 Gy versus 63 Gy, terwijl patiënten met een hoog risico werden gerandomiseerd tussen 63 Gy en 68 Gy. Na de eerste interim analyse werd de dosis in de lage dosis arm van de laag-risico-patiënten verhoogd naar 57,6 Gy in verband met een onverwacht hoge incidentie van locoregionale recidieven. In de uiteindelijke analyse werd in de laag-risico-groep geen dosis-effect relatie boven 57,6 Gy gevonden. De twee-jaars locoregionale controle bij patiënten met kapseldoorbraak was 52% na 57,6 Gy, 74% na 63 Gy en 72% na 68,4 Gy (p = 0,03). Boven 63 Gy werd geen dosis-effect relatie meer waargenomen.

In sommige retrospectieve series werd een dosis-effect relatie gevonden bij patiënten met positieve resectieranden.^{468 489 490} In deze situatie lijkt de lokale controle te verbeteren bij een dosis hoger dan 66 tot 68 Gy.^{489 490}

Doelvolumina

Over de kans op occulte lymfkliermetastasen in de contralaterale hals bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom is weinig bekend. In een studie bij 90 patiënten met een cN0 mondholtecarcinoom, die een dubbelzijdige supraomohyoïdale halsklierdissectie ondergingen werden contralaterale lymfkliermetastasen in level I, II en III gevonden bij respectievelijk 13%, 11% en 0% van de patiënten.⁴⁹¹ Bij een kleine serie van 46 patiënten met een tongbasiscarcinoom, die een chirurgische resectie en ipsilaterale halsklierdissectie ondergingen zonder postoperatieve radiotherapie, bleek 22% van

de patiënten contralaterale lymfkliermetastasen te ontwikkelen.⁴⁹² In een aantal studies werden patiënten met duidelijk gelateraliseerde tumoren van de orofarynx bestraald op het primaire proces en de ipsilaterale hals. Het percentage recidieven in de contralaterale hals was 5%.^{493 494 495} In geen van deze series was iets bekend over de ipsilaterale pN-status. Aangezien geïsoleerde contralaterale lymfkliermetastasen vrijwel niet voorkomen, is de kans op occulte contralaterale lymfkliermetastasen bij een pN0-ipsilaterale-hals (electieve halsklierdissectie) waarschijnlijk nog lager. Op grond hiervan kan men concluderen dat, indien bij goed gelateraliseerde tumoren (minimaal 1 cm van de mediaanlijn) van de mondholte en orofarynx na electieve halsklierdissectie sprake blijkt te zijn van een pN0-pN1 hals, geen indicatie bestaat voor postoperatieve radiotherapie van de contralaterale hals. Echter, in de literatuur zijn onvoldoende aanwijzingen te vinden om af te zien van electieve bestraling van de contralaterale hals indien de primaire tumor de mediaanlijn overschrijdt of indien sprake is van een ipsilaterale pN2- of pN3-hals.

Postoperatieve chemoradiotherapie

De waarde van toevoeging van chemotherapie aan postoperatieve radiotherapie is onderzocht in twee gerandomiseerde studies.^{496 497}

In beide studies werd postoperatieve radiotherapie alléén vergeleken met postoperatieve radiotherapie met concomitante chemotherapie (cisplatinum 100 mg/m² op dag 1, 22 en 43). De resultaten van de EORTC studie toonden dat de toevoeging van chemotherapie een significante verbetering gaf van de ziektevrije overleving, de locoregionale tumorcontrole en de overleving. In de RTOG/Intergroup studie werd, behalve een klein voordeel van de ziektevrije overleving en de locoregionale controle, geen voordeel gevonden van de andere eindpunten. Wel bestond een evidente toename van de toxiciteit indien chemotherapie werd toegevoegd. De follow-up is nog relatief kort. De waarde van chemotherapie toegevoegd aan postoperatieve radiotherapie is dan ook nog niet duidelijk.

Conclusies:

Belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een locoregionaal recidief zijn positieve resectieranden, lymfkliermetastase(n) met kapseldoorbraak, multipole lymfkliermetastasen, T3-T4-tumoren, krappe resectieranden, perineurale groei en spruiterige groei.

Voor de eerstgenoemde drie factoren bestaan studies die aangeven dat postoperatieve radiotherapie de locoregionale tumorcontrole en in mindere mate de overleving verbeteren.

Voor de overige indicaties zijn geen studies voorhanden die de toegevoegde waarde van postoperatieve radiotherapie bevestigen.

Niveau 2: B ^{469 480 481 482 483}

Postoperatieve radiotherapie leidt tot een betere locoregionale tumorcontrole dan preoperatieve radiotherapie.

Niveau 2: B ^{484 486}

De totaal dosis van de postoperatieve radiotherapie is in geval van kapseldoorbraak of microscopische irradiationaliteit tenminste 66 Gy (2 Gy per fractie) te zijn; bij intermediair risico tenminste 56 Gy (2 Gy per fractie).

Bij macroscopische irradiationaliteit wordt bestraald conform de richtlijnen voor primaire radiotherapie.

Niveau 2: A2 ⁴⁷⁴ ;B ^{462 489 490}

Het verdient aanbeveling met postoperatieve radiotherapie te starten binnen 6 weken na chirurgie.

Niveau 2: B ^{479 462 487 488}

Overwegingen:

Omdat een positieve relatie bestaat tussen het aantal risicofactoren en de kans op een locoregionaal recidief, is de werkgroep van mening dat radiotherapie altijd is geïndiceerd indien een of meer harde criteria aanwezig zijn.

Bij de aanwezigheid van de zachte criteria is de indicatie voor radiotherapie slechts gebaseerd op het feit dat deze factoren een verhoogd risico geven op locoregionaal recidief. In deze gevallen met een intermediair risico kan men kiezen voor postoperatieve radiotherapie, maar op grond van individuele factoren ook voor een expectatief beleid. Factoren die hierbij een rol kunnen spelen zijn bijvoorbeeld leeftijd, levensverwachting en de mate van botinvasie.

Op grond van theoretische overwegingen lijkt het verstandig het interval tussen de chirurgie en het starten van de radiotherapie zo kort mogelijk te houden, bij voorkeur korter dan zes weken. Hetzelfde kan worden

gesteld voor de duur van de radiotherapie.

Wat betreft de totaaldosis van de postoperatieve radiotherapie wordt om praktische redenen voor beide hoog risico indicaties gekozen voor een totaaldosis van 66 Gy. In geval van een intermediair risico kan worden volstaan met een totaaldosis van 56 Gy.

Irresectabele tumoren

Aanbevelingen:

- Bij de behandeling van irresectabele carcinomen van de mondholte en orofarynx gaat de voorkeur uit naar gelijktijdige conventionele chemoradiotherapie, bijvoorbeeld: 70 Gy in 7 weken, 2 Gy/F, 5 x per week, in combinatie met cisplatinum op dag 1, 22 en 43;
- Voor patiënten bij wie chemotherapie is gecontraïndiceerd, gaat de voorkeur uit naar geaccelereerde en/of gehyperfractioneerde radiotherapie;
- Geaccelereerde radiotherapie, bijvoorbeeld: 68-70 Gy in 6 weken, 2 Gy/F, 6 x per week 72 Gy in 6 weken, 1,8 Gy/F, 5 x per week met een gelijktijdige boost 1,5 Gy als tweede fractie in de laatste 12 dagen;
- Gehyperfractioneerde radiotherapie, bijvoorbeeld: 81,6 Gy in 7 weken, 1,2 Gy/F 2 x per dag.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Bij de beoordeling van de operabiliteit van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom speelt een aantal factoren een rol. De resectabiliteit van het primaire proces staat hierbij centraal.

Met een irresectabel proces wordt bedoeld dat het proces lokaal en/of regionaal zo is uitgebreid dat een macroscopisch radicale resectie met behoud van vitale structuren onmogelijk is. Vaste criteria voor deze uitbreiding worden in de literatuur niet gevonden. Uitgebreide betrokkenheid van de schedelbasis, intracerebrale uitbreiding, doorgroei in de cervicale wervelkolom, doorgroei in de enige functionele arteria carotis communis of arteria carotis interna, maar ook doorgroei in de nasofarynx, de fossa pterygopalatina of de fossa infratemporalis maken radicale chirurgie vrijwel onmogelijk. Hoewel een maximale debulking met postoperatieve radiotherapie met curatieve intentie kan worden gegeven, moet het proces toch als irresectabel worden beschouwd.

Een aparte groep wordt gevormd door patiënten bij wie radicale chirurgie met behoud van vitale structuren weliswaar mogelijk is, maar het te verwachten functieverlies als onacceptabel moet worden beschouwd; in deze situatie wordt gesproken van functionele irresectabiliteit. Voorbeelden hiervan zijn totale glossectomie, totale mandibulectomie en/of arteria carotis communis resectie. Door toenemende mogelijkheden op reconstructief gebied verschuift deze grens.

Het begrip operabel zijn houdt in dat de algehele lichamelijke en geestelijke conditie van patiënt voldoende moet zijn om de gewenste operatie op een verantwoorde wijze te laten plaatsvinden. Genoemde factoren vormen echter zelden een absolute contra-indicatie voor grotere hoofd-hals chirurgische ingrepen. De leeftijd is in principe van ondergeschikt belang. Patiënten die vanwege co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep, vallen buiten het bestek van dit hoofdstuk.

Definitie

Samenvattend kunnen de volgende definities worden gehanteerd:

Absoluut irresectabel: de lokale en/of regionale uitbreiding van de tumor maken een macroscopisch radicale resectie met behoud van vitale structuren onmogelijk.

Functioneel irresectabel: radicale chirurgie met behoud van vitale structuren is weliswaar mogelijk, maar het te verwachten functieverlies wordt door patiënt en/of arts als onacceptabel beschouwd.

Wetenschappelijke onderbouwing

De behandeling bij irresectabele tumoren kan bestaan uit radiotherapie alléén of een combinatie van radiotherapie en chemotherapie.

Radiotherapie

Geaccelereerde radiotherapie

De laatste vijf jaar zijn de resultaten van een groot aantal gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin conventionele radiotherapie (CRT), 66-70 Gy, 2 Gy per fractie, 5 x per week, is vergeleken met geaccelereerde radiotherapie (ART), gehyperfractioneerde radiotherapie (HFRT) en/of een combinatie hiervan (bijvoorbeeld CHART). Met geaccelereerde radiotherapie wordt een verkorting van de totale behandelduur bereikt en daarmee de repopulatie van tumorcellen verkleind.

In een aantal studies is ART vergeleken met CRT. [498](#) [499](#) [500](#) [501](#) [502](#) [503](#) [504](#) [505](#) [506](#) [507](#) Het aandeel van patiënten met een mondholtecarcinoom varieert van 11-31%; het percentage orofarynxcarcinomen varieert

van 26-66%. In geen van deze studies is duidelijk in hoeverre de onderzochte populatie bestaat uit irresectabele tumoren. Sommige studies beperken zich tot stadium III en IV,^{498 499 500} maar bij de meeste studies zijn ook lagere stadia geïnccludeerd.^{501 502 503 504 505 506} In vijf studies^{499 502 503 504 507} werd de totale behandelduur verkort met een week of meer, zonder reductie van de totaal dosis; hierbij werd in vier van de vijf studies een significant betere locoregionale tumorcontrole gevonden in de geaccelereerde arm^{502 503 504 507}. In een studie⁵⁰² werden twee varianten van ART vergeleken met CRT. In de arm waarbij geaccelereerd werd bestraald met een concomitant boost techniek (ART-ccb) werd een significant betere locoregionale tumorcontrole gevonden dan met CRT, terwijl dit niet het geval was voor de "split-course" geaccelereerde arm (ART-split). Van de studies waarin in de geaccelereerde arm de totaal dosis werd gereduceerd,^{498 500 501 505 506} werd slechts in een studie⁴⁹⁸ een significante verbetering van de locoregionale tumorcontrole gevonden.

Ondanks de gunstige effecten op de locoregionale tumorcontrole van ART zonder reductie van de totaal dosis wordt bij slechts een studie een significante verbetering gevonden van de overleving.⁵⁰⁴ In studies waarbij in de geaccelereerde arm de totaal dosis werd gereduceerd, werd geen overlevingsvoordeel waargenomen.

Gehyperfractioneerde radiotherapie

Met hyperfractioneren kan men door het gebruik van een lagere fractiedoses een hogere totaal dosis toedienen.

In alle studies waarin een dosisescalatie van meer dan 7 Gy werd toegepast in de gehyperfractioneerde arm, werd een significante verbetering van de locoregionale controle waargenomen.^{502 508 509 510} Hoewel niet in alle studies significant, werd bij alle studies een overlevingsvoordeel waargenomen van ongeveer 10% in de gehyperfractioneerde arm.^{502 508 510 511}

Chemoradiotherapie

In vijf meta-analyses werd de waarde van het toevoegen van chemotherapie aan radiotherapie onderzocht.^{514 515 516 517 518} De populaties die in deze meta-analyses zijn onderzocht, bestaan grotendeels uit patiënten met een orofarynxcarcinoom en slechts voor een klein deel uit patiënten met een mondholtecarcinoom.

Uit de enige analyse⁵¹⁷ die gebruik maakt van individuele patiëntgegevens blijkt dat gelijktijdige chemoradiotherapie een significante winst in overleving geeft van 8%. Winst in overleving werd niet aangetoond voor neo-adjuvante chemotherapie. Op basis van een recente meta-analyse,⁵¹⁴ waarin alleen die studies werden meegenomen waarin gelijktijdige chemoradiotherapie was vergeleken met radiotherapie alléén, kan worden geconcludeerd dat gelijktijdige chemoradiotherapie een winst in overleving geeft van 11% ten opzichte van conventionele radiotherapie. Het meest effectief zijn cisplatinum bevattende schema's.

De toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie geeft hematologische toxiciteit en aanzienlijke toename van de acute bijwerkingen van de radiotherapie.^{519 520 521 522} In vrijwel al deze studies werden alleen patiënten geïnccludeerd met een goede performance (WHO 0-2) en een leeftijd van 18 tot 75 jaar.

Geaccelereerde/gehyperfractioneerde radiotherapie in combinatie met chemotherapie

Recent is een aantal gerandomiseerde studies verricht waarin gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie alleen zijn vergeleken met gelijktijdige gehyperfractioneerde/geaccelereerde chemoradiotherapie. De in deze studies gehanteerde fractioneringsschema's voldoen echter niet aan de criteria voor acceleratie of hyperfractionering.^{519 520 523 524 525}

Conclusies:

Het is aangetoond dat geaccelereerde radiotherapie, waarbij de totale behandelduur met minimaal een week wordt verkort zonder reductie van de totaal dosis, een verbetering geeft van de locoregionale tumorcontrole en mogelijk ook van de overleving ten opzichte van conventionele radiotherapie.

Niveau 1: A2 ^{502 507 503 504}

Het is aangetoond dat gehyperfractioneerde radiotherapie, waarbij bij gelijke behandelduur de totaal dosis met ongeveer 10 Gy wordt verhoogd, een verbetering geeft van de locoregionale tumorcontrole en de overleving ten opzichte van conventionele radiotherapie.

Niveau 1: A2 ^{508 509 502 510 511}

Het is aangetoond dat gelijktijdige chemoradiotherapie met cisplatinum bevattende chemotherapie een overlevingsvoordeel geeft van ongeveer 10% ten opzichte van conventionele radiotherapie alleen, maar leidt tot een toename van acute bijwerkingen.

Niveau 1: A1 [514](#) [517](#)

De werkgroep is van mening dat vooralsnog onvoldoende argumenten lijken te bestaan om gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie in combinatie met chemotherapie als standaardbehandeling toe te passen.

Niveau 4: D

Overwegingen:

Omdat geen studies zijn verricht waarbij gehyperfractioneerde of geaccelereerde radiotherapie is vergeleken met gelijktijdige conventionele chemoradiotherapie, is het niet mogelijk een uitspraak te doen over welke niet-chirurgische behandeling bij irresectabele tumoren de voorkeur verdient. In de studies waarbij is gekeken naar nieuwere fractioneringsschema's zijn meestal ook de lagere stadia geïncordeerd. [502](#) [503](#) [510](#) Bij de studies waarbij de toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie is onderzocht, betreft het vaker de hogere stadia en ook vaker de irresectabele tumoren.

Op grond hiervan gaat bij irresectabele tumoren, naar het oordeel van de werkgroep, de voorkeur uit naar gelijktijdige chemoradiotherapie. Gezien de ernstige acute toxiciteit van gelijktijdige chemoradiotherapie dient deze therapie alleen te worden gegeven bij relatief jonge patiënten (18-75 jaar) die in een goede algehele conditie verkeren (WHO 0-2) en weinig co-morbiditeit hebben.

Bij patiënten bij wie chemotherapie is gecontraïndiceerd, gaat de voorkeur uit naar geaccelereerde of gehyperfractioneerde radiotherapie. De resultaten laten zien dat zowel ART als HFRT betere resultaten geeft dan CRT, zowel van de locoregionale tumorcontrole als van de overleving. Uit de literatuur blijkt dat zowel ART als HFRT een toename geeft van de acute toxiciteit, in het bijzonder van mucositis. In het algemeen wordt de toename van acute toxiciteit als aanvaardbaar geïnclassificeerd. Op grond van een aantal retrospectieve studies lijkt geen reden te bestaan om oudere patiënten geaccelereerde of gehyperfractioneerde radiotherapie te onthouden. [512](#) [513](#)

Hoewel het aandeel van patiënten met een mondholtecarcinoom in vrijwel alle studies relatief klein is, zijn er weinig argumenten om te veronderstellen dat de reactie op therapie van mondholtecarcinomen anders zou zijn dan die van tumoren uitgaande van de orofarynx. Dewerkgroep acht daarom de genoemde adviezen zowel van toepassing op carcinomen van de orofarynx als van de mondholte.

Follow-up

Aanbevelingen:

Controleschema follow-up

	1e jaar	2e jaar	3e jaar	4e jaar	5e jaar
Interval in maanden	2 - 3	3	4 - 6	6	6

Het is wenselijk dit controleschema te handhaven totdat nieuwe gegevens beschikbaar zijn. Een jaarlijkse of halfjaarlijkse X-thorax lijkt niet zinvol.

Het is aan te bevelen om bij alle patiënten bij wie de schildklier geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld heeft gelegen regelmatig (bijvoorbeeld elke 6 maanden) de schildklierfunctie gedurende de gehele follow-up periode te controleren.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Het controleren van een patiënt na behandeling met curatieve intentie van een mondholte-/orofarynxcarcinoom heeft de volgende doelen:

- vroegtijdig opsporen van een lokaal en/of regionaal recidief om een nieuwe curatieve of minstens levensverlengende behandeling in te stellen;
- psychosociale begeleiding ([zie hoofdstuk Psychosociale hulpverlening](#));
- behandeling en registratie van acute en late bijwerkingen en complicaties van de therapie;
- begeleiding van en anticipatie op revalidatie na behandeling;
- vroegtijdig signaleren van metastase(n) op afstand;
- vroegtijdig signaleren van een tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied, de slokdarm of de lagere luchtwegen;
- evaluatie van het eigen therapeutisch handelen (kwaliteitscontrole).

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.

Het uitgangspunt bij de huidige schema's is de veronderstelling dat regelmatige controles bijdragen aan een betere levensverwachting. De prognostische relevantie van de schema's bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom is echter niet in gerandomiseerde studies onderzocht.

Bij lokale en/of regionale recidieven van patiënten, die in eerste instantie alleen met radiotherapie of beperkte chirurgie zijn behandeld, bestaan vaak nog curatieve mogelijkheden. Bij patiënten, die echter reeds een combinatiebehandeling van radiotherapie en uitgebreide chirurgie hebben ondergaan, is de prognose in het algemeen slecht. Ook bij tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied speelt de eerder gegeven behandeling een belangrijke rol bij de te bereiken curatiekansen. Wanneer tijdens de follow-up metastase(n) op afstand worden ontdekt, is de prognose meestal infaust.

Frequentie en duur controle

In de literatuur bestaat geen consensus over de frequentie en de duur van de controles. De duur van de follow-up varieert van vijf jaar tot levenslang. In de periode met de hoogste recidiefkans, de eerste twee tot drie jaar, vindt intensieve controle plaats. Ook de frequentie van follow-up varieert aanzienlijk, bijvoorbeeld in het eerste jaar van 6 tot 12 keer per jaar. Slechts een aantal studies behandelt dit onderwerp, maar deze zijn louter beschrijvend. [600](#) [601](#) [602](#) [603](#) [604](#) [605](#) [606](#)

In Nederland bestaat min of meer overeenstemming over de duur en de frequentie van de controles na een in opzet curatieve behandeling van een mondholte-/orofarynxcarcinoom.

De oorspronkelijke tumorlokalisatie, de TNM-classificatie en de aard van de behandeling hebben geen invloed op het controleschema. Op grond van de literatuur lijkt het verantwoord de controles uit te voeren volgens onderstaand schema en de periode van vaste controles na vijf jaar te beëindigen.

Controleschema follow-up

	1e jaar	2e jaar	3e jaar	4e jaar	5e jaar
Interval in maanden	2 - 3	3	4 - 6	6	6

X-thorax

In de meeste centra wordt naast een onderzoek van het hoofd-halsgebied ook regelmatig (frequentie 1-2 x per jaar) een thoraxfoto gemaakt voor het vroegtijdig opsporen van een primair bronchuscarcinoom. Het nut van een jaarlijkse of halfjaarlijkse thoraxfoto in de follow-up is niet aangetoond.^{607 608 609} Dit geldt ook voor andere onderzoeken zoals bronchoscopie of sputumcytologie.⁶¹⁰ Gerandomiseerde studies, die de waarde van dergelijk routine-onderzoek bestuderen, ontbreken.

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 long⁶¹¹ ([zie ook hoofdstuk Multipiele primaire tumoren](#)).

Hypothyreoïdie

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%.^{613 614 615} Een multivariate analyse bij 221 patiënten naar mogelijke risicofactoren voor het optreden van hypothyreoïdie liet zien dat hoge bestralingsdosis, het niet uitblokken van de schildklier in het bestralingsveld, de combinatie van radiotherapie en halschirurgie en de duur van de follow-up significante parameters waren.⁶¹³ Op grond hiervan lijkt het nuttig de schildklierfunctie regelmatig te controleren.

Conclusies:

Het lijkt verantwoord de periode van vaste controles vijf jaar na de diagnose van de indextumor te beëindigen.

[Niveau](#) 4: D

Het is niet aangetoond dat een jaarlijkse of halfjaarlijkse X-thorax bijdraagt aan een betere overleving.

[Niveau](#) 3: C ^{612 609}

Bij de behandeling van mondholte-/orofarynxcarcinomen treedt regelmatig hypothyreoïdie op bij patiënten bij wie de schildklier geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld heeft gelegen. Derhalve wordt aandacht gevraagd voor regelmatige controle van de schildklierfunctie.

[Niveau](#) 3: C ^{613 615}

Overwegingen:

Vanwege het ontbreken van gegevens over de doelmatigheid van het gebruikelijke controleschema kan men hiervan afwijken indien hiertoe noodzaak bestaat.

Ondersteunende zorg

Lokaal recidief diagnostiek

Aanbevelingen:

Een lokaal of regionaal recidief na radiotherapie dient bij voorkeur te worden behandeld door middel van chirurgie.

Een hoge dosis re-irradiatie kan worden overwogen bij:

- positieve resectieranden en/of kliermetastasen met kapseldoorbraak na □salvage□ chirurgie (adjuvante re-irradiatie); irresectabel recidief (primaire re-irradiatie en/of chemotherapie).

- Een irresectabel lokaal recidief van een alléén chirurgisch behandeld mondholte-/orofarynxcarcinoom kan worden behandeld met radiotherapie;

Een regionaal recidief van een alleen chirurgisch behandeld mondholte-/ of orofarynxcarcinoom komt in aanmerking voor een halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie op indicatie.

Literatuurbespreking:

Behandeling van recidief tumoren

Wetenschappelijke onderbouwing

De resultaten van de behandeling van recidief tumoren zijn in het algemeen slechter dan van een primaire behandeling. De kans op een succesvolle primaire behandeling van hoofd-halscarcinomen bedraagt ongeveer 50%,^{526 527} terwijl de kans op een succesvolle □salvage□ behandeling slechts 16% bedraagt.⁵²⁸

Een van de belangrijkste oorzaken van het falen van de behandeling bij carcinomen in de mondholte en orofarynx is het ontwikkelen van een lokaal recidief dat bij ongeveer 20-30% van de patiënten optreedt en/of een regionaal recidief dat bij ongeveer 10-15% van de patiënten optreedt na primaire behandeling; het falen van de behandeling als gevolg van metastasen op afstand komt minder frequent voor en bedraagt 5-10%.^{526 527} Een ander belangrijk probleem is het optreden van een tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied.

De behandeling van een recidief of een tweede primaire tumor wordt vaak gecompliceerd door de eerder gegeven behandeling, vooral als deze aandoeningen zich manifesteren in reeds bestraald gebied. Bij de keuze van de □salvage□ behandeling zal daarom een afweging dienen te worden gemaakt tussen de levensverwachting en het te verwachten voordeel van deze behandeling in termen van tumorcontrole en overleving, versus de te verwachten therapie-geïnduceerde acute en late morbiditeit. Uit een multivariate analyse⁵²⁹ bij 515 patiënten met een recidief in eerder bestraald gebied, bleken de volgende factoren van belang voor de overleving:

- interval tussen primaire behandeling en recidief;
- lokalisatie van het recidief;
- performance status van de patiënt;
- stadium van het recidief.

Lokaal en/of regionaal recidief na radiotherapie en/of chirurgie

Indien sprake is van een lokaal en/of regionaal recidief na een curatieve dosis radiotherapie, zal in het algemeen worden gekozen voor □salvage□ chirurgie. Uit een recent gepubliceerde meta-analyse bleek dat bij recidief stadium III-IV mondholtecarcinomen een vijfjaarsoverleving na □salvage□ chirurgie kan worden bereikt van gemiddeld 43% (35-55%). Bij □salvage□ chirurgie na initiële radiotherapie van carcinomen van de orofarynx/hypofarynx was dit 26% (23-35%).⁵³⁰ Het aantal ernstige postoperatieve complicaties bedroeg 27% (5-48%). Uit deze analyse kon geen groep worden geïdentificeerd met een zo slechte prognose dat van een (mutilerende) □salvage□ behandeling zou moeten worden afgezien.

Indien na □salvage□ chirurgie sprake is van een (sterk) verhoogd risico op een locoregionaal recidief, bijvoorbeeld bij microscopisch irradicale resectie of lymfkliermetastasen met kapseldoorbraak, is postoperatieve re-irradiatie een overweging. In een drietal studies^{531 532 533} werd curatieve re-irradiatie na □salvage□ chirurgie toegepast bij patiënten met risicofactoren voor een tweede locoregionaal recidief. De tweejaarsoverleving varieerde van 36-45% en de vijfjaarsoverleving, die slechts in een van de studies werd genoemd, bedroeg 20%.⁵³¹ De frequentie van graad III en IV complicaties was echter hoog, variërend van 11-40%.

Vergelijkende studies, waarin expectatief postoperatief beleid werd vergeleken met re-irradiatie, zijn niet uitgevoerd.

Wanneer sprake is van irresectabiliteit van het recidief of van de tweede primaire tumor, dient te worden overwogen of patiënt in aanmerking komt voor een hoge dosis re-irradiatie, eventueel in combinatie met chemotherapie.

In drie studies werd het effect van hoge dosis re-irradiatie bestudeerd.^{534 535 536} In een studie werden 82

van de 100 ingesloten patiënten uitwendig bestraald met een dosis van 50 Gy of hoger.⁵³⁶ Hiermee was de vijfjaarsoverleving 17% bij de recidief tumoren en 37% bij tweede primaire tumoren.

Het aantal ernstige complicaties in deze studies varieert van 9-21%. Vijf van de 160 patiënten (3%) overleden als gevolg van een massale bloeding.

In andere studies werd een hoge dosis radiotherapie gecombineerd met concomitante chemotherapie volgens het Vokes-protocol of hiervan afgeleide protocollen.^{533 537 538 539 540 541 542 543} Hierbij wordt radiotherapie met concomitante chemotherapie (5-FU + hydroxyurea) gegeven op dag 1 t/m 5 gevolgd door een periode van 9 dagen rust, waarbij wordt gestreefd naar een dosis van 60 Gy, bij sommige studies tot een cumulatieve dosis van 110 Gy.⁵³⁷ De twee-jaarsoverleving van deze patiënten met vaak uitgebreide en irresectabele tumoren, varieerde van 5-21%. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten traden ernstige complicaties op, zoals sepsis, pneumonie en massale bloedingen. Het percentage fatale complicaties varieerde in deze studies van 0-14%.

De resultaten van hoge dosis re-irradiatie, al of niet in combinatie met concomitante chemotherapie, lijken beter dan die met palliatieve chemotherapie worden bereikt.

Lokaal en/of regionaal recidief na chirurgie

Lokaal recidief van de mondholte

De kans op lokale controle na primaire behandeling van T1-2 mondholtecarcinomen is zowel met primaire radiotherapie als met chirurgie meer dan 80%. Bij een lokaal recidief na primaire chirurgie komt de patiënt in principe in aanmerking voor radiotherapie.

Bij een lokaal recidief na een beperkte lokale chirurgische ingreep zal een uitgebreidere heroperatie, met de te verwachten morbiditeit en de mogelijkheid van postoperatieve radiotherapie, dienen te worden afgewogen tegen alléén radiotherapie.

De meeste T3-4 mondholtecarcinomen worden primair gecombineerd behandeld. Als een recidief optreedt na alléén primaire chirurgie, zal dezelfde overweging opgaan als voor een recidief van T1-2 mondholtecarcinomen: in principe radiotherapie.

Lokaal recidief van de orofarynx

Omdat primaire chirurgische behandeling van orofarynxcarcinomen met aanzienlijke morbiditeit gepaard gaat, heeft primaire radiotherapie steeds vaker de voorkeur. De grotere carcinomen worden meestal gecombineerd behandeld. Chirurgische behandeling van een lokaal recidief zal, indien al mogelijk, ook gepaard gaan met aanzienlijke morbiditeit. Omdat bij recidief behandeling vaak radiotherapie is geïndiceerd, zal radiotherapie alléén moeten worden afgewogen tegen een eventuele gecombineerde chirurgisch-radiotherapeutische behandeling.

Regionaal recidief

Bij een regionaal recidief in een onbehandelde hals kan met een halsklierdissectie, gevolgd door radiotherapie op indicatie, ongeveer 50% van de patiënten worden genezen.⁵⁴⁴

Een regionaal recidief in een alléén chirurgisch behandelde hals is een uitzondering en treedt bij minder dan 5% van de patiënten op.^{544 545} Indien de halskliermetastasen zich in eerder uitgeruimde regio's bevinden, bestaan geen chirurgische mogelijkheden meer en is radiotherapie geïndiceerd. De curatiekans is echter laag: 5%.⁵⁴⁴

Bij een regionaal recidief buiten de eerder electief behandelde regio's is zo mogelijk chirurgie met postoperatieve radiotherapie geïndiceerd.

Conclusies:

De resultaten van behandeling van een tumorrecidief lijken slechter dan van primaire behandeling.

Niveau 3: C ^{526 527 528} Indien mogelijk, is "salvage" chirurgie de behandeling van voorkeur.

Bij een hoog risico op locoregionaal recidief na "salvage" chirurgie - bij kapseldoorbraak of positieve resectieranden- is re-irradiatie een overweging; de kans op late complicaties is echter relatief hoog.

Niveau 3: C ^{531 532 533}

Bij irresectabele recidieven in eerder bestraald gebied lijkt hoge dosis re-irradiatie of concomitante radiochemotherapie een mogelijkheid bij daarvoor geschikte patiënten.

Niveau 3: C ^{531 536}

Patiënten met een irresectabel lokaal recidief van een eerder alléén chirurgisch behandeld mondholte-/orofarynxcarcinoom komen in aanmerking voor "salvage" radiotherapie.

Niveau 4: C ⁵⁴⁴

Patiënten met een regionaal recidief van een eerder alléén chirurgisch behandeld mondholte-/orofarynxcarcinoom komen in aanmerking voor een □salvage□ halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie.

Niveau 4: C ⁵⁴⁴

Overwegingen:

Hoewel de prognose van patiënten met een recidief relatief slecht is, bestaat geen reden per se van een in opzet curatieve behandeling af te zien.

Bij re-irradiatie dient de vraag te worden gesteld of het zinvol is een recidief na radiotherapie opnieuw te behandelen met een hoge dosis radiotherapie, zeker indien het recidief kort na de primaire behandeling is opgetreden. De volgende overwegingen spelen hierbij een rol:

- het interval tussen de eerste bestraling en het recidief dient niet te kort te zijn; algemeen wordt 24 maanden aangehouden omdat een relatie lijkt te bestaan tussen het interval tussen beide radiotherapie-series en de kans op ernstige complicaties; tevens lijkt het weinig zinvol een kort na de eerste bestraling gerecidiveerde tumor opnieuw tot een hoge dosis te bestralen. Indien echter een tweede primaire tumor of een tumorrecidief in een electief bestraald gebied (lagere dosis) bestaat, kan ook een korter interval acceptabel zijn;
- mede hierom is een nauwkeurige bepaling van het recidief in relatie tot de eerste bestraling van belang;
- naast een slechte conditie van de patiënt, zijn graad III en IV late complicaties na de eerste radiotherapie een relatieve contra-indicatie voor hoge dosis re-irradiatie;
- metastasen op afstand dienen te worden uitgesloten (CT-thorax);
- het doelvolumen dient zich zoveel mogelijk te beperken tot het risicogebied; electieve gebieden worden alleen bestraald voor zover deze niet in het hoge dosis gebied hebben gelegen van de eerste bestraling (< 50 Gy);
- op theoretische gronden gaat de voorkeur uit naar gehyperfractioneerde radiotherapie, bijvoorbeeld 1,2 Gy 2 x daags tot 60 Gy in vijf weken; risicogebieden buiten eerder bestraald gebied kunnen uiteraard tot een hogere totaaldosis worden bestraald.

Metastasen 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.

Beeldvormende diagnostiek halskliermetastasen

Aanbevelingen:

Bilaterale stadiëring van de hals met behulp van beeldvormende technieken is bij alle patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom noodzakelijk.

Voor regio I-VI heeft echografie met punctie de voorkeur.

Voor de retrofaryngeale klieren is CT en/of MRI noodzakelijk.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Prognose en behandeling van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom worden in belangrijke mate bepaald door de lymfklierstatus. Daarom is optimale diagnostiek naar halskliermetastasen van belang. Palpatie van de hals is onvoldoende betrouwbaar.^{79 80} De diagnostiek van halskliermetastasen is aanzienlijk verbeterd met nieuwe technieken als echografie met punctie, spiraal-CT, MRI en PET. Ondanks technische verbeteringen van de apparatuur blijkt echter dat met behulp van beeldvormende technieken kleine metastasen vaak niet kunnen worden aangetoond.

Wetenschappelijke onderbouwing

CT en MRI

Met behulp van CT en MRI kunnen zowel de primaire tumor als de regionale halsklieren in beeld worden gebracht. Voor het definiëren van voor metastasen verdachte klieren, worden de afmeting, 10-12 mm, en de aanwezigheid van centrale necrose als criterium gehanteerd. Het grootte-criterium blijft echter arbitrair. Het is gebleken dat in qua grootte onverdachte klieren bij histologisch onderzoek wel degelijk tumorcellen kunnen worden aangetroffen. Deze klieren worden niet als suspect herkend bij CT of MRI. De sensitiviteit van CT en MRI is daardoor relatief laag (50-80%), met name voor de klinische N0-hals met grote verschillen tussen de publicaties.^{81 82 83} De sensitiviteit van MRI en CT verschilt onderling weinig.^{84 85} Het criterium □centrale necrose□ is minder waardevol omdat centrale necrose meestal wordt gezien in klieren groter dan 10 mm, die al op grond van het grootte-criterium verdacht zijn.

Echografie met punctie

Met de introductie van echografie in combinatie met echografisch geleide cytologische punctie is 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 patiëntenpopulatie en onderzoeker; de specificiteit is 100%.^{86 87 88} Uitgaande van de minimale transversale diameter is aangetoond dat de kans op metastasen toeneemt met de grootte van de klier.⁸² Het punteren van kleine klieren kan de sensitiviteit verhogen. Voor een optimale sensitiviteit dient men te punteren uit de grootste en/of meest suspecte (rond, irregulier) klieren in het eerste echelon. Voor een optimale sensitiviteit dienen klieren 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 klieren vanaf 5 mm. Indien vanwege het hoge aantal klieren tot selectie moet worden overgegaan, dienen in ieder geval klieren in de eerste klierstations te worden geprikt.

Techniek CT en MRI

Voor de techniek van CT en MRI, zie hoofdstuk □Beeldvormende diagnostiek van de primaire tumor .

Techniek echografie met punctie

Onderzoek naar lymfkliermetastasen in de hals dient bilateraal alle regio's, I-VI (regio-indeling American Academy of Otolaryngology⁹⁰), te beslaan.

Echografisch onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van een 7,5 of 10 MHz □linear array transducer□.

Bij een palpatoir negatieve hals is bilateraal onderzoek noodzakelijk. In geval van unilaterale metastasering moet de contralaterale hals worden gescreend. Bij patiënten met palpatoir beiderzijds een positieve hals heeft echografie met punctie geen toegevoegde waarde.

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

Indien de uitslag van cytologisch onderzoek van materiaal verkregen bij (echogelegeide) cytologische punctie □onvoldoende materiaal□ oplevert, dient de punctie, afhankelijk van de klinische relevantie en de tolerantie van de patiënt, te worden herhaald.

Conclusies:

Beeldvormende technieken als echografie met punctie, spiraal-CT, en MRI hebben een hogere sensitiviteit voor het opsporen van halskliermetastasen dan palpatie.

Niveau 1: A1 [79](#); A2 [82](#) [86](#) [89](#); B [81](#) [85](#) [80](#)

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

Niveau 1: A1 [79](#); A2 [82](#) [86](#) [89](#); B [81](#) [85](#) [80](#)

Met echogelegeide punctie kan, afhankelijk van onderzochte patiëntenpopulatie en onderzoeker, 25-75% van de occulte metastasen in een klinisch negatieve hals worden opgespoord,

Niveau 1: A2 [82](#) [86](#) [87](#) [88](#); B [81](#) [80](#)

De werkgroep is van mening, dat de techniek en uitvoering van echografie met punctie aan strikte criteria dienen te voldoen en dat dit onderzoek daarom bij voorkeur dient te worden uitgevoerd in een centrum. De cytologische diagnose □onvoldoende materiaal□ betekent dat géén informatie over de klierstatus bestaat. De werkgroep is van mening dat in deze situatie de punctie moet worden herhaald.

Niveau 4: D

Overwegingen:

Voor afbeelding van retrofaryngeale klieren is echografie niet geschikt. Omdat primaire tumoren die naar dit lymfklierstation metastaseren vrijwel altijd al met CT en/of MRI in beeld worden gebracht, zijn dit dan ook de aangewezen technieken om de retrofaryngeale klierstations te evalueren.

Wanneer sprake is van grote klierpakketten in de hals is het pre-operatief vaststellen van de relatie tot de a. carotis van belang. De belangrijkste vraag hierbij is of ingroei door tumor in de vaatwand bestaat, en zo ja, over welke lengte. Voor het beantwoorden van deze vraag kan worden volstaan met CT of MRI van de hals plus intraveneus contrast. Soms kan echografie aanvullende informatie geven over beweeglijkheid van de tumor ten opzichte van de vaatwand en over tumoringroei in de intima. Men moet zich hierbij realiseren dat microscopische ingroei nooit met behulp van macroscopische beeldvormende technieken kan worden vastgesteld.

Beeldvormende diagnostiek metastasen op afstand

Aanbevelingen:

Patiënten met drie of meer-, of bilaterale-, of laag jugulaire-, of N3-halskliermetastasen hebben het grootste risico op metastasen op afstand. Onderzoek met CT-thorax is dan aangewezen.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Het bestaan van metastasen op afstand bij patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom wordt in belangrijke mate bepaald door het T-stadium en vooral door de N-status. Over de incidentie en detectie van longmetastasen is de meeste literatuur beschikbaar. Hoewel bot- en levermetastasen eveneens voorkomen, lijkt de frequentie ervan te laag om routine onderzoek bij nieuwe patiënten te verantwoorden.

Wetenschappelijke onderbouwing

De literatuur laat zien dat het optreden van metastasen op afstand is gerelateerd aan het tumorstadium⁹² en dat het N-stadium (drie of meer halskliermetastasen, extranodale groei) in hoge mate het optreden van metastasen op afstand voorspelt.⁹³ De CT-thorax was in vergelijking met botsintigrafie en echografie het meest effectief in de detectie van metastasen op afstand die voornamelijk intrapulmonaal

of in mediastinale lymfklieren waren gelokaliseerd. Botmetastasen kwamen alleen voor bij patiënten die eveneens afwijkingen op de CT-thorax hadden. Patiënten met vier of meer of laag jugulaire lymfkliermetastasen waren het meest \square at risk⁹⁴. De CT-thorax blijkt een hogere sensitiviteit te hebben dan de traditionele thoraxfoto voor het aantonen van pulmonale laesies.⁹⁵ Botsintigrafie lijkt weinig waarde te hebben als screenend onderzoek.⁹⁶ Over de waarde van de PET-scan voor het bepalen van metastasen op afstand is de beschikbare informatie te summier en tegenstrijdig om uitspraken te kunnen doen.^{97 98}

Conclusies:

CT-thorax is het onderzoek van keuze voor het aantonen of uitsluiten van metastasen op afstand.

Niveau 2: B ^{95 97} ; C ^{92 93 94 96 98}

Overwegingen:

De detectie van metastasen op afstand bij een patiënt met een primair mondholte-/orofarynxcarcinoom speelt een rol omdat het de therapiekeuze mede bepaalt. Tot nu toe is het ondoenlijk bij iedere nieuwe patiënt routine onderzoek naar metastasen op afstand te verrichten en lijkt het N-stadium de beste indicator voor uitgebreider onderzoek te zijn.

Mogelijk dat in de toekomst genetische typering van de primaire tumor een voorspellende waarde zal hebben voor het optreden van metastasen op afstand.

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.

Palliatieve behandeling en symptoombestrijding

Aanbevelingen:

Palliatieve chemotherapie dient te worden overwogen bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd mondholte-/orofarynxcarcinoom 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 kan worden overwogen bij patiënten 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 van patiënten met een niet curatief te behandelen primair of recidief mondholte-/orofarynxcarcinoom beperkt zich tot procedures waarbij door middel van "debulking" met laser of diathermie verkleining van een obstruerende tumor wordt nagestreefd. Voor een dreigende carotis "blow-out" verdient bij een redelijke levensverwachting aanbrengen van een gesteeld (huid)spijertransplantaat de voorkeur.

De werkgroep is van mening dat pijn bij patiënten met kanker van de mondholte of orofarynx 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.

Als het therapeutisch beleid volgens de WHO pijnladder onvoldoende pijnstilling geeft kunnen specifieke zenuwblokkades worden overwogen. Bij patiënten met therapieresistente pijn kunnen morfine en andere pijnstillende stoffen via een epidurale of intrathecale katheter worden gegeven.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Patiënten met primair incurabele tumoren of recidief tumoren, voor wie geen curatieve behandeling meer bestaat, komen in aanmerking voor loco-regionale palliatieve behandeling.⁵⁴⁷ palliatieve behandeling is gericht op het zo lang mogelijk handhaven van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven.

Palliatieve behandeling kan "op de tumor gericht" - 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 radiotherapie als eerste vorm van palliatie. Bij het gelijktijdig bestaan van metastasen op afstand heeft in het algemeen chemotherapie de voorkeur.

Een apart onderdeel vormt de palliatieve zorg met aandacht voor symptoombestrijding:

- behandeling van lokale problemen zoals wondproblemen enzovoort;
- controleren van vitale functies zoals onder andere (onder-)voedingsproblemen, metabole ontregeling, ademhalingsproblemen enzovoort

Palliatieve zorg is niet specifiek voor het mondholte-/orofarynxcarcinoom en voor richtlijnen over palliatieve zorg wordt verwezen naar bestaande literatuur.^{547 548}

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte-/orofarynx

Onderzoek naar het effect van palliatieve chemotherapie, specifiek bij het lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom van de mondholte-/orofarynx, is nauwelijks verricht. Omdat geen redenen bestaan te veronderstellen dat de gevoeligheid voor chemotherapie van het mondholte-/orofarynxcarcinoom verschilt van die van plaveiselcelcarcinomen elders in het hoofd-halsgebied, met uitzondering van de nasofarynx, zal hier gebruik worden gemaakt van de gegevens

over palliatieve chemotherapie bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied in het algemeen. Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied heeft een beperkte effectiviteit. De percentages van regressie van het tumorvolume van meer dan 50% (complete en partiële respons) liggen in de gepubliceerde gerandomiseerde studies meestal tussen 10-40%.^{546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567} Deze percentages zijn veel 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^{549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563} liet zien dat combinatiechemotherapie tot significant hogere responspercentages leidt, maar ook met significant meer bijwerkingen gepaard gaat, vooral met misselijkheid en braken.⁵⁶⁴

In een studie werd chemotherapie - cisplatinum, bleomycine of een combinatie daarvan - vergeleken met een niet-behandelde groep.⁵⁶³ De overleving in de chemotherapie-groep was significant langer dan in de niet-behandelde groep; mediane overleving 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 \square performance status \square van de patiënten een significante voorspeller van respons en overleving. Bij een retrospectieve analyse van 496 patiënten die chemotherapie kregen,⁵⁶³ waren een locoregionaal recidief, een WHO performance status van 0-1 en niet eerder chemotherapie, onafhankelijke prognostische factoren voor de overleving. 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 hoofd-halstumor 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.⁵⁶⁶ 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 chemotherapie kregen, werd een verbetering van pijn en dysfagie waargenomen bij respectievelijk 58% en 44%; dit bleken vrijwel uitsluitend patiënten met een objectieve tumorrespons te zijn.⁵⁶⁷

In geen van de gerandomiseerde studies is kwaliteit van leven als resultaat 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 dient palliatieve chemotherapie bij patiënten met een irresectabel recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte-/orofarynx bij voorkeur in studieverband plaats te vinden.

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;
- aanwezig 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. Combinatiechemotherapie, 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 de mondholte-/orofarynx

Over het effect van palliatieve radiotherapie bij het lokaal vergevorderde, gerecidiveerde of gemetastaseerde mondholte-/orofarynxcarcinoom 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 het mondholte-/orofarynxcarcinoom lijkt niet te verschillen van plaveiselcelcarcinomen elders in het hoofd-halsgebied.

Een gunstig palliatief effect wordt beschreven van een hoge bestralingsdosis (60-65 Gy).⁵⁷² In een fase I-II

studie bij 37 patiënten, waarvan 6 eerder bestraalde patiënten, wordt een verbetering van de klachten beschreven bij 85% van de patiënten die bestraald worden tot een dosis van 44 Gy in fracties van 3,7 Gy.⁵⁷³ De duur van de respons in deze serie blijft onvermeld. Het effect van 10 x 3 Gy of 2 x 10 Gy wordt beschreven bij 40 patiënten met halskliermetastasen van onbekende primaire origine; het responspercentage bedroeg 88% terwijl bij 77% van de patiënten sprake was van een vermindering van klachten.⁵⁷⁴ Een gunstig palliatief effect (70%) werd ook bereikt met super-gefractioneerde radiotherapie bij 23 eerder bestraalde patiënten.⁵⁷⁵ Verbetering van klachten wordt gerapporteerd bij 88% van een voorheen bestraalde patiëntengroep na een (palliatieve) resectie van de tumor en intra-operatieve radiotherapie (20 Gy).⁵⁷⁶ Brachytherapie levert min of meer vergelijkbare resultaten op (HDR, responspercentage 79%).⁵⁷⁷ Subjectieve verbetering wordt beschreven bij 81% van een groep patiënten in een matige conditie (mediane Karnofsky van 60%) met 50 Gy \square split- course \square radiotherapie en bleomycine intraveneus, 6 x 10 mg; het responspercentage bedroeg 69% met een mediane duur van 7 maanden; 47% ontwikkelde evenwel een graad III mucositis.⁵⁷⁸ 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 \square 4 fracties) en patiënten met een wat betere levensverwachting met een schema van 30 Gy in 10 fracties.

Op de tumor gerichte palliatieve chirurgie

Debulking

Onder bepaalde omstandigheden kan \square debulking \square 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.^{579 580} Indien deze behandelingsfaciliteit niet beschikbaar is kan \square debulking \square met diathermie worden verricht. Naast het creëren van extra ruimte kan \square debulking \square 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 \square photosensitizers \square en lasertechnologie, met name een significante bekorting van de behandelingstijden en duur van de lichtgevoeligheid, zijn hiervoor van belang.⁵⁸¹ PDT vormt in geselecteerde gevallen nu een alternatief voor palliatieve behandeling van lokaal obstruerende tumoren en gemakkelijk bloedende metastasen in de hals.⁵⁸²

Niet op tumor gerichte palliatieve chirurgie

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 \square blow-out \square . Soms kan bij uitbehandelde patiënten met een redelijke levensverwachting deze complicatie worden voorkomen door sluiting van het defect met een gesteeld (huid)speertransplantaat.⁵⁸³ Deze behandeling is weinig belastend voor de patiënt en vereist slechts een korte ziekenhuisopname.

Pijnbestrijding

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 \square pijnladder \square , uitgegeven door de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) (zie bijlage 2).⁵⁸⁴

De WHO pijnladder bestaat uit drie trappen:

- non-opioïden (paracetamol, NSAID) \pm co-analgeticum;
- zwakke opioïden (codeïne, tramadol) + non-opioïden \pm co-analgeticum;
- sterke opioïden (morphine, fentanyl) + non-opioïden \pm co-analgeticum.

Co-analgetica zijn middelen die niet behoren tot de eerstelijns analgetica, maar die vaak nodig zijn voor de behandeling van neuropathische pijn (antidepressiva, anti-epileptica), of voor versterking van de werking van opioïden (benzodiazepines, corticosteroiden, neuroleptica, NMDA-receptor antagonisten).

Als een analgeticum voldoende lang, in de optimale dosis en frequentie en via de juiste toedieningsweg is

gegeven en desondanks onvoldoende effect heeft op de pijnklachten, moet worden overgegaan naar de volgende fase.

Met dit schema is het mogelijk bij een groot aantal patiënten de pijn te verminderen tot een aanvaardbaar niveau.^{579 582 583 585 586 587 588} Meestal wordt trap twee in Nederland overgeslagen, maar voor sommige patiënten, die veel bijwerkingen krijgen van sterke opioïden, kan tramadol adequate pijnstilling geven met minder bijwerking.^{589 590}

Transdermale fentanyl pleisters (25, 50, 75 of 100 microgram/uur) geven een continue afgifte van fentanyl gedurende maximaal 72 uur. In een gerandomiseerde \square cross-over trial \square van transdermale fentanyl en orale morfine met gereguleerde afgifte, werd geen verschil in het pijnstillende effect gevonden. Fentanyl veroorzaakte echter minder obstipatie en slaperigheid overdag. Het merendeel van de patiënten prefereerde fentanyl boven morfine.⁵⁹¹

Het juiste gebruik van opioïden volgens de WHO-richtlijn bij patiënten met hoofd-halstumoren wordt benadrukt, waarbij zorg moet worden gedragen voor een \square rescuedosering \square van extra, kortwerkende medicatie die de patiënt kan nemen bij onvoldoende pijnstilling door de op vaste tijdstippen voorgeschreven medicatie. Meestal wordt hiervoor morfine als drank of tabletten voorgeschreven.⁵⁹²

Pijn ten gevolge van kanker kan worden verdeeld in nociceptieve en neuropathische pijn. Nociceptieve pijn kan meestal goed worden behandeld met middelen uit de WHO pijnladder, terwijl bij neuropathische pijn co-analgetica, zoals antidepressiva en anti-epileptica, toegevoegd dienen te worden.⁵⁹³

Pijn is een complexe beleving waar fysieke, emotionele, psychische en spirituele aspecten een rol kunnen spelen.

Niet-farmacologische therapieën worden veel gebruikt in de palliatieve zorg. Bij de behandeling van chronische pijn ten gevolge van kanker wordt vooral de nadruk gelegd op het verhogen van inzicht in de pijnmechanismen en de pijntherapie. In een gerandomiseerde studie van terminale kankerpatiënten blijkt dat het geven van een speciaal ontwikkeld pijn-educatie-programma de effectiviteit van de pijntherapie verhoogt in vergelijking met een controlegroep.⁵⁹⁴

Bij patiënten met hoofd-halstumoren komen slikproblemen vaak voor en alternatieve toedieningsvormen voor medicamenten zijn dan ook van groot belang; bijvoorbeeld rectaal (morfine, paracetamol, NSAID), buccaal (fentanyl), transdermaal (fentanyl), parenteraal (intraveneus of subcutaan morfine).

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. glossofaryngeus. Resultaten zijn variabel en niet voorspelbaar.⁵⁹⁵

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.^{595 596 597} 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.⁵⁹⁹

Conclusies:

Het is aangetoond dat palliatieve chemotherapie bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd mondholte-/orofarynxcarcinoom leidt tot een tumorrespons bij 10-40% van de patiënten; de mediane overleving bedraagt 5-7 maanden.

Niveau 1: A1 ⁵⁶⁴ ; A2 ^{568 569 554 570 571 549 556 558 559 562}

Er zijn aanwijzingen dat palliatieve radiotherapie bij patiënten met een locoregionaal recidief of vergevorderd mondholte-/orofarynxcarcinoom leidt tot een responspercentage van 60-80% in symptoombestrijding.

Niveau 3: C ^{574 573}

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 ^{579 583 582}

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 [595](#) [596](#) [597](#)

De basis voor de farmacologische pijnbehandeling bij kanker is de □pijn ladder□ uitgegeven door de WHO.

Niveau 3: B [594](#) ; C [593](#) ; D [584](#)

Psychosociale hulpverlening

Aanbevelingen:

- De patiënt met een mondholte- of orofarynxcarcinoom wordt bij voorkeur gezien door een oncologieverpleegkundige en/of maatschappelijk werker met deskundigheid ten aanzien van psychosociale oncologische problematiek;
- Bij psychosociale problematiek dient een verwijzing naar de maatschappelijk werker of psycholoog plaats te vinden die aanvullende psychosociale diagnostiek en psychosociale hulp kan bieden;
- Gelet op het vaak langdurige bestaan van psychosociale problemen, verdient het aanbeveling een jaar na de behandeling nogmaals contact op te nemen met de patiënt;
- Standaard dient op de mogelijkheid van lotgenotencontact te worden gewezen;
- Verwijzing naar een gespecialiseerd psychosociaal hulpverlener met ervaring in het behandelen van kankerpatiënten moet in ieder centrum voor hoofd-halsoncologie mogelijk zijn.

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.[616](#) [617](#) [618](#) Kanker in het hoofd-halsgebied en de behandeling ervan gaan vaak gepaard met mutilatie van hals en gelaat, met functiebeperkingen, zoals slikklachten, problemen met spreken en kauwen en met lichamelijke klachten, zoals pijn, dyspnoe en vermoeidheid.[619](#) [620](#) Als gevolg hiervan ontstaan vaak psychosociale problemen.[619](#) [621](#) [622](#) [623](#) [624](#) [625](#) [626](#) [627](#) [628](#) In vergelijking met andere vormen van kanker komen depressies, angststoornissen en zelfmoord frequenter voor bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied.[629](#) [630](#) [631](#) [632](#) 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.[633](#) [634](#)

Patiënten met ernstige mutilaties, dysfunctie en lichamelijke symptomen lopen een groot risico op het krijgen van psychosociale problemen.[626](#) [635](#) [636](#) [637](#) [638](#). Dit geldt eveneens voor patiënten met een recidief van de tumor.[620](#)

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.[633](#) [634](#) 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;
- psychologische factoren: mate van controleerbaarheid van de situatie en gehanteerde verwerkingsstrategieën;[641](#) [642](#) [643](#)
- sociale factoren: socio-economisch milieu en ervaren sociale steun.[633](#) [640](#) [641](#) [644](#) [645](#)

De ernst van de psychologische problemen wordt in belangrijke mate bepaald door de mate waarin de patiënt meent controle te hebben over zijn/haar leven in het algemeen en over de ziekte in het bijzonder.[641](#) Het effect van sociale steun op psychisch welbevinden is mede afhankelijk van het soort steun (daadwerkelijk ontvangen steun of beschikbare steun), de situatie (kort na de diagnose of een half jaar later) en het aantal lichamelijke klachten.[645](#)

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.[646](#) 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.[647](#) [648](#) [649](#) In een prospectief onderzoek bij patiënten met kanker van de mondholte en orofarynx, die werden behandeld met chirurgie al dan niet gecombineerd met radiotherapie, werden bij 27% van de patiënten aanwijzingen

gevonden voor een mogelijke depressie vóór de start van de behandeling en zes maanden later. Een jaar na de behandeling was dit nog steeds 25%, maar op de langere termijn werd dit percentage lager.⁶⁵⁰ De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie na behandeling zijn 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.^{640 645 651} Verder blijkt dat het ontbreken van sociale steun duidelijk bijdraagt aan het voorspellen van depressiviteit tot drie jaar na de behandeling.^{640 645} In een ander prospectief onderzoek werden op elk van de zes meetmomenten tot een jaar na de behandeling bij ruim 30% van de patiënten aanwijzingen gevonden voor een mogelijke depressie en/of angststoornis.^{636 652} Het angstniveau was het hoogst bij de diagnose, terwijl depressiviteit het meest voorkwam gedurende de behandeling. Patiënten die lichamenlijk slecht functioneerden en patiënten met een gevorderde ziekte waren vaker gespannen en hadden ook vaker een mogelijke depressie of angststoornis.⁶³⁶ In de meeste studies blijkt dat leeftijd geen risicofactor is voor een slechtere kwaliteit van leven of depressiviteit.^{653 654}

Psychologische problemen van patiënten met kanker 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.^{634 640 641 650 655} Vóór de diagnose bestaat er vaak een periode van spanning. De periode na de diagnose ervaren de meeste patiënten als bijzonder stressvol.^{632 637 643} Terwijl ze bezig zijn met het verwerken van de diagnose, staan ze voor de belangrijke beslissing welke behandeling te kiezen. Deze periode wordt gekenmerkt door angst als gevolg van onzekerheid en onvoorspelbaarheid van de ziekte en het verloop van de behandeling.^{656 657} Een andere veel voorkomende reactie is boosheid (waarom moet juist mij dit overkomen, boosheid op een arts die de situatie niet snel genoeg onderkend heeft). Slaapproblemen, vermoeidheid, van streek zijn, nervositeit en geïrriteerdheid zijn uitingen van spanningen in deze periode. Ook tijdens de behandeling komen emotionele spanningen vaak voor. Spanningen in deze periode worden ook beïnvloed door de diagnose, de uitgebreidheid van de ziekte, het type behandeling, de bijwerkingen van de behandeling, leeftijd en individuele kenmerken. Na de behandeling zijn patiënten vaak opgelucht dat de behandeling voorbij is, maar dan kunnen ook negatieve gevoelens ontstaan zoals vrees voor terugkeer van de ziekte en onzekerheid over de toekomst.⁶⁵⁸ Langere tijd na de behandeling kunnen patiënten meer psychosociale problemen krijgen als gevolg van de vrees voor het terugkeren van de ziekte, het continu moeten omgaan met gezondheidsproblemen en functiestoornissen en lichamelijke en sociale beperkingen volgend op de behandeling.^{626 643 658 659 660}

Als de ziekte terugkeert en de patiënt in de palliatieve fase belandt, neemt de kans op meer lichamelijke symptomen en pijn toe, met gevolgen voor de psychische gesteldheid van de patiënt en met het risico van depressie, cognitieve dysfuncties en psychiatrische morbiditeit.^{620 661}

Bij patiënten met kanker worden emotionele en psychiatrische problemen vaak niet goed of te laat onderkend door artsen.^{653 662 663 664} Veel symptomen kunnen ook worden toegeschreven aan de tumor of de behandeling ervan⁶²⁷ en een zekere mate van psychologische gespannenheid wordt in het algemeen als een normale reactie beschouwd. Dat emotionele problemen in het algemeen en depressiviteit in het bijzonder vaak niet worden opgemerkt, kan nadelige gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven, mogelijke complicaties na de behandeling, duur van het verblijf in het ziekenhuis, zelfzorgmogelijkheden en mogelijk zelfs voor de overleving.⁶⁶⁵ De behandelend specialist, de oncologieverpleegkundige of de maatschappelijk werker lijkt de aangewezen persoon om psychosociale problematiek bij patiënten te signaleren en hen de nodige zorg te bieden of adequaat te verwijzen. Het signaleren van mogelijke aanpassingsproblemen door zorgverleners zou kunnen helpen de weg te vinden naar zorgvoorzieningen. Diverse initiatieven zijn ontplooid om te komen tot een screeningsinstrument, dat gebruikt kan worden om psychosociale problemen sneller en efficiënter te signaleren.^{666 667 668 669} De zo verkregen gegevens kunnen in een gesprek worden gebruikt om samen met de patiënt te komen tot een advies over doorverwijzing naar een gespecialiseerde psychosociaal-oncologische hulpverlener. Ook het routine gebruik van vragenlijsten zou kunnen bijdragen aan een tijdige ontdekking en behandeling van psychosociale problematiek.^{636 640}

Wordt psychosociale en/of psychiatrische problematiek wel gesignaleerd, dan is het de betreffende hulpverleners niet altijd duidelijk welke zorg geboden kan worden en welke verwijsmogelijkheden bestaan. Communicatieproblemen als gevolg van de behandeling kunnen de relatie van de patiënt en zijn/haar partner extra onder druk zetten. Verder kunnen mutilaties, functiebeperkingen en lichamelijke factoren zoals vermoeidheid, misselijkheid en pijn, nadelige gevolgen hebben voor de seksualiteit.^{617 641} Psychosociale factoren als angst, depressie en boosheid kunnen leiden tot aantasting van het lichaamsbeeld en verstoring van intieme seksuele relaties.⁶⁷⁰ Omdat problemen in de seksualiteit invloed hebben op zowel de partner als de patiënt, zijn interventies meestal gericht op beiden.

Psychosociale interventies

Psychosociale hulpverlening biedt steun bij het omgaan met het ziek zijn, het optimaal verwerken en het vinden van een leefbare balans.

In het algemeen kunnen vijf vormen van psychosociale behandeling worden onderscheiden:⁶⁷²

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 de therapietrouw verhoogd.^{636 671 673 674}

Psychotherapie is gericht op het verbeteren van psychologische klachten of symptomen.⁶⁷³

Psychiatrische behandeling is geïndiceerd als sprake is van ernstige cognitieve stoornissen, psychose, depressie 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.⁶⁷³ Tot een jaar na de behandeling hadden patiënten uit de experimentele groep minder psychiatrische morbiditeit, rapporteerden zij beter rolfunctioneren, emotioneel functioneren en een betere globale kwaliteit van leven dan de controlegroep. Een kortdurend psycho-educatie programma gegeven een jaar na de behandeling voor kanker in het hoofd-halsgebied leidde tot aanzienlijke verbeteringen in kwaliteit van leven.⁶⁷³ Dezelfde groep verrichte een ander, gecontroleerd, longitudinaal, prospectief onderzoek waarin dit gunstige effect van interventie niet kon worden bevestigd. De auteurs geven hierbij aan dat de effectiviteit mogelijk kan worden verbeterd door het effect van de interventie gedurende het programma te meten en de resultaten hiervan te integreren.⁶⁷⁵

Behandelaars

Verschillende disciplines zijn betrokken bij de psychosociale hulpverlening aan patiënten met kanker.⁶⁷²

Na het vernemen van de diagnose krijgt de patiënt in het algemeen van medisch specialisten en verpleegkundigen de eerste begeleiding en emotionele steun. Ook paramedische professionals, zoals fysiotherapeuten en diëtisten, kunnen tijdens de behandeling een essentiële rol spelen in de psychosociale zorg, die vooral bestaat uit het geven van voorlichting over de ziekte en de behandeling.

Daarnaast wordt psychosociale zorg geleverd door huisartsen, wijkverpleegkundigen en oncologieverpleegkundigen, vooral bestaande uit het geven van informatie en counseling.

Beroepsbeoefenaars die zich primair bezighouden met psychosociale hulpverlening, zoals geestelijk verzorgers, (medisch) maatschappelijk werkers, (medisch) psychologen en consultatieve psychiaters, begeleiden de patiënt als de ziekte en behandeling een te zware belasting dreigen te worden.

Hiermee wordt gestreefd naar optimale aanpassing aan de situatie en het voorkomen van ernstige psychosociale problemen. De begeleiding kan bestaan uit counseling, psycho-educatie, psychotherapie en medicamenteuze therapie.

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.^{654 676} Bij patiënten met kanker van de mondholte en de orofarynx is lotgenotencontact via de patiëntenvereniging □Stichting Klankbord□ mogelijk. Het aanbod van lotgenotencontact blijkt moeilijk structureel in te bouwen in de reguliere zorg voor kankerpatiënten. Gezien het gunstige effect van lotgenotencontact verdient het aanbeveling initiatieven te ontplooiën het lotgenotencontact een vaste plaats in de zorg te geven.⁶⁷⁷

Conclusies:

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

Niveau 3: C ^{620 637 638 636}

Psychosociale problemen komen frequent voor bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied, zowel voor als na de behandeling. Bij 30-50% van de patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied zijn psychologische gespannenheid en/of aanwijzingen voor een mogelijke depressie gevonden enkele maanden tot jaren na de behandeling.

Niveau 3: C [648](#) [649](#) [647](#) [650](#) 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 [640](#) [645](#) [651](#)

Psychologische problemen van patiënten met kanker kunnen in de loop van de tijd veranderen, niet alleen qua omvang en intensiteit, maar ook wat betreft inhoud. In het algemeen geldt hoe langer na de behandeling, hoe minder psychosociale problemen en hoe beter de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C [640](#) [650](#) [641](#) [655](#)

Langere tijd na de behandeling kunnen patiënten meer psychosociale problemen krijgen als gevolg van de vrees voor het terugkeren van de ziekte, het continu moeten omgaan met gezondheidsproblemen, functiestoornissen en lichamelijke en sociale beperkingen volgend op de behandeling.

Niveau 3: C [626](#) [643](#) [659](#) [658](#) [660](#)

Bij patiënten met kanker worden emotionele en psychiatrische problemen vaak niet goed of te laat onderkend met nadelige gevolgen voor de kwaliteit van leven, mogelijke complicaties na de behandeling, duur van het verblijf in het ziekenhuis, zelfzorgmogelijkheden en mogelijk voor de overleving.

Niveau 3: C [653](#) [662](#) [663](#) [664](#)

Psychosociale begeleiding en vroegtijdige onderkenning en registratie van psychosociale problemen zijn van groot belang en hebben een positief effect op de kwaliteit van leven. Tussentijdse evaluaties en bijstelling van de interventies op grond hiervan, zouden het effect kunnen verbeteren.

Niveau 3: B [673](#) [675](#)

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

Niveau 3: C [676](#) [654](#)

Prothetische reconstructie

Aanbevelingen:

- Na een ablatieve operatie van de bovenkaak is reconstructie noodzakelijk. Optimaal functieherstel dient in multidisciplinair overleg binnen het hoofd-hals oncologisch team voor iedere patiënt op maat te worden gerealiseerd;
- Bij functieherstel met een prothetische reconstructie dient te worden gestreefd naar het verkrijgen van obturatie, occlusie, retentie en stabiliteit van de prothese;
- Retentie en stabiliteit van de defectprothese dienen te worden verkregen uit parodontaal gezonde, strategische gebitselementen, de anatomie van het defect, implantaten in boven- en onderkaak en bottransplantaten.

Literatuurbespreking:

Bovenkaak

Algemene inleiding

Patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom, bij wie een prothetische reconstructie is vereist, kunnen worden geclassificeerd naar de grootte van het postchirurgische defect en de daaraan gerelateerde mate van morbiditeit. Het postchirurgische defect in de bovenkaak kan resulteren in functiestoornissen zoals slik-, spraak- en kauwfunctie. Daarnaast kunnen cosmetische veranderingen in het gelaat optreden als gevolg van fibrose en onvoldoende steun van de omgevende weke delen. Aansluitend aan de ablatieve ingreep vindt een reconstructie plaats van de ontstane weefseldefecten. Met de reconstructie wordt opvulling (obturatie) van het defect nagestreefd, waardoor optimale steun aan het middegezicht en daardoor verbetering van de essentiële functies, zoals kauwen en spreken en esthetische reconstructie van het aangezicht worden bereikt.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur wordt aan de hand van retrospectief en prospectief onderzoek de relatie beschreven tussen de methode van prothetische en chirurgische reconstructie en de esthetische en functionele stoornissen. [678](#) [679](#)

Bij kleine defecten in het horizontale vlak is chirurgische reconstructie gewenst. Bij middelgrote defecten in horizontaal en verticaal vlak (lage maxillectomie) is obturatie door middel van een resectieprothese een adequate methode voor functieherstel. Bij grote defecten in horizontaal en verticaal vlak (hoge maxillectomie, radicale maxillectomie) is chirurgische reconstructie al dan niet in combinatie met een prothetische rehabilitatie de keuze om optimaal functieherstel te bereiken.

Naarmate de uitbreiding van de ablatieve ingreep zich uitstrekt naar palatum durum, palatum molle, orofarynx, sinus maxillaris, neusholte, orbita en wangmusculatuur, worden de functiestoornissen groter en neemt de kwaliteit van leven af.⁶⁸⁰ Iedere vorm van maxillectomie vereist een mate van obturatie of weefselreconstructie. De keuze voor reconstructie en/of obturatie wordt pre-operatief bepaald in overleg tussen het ablatieve en het reconstructieve team. Hierbij spelen factoren als de wensen en conditie van de patiënt, de uitbreiding van het resectievlak in horizontale en verticale zin, de te verwachten functiestoornissen van spraak en uiterlijk en de aanwezigheid van een gezond restgebit, een belangrijke rol.⁶⁸¹

In de literatuur worden algoritmen geformuleerd voor reconstructies na maxillectomie^{682 683} en reconstructies na maxillectomie en midfaciale defecten.⁶⁸⁴ De resultaten met betrekking tot de kwaliteit van leven worden niet genoemd⁶⁸² of zijn zo divers⁶⁸⁴ dat hieraan geen conclusie kan worden ontleend. Weefselreconstructies met vrije, gevasculariseerde osteomyocutane transplantaten kunnen de orale en uiterlijke functiestoornissen bij een radicale maxillectomie beperken.

Peroperatieve obturatie van een lage of hoge maxillectomie⁶⁸⁵ biedt een betrouwbare methode voor herstel van orale functies met behoud van een goede steun van de weke delen en daardoor minder nadelige effecten voor de kwaliteit van leven. De peroperatief gemodelleerde resectieprothese verhindert de wondcontractie en beperkt gestoorde spierfuncties. Daarnaast wordt hierdoor de mondholte gescheiden van de neusholte en/of het antrum en kunnen de meest geschikte steunpunten en retentiezones voor de definitieve resectieprothese worden bepaald. Aan een prothetische reconstructie worden eisen gesteld, zoals een optimale stabiliteit, zo mogelijk een starre verankering, ontlasting van het wondgebied en, waar oncologisch verantwoord, behoud van het restgebit.

Indien niet aan deze eisen kan worden voldaan, zoals bij een totale maxillectomie in combinatie met tandeloosheid, kan aanvullende retentie en stabiliteit worden verkregen door titanium implantaten die, eenmaal aangebracht, in ongeveer zes maanden vastgroeien in het bot en dan kunnen worden belast.^{686 687 688} Het maxilla defect moet ook bij deze keuze van prothetische reconstructie een zodanige vorm hebben dat de occlusale kauwkrachten kunnen worden verdeeld over de steunzones van het resectievlak (bij voorkeur bedekt met vrij huidtransplantaat), het resterende prothesedragende oppervlak (mucosa en restgebit) en de aangebrachte implantaten. Een goede botkwaliteit en botvolume voor implantatie kan worden gevonden in de premaxilla en tuber maxillae en in mindere mate in de posterieure maxilla en het zygoma.⁶⁸⁹ De succespercentages van implantaten in deze lokalisaties variëren van 65-76%. Implantaten geplaatst 9-12 maanden na radiotherapie hebben een klinisch succespercentage variërend van 61- 90% met een follow-up tot 5 jaar.^{689 690}

Zonder dentale implantaten leidt een reconstructie van een hoge maxillectomie bij een edentate patiënt niet tot een functioneel resultaat.⁶⁹¹

Onderkaak, tong en mondbodem

Algemene inleiding

De mate van uitbreiding van een ablatieve ingreep bij het carcinoom van de onderkaak, tong en mondbodem leidt tot uiteenlopende functiestoornissen, zoals problemen met spraak, articulatie, slikken en kauwen, deviatie van de onderkaak, gestoorde occlusie, speekselverlies en veranderingen in de contour van het aangezicht en de hals. Het doel van de prothetische reconstructie is de functiestoornissen met chirurgische methoden en prothetische middelen tot een minimum te beperken.

Wetenschappelijke onderbouwing

Met autogene, niet gevasculariseerde bottransplantaten, in het bijzonder bot uit de crista iliaca, kan de continuïteit van de onderkaak worden gereconstrueerd. De gereconstrueerde onderkaak vormt vervolgens een basis voor dentale implantaten.^{692 693} Het verlies van weke delen is hiermee nog niet gecompenseerd. Met gevasculariseerde vrije osteomyocutane transplantaten kunnen de deviatie van de onderkaak en het verlies aan volume van de weke delen tot een minimum worden beperkt. Het resterende tongdeel kan hierdoor een optimale mobiliteit verkrijgen.

Een verstoring van de neuromusculaire balans tussen tong, lippen en wang, na opoffering van de n. lingualis en n. hypoglossus, compliceren het reconstructie doel.⁶⁹⁴ De aanwezigheid van een gezond restgebit, in occlusie met de tandboog in de bovenkaak, is ook bepalend voor een optimaal reconstructie resultaat.^{692 695 696 697}

Bij de oudere patiëntenpopulatie is vaak een deel of het volledige natuurlijke gebit verloren gegaan. In deze gevallen kunnen dentale implantaten aan een resectieprothese retentie, steun en stabiliteit bieden en de

occlusie van de tandbogen herstellen.^{692 696 697 698}

Het aanbrengen van implantaten na een marginale mandibularesectie of na continuïteitsresectie met botreconstructie vereist een minimale boelhoogte van 10 mm en een botbreedte van 8 mm.⁶⁹² Daarnaast wordt het functionele resultaat bepaald door de neuromusculaire balans van tong, lippen en wang, neutrale ruimte, relatie tussen onder- en bovenkaak en dikte van de peri-implantaire weefsels.^{694 699} Het vrije gevasculariseerde fibulatransplantaat geeft een goede bicorticale stabilisatie van de implantaten die zes tot negen maanden na de botreconstructie zijn aangebracht.^{700 701 702 703} Het gevasculariseerde of niet-gevasculariseerde crista iliaca transplantaat levert ook voldoende botvolume om implantaten met succes te plaatsen.⁶⁹² De implantaten dienen in lengte en aantal voldoende te zijn om een vaste of uitneembare prothese te maken met optimale biomechanische eigenschappen.

In de tweede implantatiefase worden de peri-implantaire weke delen teruggebracht tot 4 mm om infecties rond de abutments te voorkomen. Een door een implantaat gedragen prothese ondersteunt de lip en de wang, geeft ruimte aan de tong ter ondersteuning van de spraarticulatie en herstelt de occlusie voor een verbetering van de kauwfunctie. Een goede positie en mobiliteit van de lip bevorderen de controle over het speeksel en de voedselbolus en maken een goede spraarticulatie mogelijk.⁶⁹⁴

Prothetische reconstructie en radiotherapie

Na radiotherapie (> 50 Gy) vermindert de botvitaliteit en het vermogen tot remodeleren, waardoor het succes van dentale implantaten vermindert tot 60%.^{589 704} Bij proefdieren werd na bestraling een verminderd botimplantaat contact aangetoond; hyperbare zuurstoftherapie verbeterde de histologische integratie.⁷⁰⁵ In een literatuurstudie over implantaten na een curatieve bestralingsdosis werd een grotere kans op verlies van implantaten gevonden; hyperbare zuurstoftherapie had een positief effect op het klinisch succes.⁷⁰⁶ Het plaatsen van implantaten direct na de operatie, maar vóór radiotherapie, kan een gunstig effect hebben op de osseo-integratie. In een aantal klinische studies varieerde het klinische succespercentage van 61-98 %.⁷⁰⁷

In een aantal retrospectieve studies worden goede resultaten gemeld met het volgende behandelprotocol: operatie, radiotherapie, botreconstructie na 12 maanden, dentale implantaten na drie tot zes maanden, gevolgd door de gebitsrehabilitatie.^{708 709 710}

Complicaties zoals osteoradionecrose en/of weke delen necrose worden beperkt gerapporteerd.⁷¹¹

Ondanks een succesvolle implantologische en prothetische reconstructie kan het functieherstel door de patiënt als beperkt worden ervaren. Het ontbreken van de efferente- en afferente zenuwvoorziening van het transplantaat en een uitgebreide tongresectie kunnen hierbij een rol spelen. De controle over de voedselbolus en de articulatie van de spraak kunnen enigszins worden gecompenseerd door het fysiologische contact van de tong met het gehemelte te verbeteren door het aanbrengen van een palatinale extensie in de gebitsprothese.^{695 712 713}

Conclusies:

De mogelijkheden van prothetische reconstructie na ablatieve chirurgie bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom worden bepaald door de aard, lokalisatie en uitbreiding van het tumorproces, de grootte en lokalisatie van het defect, de bestralingsbehandeling en patiëntfactoren.

Niveau 3: C ^{678 680}

De literatuur staat geen conclusie toe over de vraag welke methode, prothetische of chirurgische behandeling effectiever is voor het sluiten van bovenkaakdefecten. De retentie en de stabiliteit van de resectieprothese worden uit de vorm van de resectieholte gehaald, zo nodig aangevuld met dentale implantaten. Bij chirurgische sluiting is voldoende botvolume aanwezig of wordt aangebracht voor steun en retentie van een implantaat ondersteunde prothese.

Niveau 3: C ^{688 686 682}

Bij de prothetische reconstructie van onderkaakdefecten, tong of mondbodem geeft reconstructie met bot en weke delen een herstel van de continuïteit van de onderkaak en een functionele basis voor de prothese. Herstel van volume van de tong is een belangrijke factor voor optimaal functieherstel. De prothese biedt steun voor wang en lippen en herstelt de occlusie, resulterend in een bepaalde mate van functieverbetering. Implantaten kunnen worden toegepast voor directe occlusieopbouw of het vergroten van de stabiliteit en retentie van de overkappingsprothese.

Niveau 3: C ^{692 704 711 713} ; **C/D** ^{695 698 710}

Overwegingen:

Overwegingen die een rol spelen bij de indicatiestelling voor implantaten zijn: de wensen van de patiënt, de

levensverwachting, methode van reconstructie, het gewenste functieherstel, secundaire effecten van radiotherapie, beperkte mondopening, botkwaliteit, tabak- en alcoholgebruik, motivatie van de patiënt en verzekerings/financiële aspecten.

Het effect van hyperbare zuurstof op de osseo-integratie van implantaten na bestraling is in de literatuur nog onduidelijk.

Uit overwegingen van kosteneffectiviteit kan het aanbrengen van dentale implantaten, als electieve ingreep, uitgesteld worden tot na het eerste controlejaar.

Fysiotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat het regelmatig meten van de 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.

Bij patiënten die een halsklierdissectie hebben ondergaan, dient de functie van de m. trapezius descendens te worden geëvalueerd. Bij uitval van de m. trapezius descendens is het wenselijk een fysiotherapeut in te schakelen.

Literatuurbespreking:

Trismus

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Bij ongeveer 4-5% van de patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom is trismus reeds aanwezig bij het stellen van de diagnose.⁷¹⁴ Tijdens en na de behandeling kan trismus zich ontwikkelen in 6 tot 38% van de patiënten.^{715 716 717 718 719 720 721} 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.^{717 718 719 720 721 722} 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□.^{722 723 724 725 726 727 728 729 730}

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.⁷³¹ 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.

Schouderproblemen na halsklierdissectie

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Na halsklierdissecties kunnen door uitval van de nervus accessorius schouderklachten optreden bestaande uit pijn en beperking van de actieve mobiliteit van de schoudergordel.

Het is dan niet mogelijk de arm boven 90° te abducen, anteflexie is in beperkte mate nog wel mogelijk.

Mechanische overbelasting van de schoudergordel kan leiden tot pijn.

Schouderpijn na radicale halsklierdissectie varieert van 47-100%.^{732 733 734 735 736 737 738}

Ook na een gemodificeerd radicale halsklierdissectie, met sparen van de n. accessorius en na een selectieve halsklierdissectie, komen schouderklachten voor in 29-77% van de gevallen.^{733 734 737 739 740}

Naast de mechanische overbelasting van de schoudergordel kan ook het doorsnijden van de huidzenuwen resulteren in (neuropathische) pijn in de nek- en schouderregio.^{741 742 743}

In de literatuur zijn verschillende fysiotherapeutische programma's na halsklierdissectie

beschreven.^{744 745 746 747 748 749 750 751} 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 (mm. levator scapulae, rhomboidei, en serratus ant) moeten worden versterkt om het verlies aan kracht te compenseren;
- omdat de actieve mobiliteit van de schouder is verminderd, moet de schouder worden geoefend om een frozen shoulder te voorkomen.

Oefeningen en instructies

Adviezen ter vermindering van de mechanische overbelasting:

- draag geen zware lasten aan de geopereerde zijde;
- ondersteun de arm zoveel mogelijk;
- leg de elleboog op de armluning van de stoel;
- stop de hand in de broekzak als men een tijd moet staan of lopen;
- gebruik de hand niet boven schouderniveau of steun de arm met de andere hand;
- stop de arm van de geopereerde zijde het eerst in de mouw;
- overdrijf lichamelijke belasting niet.

Spierversterkende oefeningen van de m. trapezius descendens worden begonnen 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 worden de oefeningen in meer belastende situaties uitgevoerd, waarbij tegen de zwaartekracht in moet worden geoefend (zittend of staand).

Het spierversterken van de andere schouderblad/rompspieren wordt op dezelfde manier opgebouwd, door met geringe belasting van de aangedane arm te beginnen en de arm zonodig te ondersteunen; de intensiteit van de oefeningen wordt geleidelijk opgevoerd.

Naast specifieke oefenprogramma's is deelnemen aan algemene sportprogramma's, fitnessprogramma's en algemene lichaamsbewegingen aan te bevelen.

Als sprake is van neurogene pijn (neuropathische pijn) in de schouder en/of nek, is geen effect te verwachten van fysiotherapie.

Recent werden in een cohort studie (n=60) de klachten na zes maanden oefen therapie vergeleken met die in een groep die geen oefen therapie kreeg. Beide groepen hadden een halsklierdissectie ondergaan met sparen van de n. accessorius; de mate van schouderklachten was in beide groepen gelijk. 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.⁷⁴⁹ Ook in vier oudere studies wordt een positief effect van fysiotherapie beschreven.^{745 747 752 753}

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 ⁷³¹

Fysiotherapie lijkt positieve effecten te hebben bij patiënten die een halsklierdissectie hebben ondergaan.

Niveau 3: B ⁷⁴⁹ ; C ^{745 747 752 753}

Overwegingen:

Een mondopening kleiner dan 35 mm wordt als beperkend ervaren door de meeste patiënten. Alleen door meten is de mondopening precies te bepalen. Als gedurende de behandeling de mondopening beneden deze grens komt, 35 mm interincisaal en 40 mm bij edentaten, is het wenselijk de oorzaak van deze beperking te onderzoeken. Indien de beperking wordt veroorzaakt door een tumorgroei, is oefen therapie niet geïndiceerd; in andere gevallen kan oefen therapie worden overwogen.

Als oefen therapie wordt gegeven, is het aan te raden actieve (reflex inhibitie therapie) en passieve technieken (mechanotherapie) te combineren, omdat de mondsluiters vele malen sterker zijn dan de mondopeners. De therapie kan ondersteund worden met hulpmiddelen zoals tongspatels, kurken of een therabite apparaat.

Als trismus aanwezig is, is het zeer moeilijk de mondopening te behouden of te herstellen. De meeste winst lijkt te kunnen worden behaald in de fase dat de trismus zich ontwikkelt. Het vroegtijdig constateren van een afname van de mondopening is dan ook gewenst.

Gelet op 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 wenselijk om, als sprake is van uitval van de m. trapezius descendens, tijdig, binnen vier weken na dissectie, te starten met fysiotherapie.

De werkgroep is van mening dat, hoewel sterk bewijs hiervoor ontbreekt, fysiotherapie bij schouderklachten na halsklierdissecties nuttig is. Nader onderzoek naar de effectiviteit van fysiotherapie bij schouderklachten na een halsklierdissectie is dringend gewenst.

Mondzorg

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom voor een focusonderzoek voorafgaande aan de behandeling dienen te worden gezien door een tandheelkundig team;
- tijdens de radiotherapie patiënten de mond frequent dienen te spoelen met een zoutoplossing;
- dentate patiënten, die op het hoofd-halsgebied worden bestraald, ter preventie van bestralingscariës, naast het zorgen voor een goede mondhygiëne, om de dag 1% neutrale fluoridegel op het gebit dienen aan te brengen, bijvoorkeur met fluoridekappen;
- onvoldoende bewijs is om het gebruik van PTA tabletten (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) als hulpmiddel ter preventie van bestralingsmucositis standaard in te voeren.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Bij de behandeling van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom speelt radiotherapie naast chirurgie en chemotherapie een belangrijke rol. Door de lokalisatie van de tumor en de behandeling van de regionale lymfklieren zijn bij de meeste patiënten ten minste een deel van het mondslijmvlies, de speekselklieren, de kauwspieren en de kaken in het bestralingsveld gelegen. Hierdoor treden in deze gezonde weefsels bijwerkingen op.^{754 755 756}

De belangrijkste bijwerkingen van radiotherapie in het hoofd-halsgebied zijn mucositis, hyposalie, smaakverlies, bestralingscariës, trismus en osteoradionecrose. Het optreden en de ernst van de bijwerkingen zijn in hoofdzaak afhankelijk van het type bestraling, de bestralingsdosis en de omvang van het bestralingsveld.⁷⁵⁷ De bijwerkingen veroorzaken de patiënt veel last, kunnen de oncologische behandeling beïnvloeden en hebben grote invloed op de kwaliteit van leven tijdens en na de radiotherapie.⁷⁵⁸

Om deze bijwerkingen zoveel mogelijk te beperken zijn preventieve en curatieve tandheelkundige en kaakchirurgische maatregelen voorafgaand, tijdens en na de radiotherapie noodzakelijk.^{759 760 761 762} 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, dient hierbij centraal te staan.⁷⁶³

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 mondhygiëniste en een tandarts.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het doel van het tandheelkundig en kaakchirurgisch onderzoek is het identificeren van risicofactoren voor aan de bestraling gerelateerde complicaties en het starten van preventieve maatregelen.

Tandheelkundig onderzoek bestaat uit een klinisch en röntgenologisch onderzoek. De toestand van de gebitselementen, de gebitsprothese, het parodontium en de orale mucosa met onderliggend kaakbot, het niveau van de mondhygiëne en de motivatie van de patiënt worden kritisch beoordeeld. Indien het kaakgewricht of de kauwspieren in het bestralingsveld zijn gelegen, wordt tevens de maximale mondopening gemeten. Röntgenologische evaluatie omvat onderzoek naar wortelresten, geïmpacteerde verstandskiezen, periapicale granulomen en andere dentogene foci. Hierbij is het van belang te bepalen welke foci dienen te worden behandeld of verwijderd vóór de radiotherapie. In de literatuur zijn meerdere artikelen die dit probleem beschrijven, maar wetenschappelijk goed gecontroleerde studies bestaan niet. Het huidige beslispatroon over het verwijderen van foci is gebaseerd op empirisch bewijs en ervaring. Bruikbare hulpmiddelen hierbij zijn de zogenaamde dental risk factors en de malignancy-related risk factors (tabel 1 en 2).^{764 765} Gebaseerd op de dental risk factor en de malignancy-related risk factor, de aanwezigheid van strategische gebitselementen en de algehele indruk, wordt besloten welke foci

verwijderd dienen te worden. Dit wordt ten minste twee weken vóór de start van de radiotherapie uitgevoerd zodat extractiewonden kunnen genezen.⁷⁶⁶ 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 te voorkomen of te beperken en worden de acute en levenslange bijwerkingen die kunnen optreden, besproken.

Tabel 1 Klinische en rontgenologische 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 geïmpacteerde elementen
Wortelresten
Volledig geïmpacteerde 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 (neutraal 1% LNA) noodzakelijk.⁷⁶¹ 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 vaak levenslang. Over het afbouwen van de fluoride profylaxe zijn geen gegevens bekend. 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 fluoridegel is een algemeen geaccepteerde toepassing gebaseerd op klinische ervaring. Andere toedieningsvormen van fluoride zijn onderzocht, maar tot nu toe bestaat onvoldoende bewijs dat deze fluoridepreparaten hetzelfde effect hebben.^{765 766 767 768 769 770}

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.⁷⁷¹ Alcoholhoudende mondspoelmiddelen worden afgeraden in verband met extra irritatie van het mondslimvlies. Patiënten wordt geadviseerd te spoelen met een oplossing van zout en soda (1 theelepel NaCl en 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 mondhygiëniste geïndiceerd. Spoelen met chloorhexidine heeft geen invloed op het ontstaan van een bestralingsmucositis; daarnaast heeft het een negatief effect op de orale flora.^{772 773 774 775} Dergelijke mondspoelingen worden dan ook ontraden bij patiënten die worden bestraald.

Mucositis

Mucositis is een ontstekingsreactie van het mondslijmvlies die optreedt als bijwerking van radiotherapie. 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 en kan sondevoeding noodzakelijk maken. Mucositis geneest na de bestralingsperiode.

Veel onderzoek is gedaan naar verschillende medicamenten en toepassingsvormen om mucositis te voorkomen. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde studies blijkt dat bewijs om speciale aanbevelingen te kunnen doen om mucositis te voorkomen niet bestaat.⁷⁷⁶ Van het gebruik van selectieve eliminatie van mondflora met behulp van PTA-tabletten (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg), 4 maal daags, of PTA-pasta, is niet aangetoond dat het mucositis voorkomt of vermindert.^{765 776}

Door radiotherapie en eventueel voorafgaande chirurgie treedt een veranderde mondflora op met meer pathogene micro-organismen. In verschillende onderzoeken is een mogelijke relatie aangegeven tussen de aanwezigheid van gramnegatieve bacteriën en het ontstaan van mucositis.^{777 778 779 780} Uit de bovengenoemde meta-analyse bleek dat een smal spectrum antibioticum tablet invloed zou kunnen hebben op het ontstaan van mucositis; een gerandomiseerde studie zou noodzakelijk zijn om hierover een uitspraak te doen.⁷⁷⁸

Gebitsprothese

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

Xerostomie

De mate van hyposialie en het herstel van de speekselklierfunctie zijn vooral afhankelijk van de bestralingsdosis en de hoeveelheid speekselklierweefsel die wordt bestraald. Het is gebleken dat het gebruik van pilocarpine na radiotherapie een positief effect heeft op de speekselproductie.^{781 782 783 784 785 786} Pilocarpine zou meer effect hebben als bij de aanvang van radiotherapie hiermee wordt begonnen.^{787 788} Uit een clinical review van vier gerandomiseerde studies bleek dat onvoldoende bewijs bestaat om pilocarpine standaard toe te passen.⁷⁸⁹

Amifostine zou mogelijk de xerostomie reduceren. Studies laten weliswaar een mogelijk effect zien, maar dit is onvoldoende bewijs om amifostine standaard toe te passen.^{790 791}

Vaak is alleen symptomatische behandeling mogelijk. Als de speekselproductie nog is te stimuleren, is met gustatoire of mechanische stimuli, bijvoorbeeld met zuurtjes, vitamine C tabletten, pepermunt en kauwgom (suikervrij bij dentate en diabetespatiënten), een goed resultaat te verkrijgen. Als stimulatie onvoldoende speeksel oplevert, resteert symptomatische behandeling van de droogheidsklachten met mondspoelmiddelen en speekselsubstituten.^{792 793 794} 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.

Candidiasis

Door een veranderde lokale afweer en een droge mond kan orale candidiasis ontstaan. Het mondslijmvlies vertoont wit-gele, puntvormige tot confluërende verhevenheden. De behandeling bestaat uit het gebruik van een lokaal antimycoticum met voldoende lange contacttijd.⁷⁹⁵

Conclusies:

Het is van belang dat vóór de behandeling van het mondholte-/orofarynxcarcinoom focusonderzoek wordt uitgevoerd door een tandheelkundig team.

Niveau 4: D

Frequente mondspoelingen met zoutoplossing hebben een gunstige effect op het voorkomen of verminderen van mucositis.

Niveau 3: B ⁷⁷²

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

Niveau 4: D

Chloorhexidine spoelingen ter voorkoming van gingivitis en cariës worden slechts toegepast als de patiënt niet meer kan poetsen.

Niveau 2: A2 [771](#) ; B [775](#)

Bij bestraling van dentate patiënten speelt, naast een goede mondhygiëne, het appliceren van fluoride een belangrijke rol bij het voorkomen van cariës. Bij blijvende speekselvermindering wordt levenslange applicatie geadviseerd.

Niveau 3: C [761](#)

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 [776](#)

Een standaard behandeling voor de preventie van xerostomie bestaat niet.

Bij xerostomie resteert symptomatische therapie met gustatoire stimuli of speekselsubstituten.

Niveau 3: C [793](#) [794](#)

Voeding en dieettherapie

Aanbevelingen:

- De diëtist dient deel uit te maken van het team dat patiënten met mondholte-/orofarynxcarcinoom behandelt;
- De voedingstoestand van de patiënt dient voor, tijdens en na de behandeling te worden beoordeeld, bij voorkeur met behulp van een voedingsscreeningslijst. Bij (risico op) een slechte voedingstoestand dient de diëtist in consult te worden gevraagd om de voedingstoestand te verbeteren of te stabiliseren;
- Voor sondevoeding gedurende de bestralings- en revalidatieperiode en eventueel ook preoperatief dient reeds vóór de behandeling het plaatsen van een gastrostomie te worden overwogen, waarbij individueel bepaald moet worden of de voordelen van een gastrostomie opwegen tegen de nadelen.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Een slechte voedingstoestand komt voor bij 30-50% van de patiënten met een hoofd-halscarcinoom, vooral bij patiënten met een orofarynxcarcinoom, vaak door overmatig gebruik van alcohol en tabak. [796](#) [797](#)

Stoornissen in kauwen en slikken, pijn in de mond en/of keel tijdens het eten en stoornissen in smaak en reuk komen vaak voor en kunnen leiden tot aanzienlijk gewichtsverlies. [796](#) [797](#) [798](#) Ook metabole veranderingen, veroorzaakt door de tumor, kunnen bijdragen aan gewichtsverlies.

Een slechte voedingstoestand heeft negatieve invloed op het ziektebeloop en het resultaat van de behandeling. [799](#) Complicaties, zoals vertraagde wondgenezing en mucositis, duren langer en verlopen heftiger; de immunologische afweer is verminderd. [798](#) [800](#) [801](#) De patiënt is bovendien minder zelfredzaam en ervaart vaak een slechtere kwaliteit van leven. [796](#) [798](#) [799](#)

Een goede voedingstoestand draagt bij aan de optimale behandeling en verbetert de kwaliteit van leven. Dieettherapie fungeert dan ook als ondersteuning van de medische behandeling. Omdat de voedingsproblematiek bij patiënten met hoofd-halstumoren complex is en specifieke kennis vergt, dient een gespecialiseerde diëtist lid te zijn van het multidisciplinair hoofd-halsteam.

Wetenschappelijke onderbouwing

Ongewenst gewichtsverlies is de belangrijkste parameter van een slechte voedingstoestand. Uit onderzoek in Nederland bij 64 geopereerde patiënten met een hoofd-halscarcinoom bleek preoperatief gewichtsverlies van meer dan 10% in zes maanden, een significante parameter voor het optreden van postoperatieve complicaties. [802](#) 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. Gewichtsverlies heeft, onafhankelijk van de TNM-classificatie, een voorspellende waarde voor de prognose op lange termijn. [796](#) [803](#) [804](#) [805](#) Het is daarom van groot belang dat de voedingstoestand van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom geregeld en systematisch wordt beoordeeld, met aandacht voor de voedselinname en het lichaamsgewicht vóór, tijdens en na de behandeling en zo nodig instellen van adequate voedingstherapie. Het is aan te bevelen dat de verpleegkundige, arts en/of diëtist daarbij in een vroeg stadium gebruik maken van een voedingsscreeningslijst (zie bijlage 2). [806](#) Momenten waarop de voedingsscreening dient plaats te vinden zijn het eerste bezoek op de polikliniek, bij opname voor onderzoek in narcose en bij het eerste controlebezoek na de behandeling.

Periode vóór de behandeling

Tijdens radiotherapie en chemoradiatie kunnen ernstige problemen met de vocht- en voedselinname ontstaan. Plaatsen van een gastrostomie voorafgaand aan de radiotherapie of chemoradiatie om het gewichtsverlies en de dehydratie te beperken, dient dan ook te worden overwogen.^{807 808 809 810}

Het criterium voor het plaatsen van een gastrostomie is de te verwachten sondevoeding gedurende minimaal vier tot zes weken.^{806 811 812}

De gastrostomie dient pas te worden verwijderd als weer voldoende orale voedselinname is bereikt.

Naast het op peil houden van de voedingstoestand blijkt dieettherapie in de preoperatieve periode ook een positief effect te hebben op het fysiek en emotioneel functioneren van de patiënt.⁸¹³

Postoperatieve periode

De energie- en eiwitbehoefte van patiënten is in de postoperatieve periode verhoogd. De exacte behoefte aan energie en eiwitten is onderwerp van discussie, waarover de literatuur geen duidelijkheid geeft. De energie- en eiwitbehoefte wordt individueel berekend en is afhankelijk van verschillende factoren, zoals lengte, gewicht, leeftijd, activiteit en lichamelijke stress als gevolg van de operatie.⁷⁹⁸ De hoeveelheid en samenstelling van de postoperatieve sondevoeding wordt dan ook aangepast aan deze individuele behoefte. De sondevoeding en het gewicht worden regelmatig geëvalueerd en zonodig wordt de voeding bijgesteld.

Idealiter wordt postoperatief de voedingsonde verwijderd op geleide van de opbouw van de orale voeding. De sonde kan echter het slikken bemoeilijken, waardoor geen adequate inname van voeding kan worden bereikt. In een dergelijke situatie is het verantwoord de sonde eerder te verwijderen.

Na de operatie kan de orale voedselinname een moeizaam proces zijn als gevolg van pijn, stoornissen in kauwen en slikken en stoornissen in smaak en reuk.⁷⁹⁶ De voedselkeuze en de consistentie van de voeding moeten worden aangepast. Ondanks deze aanpassingen blijft de orale inname vaak onvoldoende; sondevoeding als aanvullende of vervangende voeding via een gastrostomie is dan een overweging.

Bestralingsperiode

Tijdens radiotherapie of chemoradiatie eten patiënten vaak minder door onder meer de mucositis, veranderde speekselconsistentie en smaakveranderingen.^{814 815 816} Vooral hyperfractionering en geaccelereerde bestralingsschema's kunnen ernstige problemen met het slikken geven,⁸⁰⁸ waarbij patiënten regelmatig meer dan 10% van het gebruikelijke lichaamsgewicht verliezen.^{816 817} Wanneer orale aangepaste voeding niet meer in de vocht- en voedselbehoefte kan voorzien, is sondevoeding geïndiceerd. Situaties waarbij sondevoeding kan worden overwogen, zijn:

- > 5% gewichtsverlies binnen een maand of > 10% gewichtsverlies binnen zes maanden vóór aanvang van radiotherapie;^{807 809}
- tumor van de tongbasis;^{807 810}
- alcoholabusus;⁸¹⁰
- adjuvante radiotherapie;⁸¹⁰
- geaccelereerde of hypergefractioneerde radiotherapie;⁸⁰⁸
- chemoradiatie.^{807 808 816}

Revalidatieperiode

Een slechte voedingstoestand na de behandeling dient te worden geoptimaliseerd.⁷⁹⁸ Terwijl na radiotherapie de mucositis doorgaans in de zesde week verdwijnt en na chemoradiatie meestal na zes maanden, kunnen klachten als xerostomie en smaakveranderingen een jaar na de behandeling of zelfs blijvend aanwezig zijn.^{797 798} Een jaar na radiotherapie kan ± 20% van de patiënten alleen zacht voedsel gebruiken als gevolg van de permanente kauw- en/of slikstoornissen; bij patiënten die chemoradiatie hebben ondergaan is dit meer dan 80%.⁷⁹⁷ Vooral na chemoradiatie is een groot aantal patiënten niet in staat het lichaamsgewicht op peil te houden.⁸¹⁶ Sliktherapie door een logopedist kan een belangrijke bijdrage aan de optimalisatie van de voedingstoestand leveren (*zie ook hoofdstuk Slikrevalidatie en spraakrevalidatie*).

Dieettherapie is tevens gericht op het leren omgaan met chronische klachten en beperkingen met betrekking tot het eten.⁸⁰⁶ Immers, het niet normaal kunnen eten heeft, naast invloed op de voedingstoestand, ook invloed op de kwaliteit van leven.^{797 817 818 819}

Conclusies:

Gelet op het belang van de voedingstoestand op het beloop van de ziekte en de kwaliteit van leven, verdient intensieve aandacht voor voeding bij de behandeling en revalidatie van patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom een belangrijke plaats.

Niveau 2: B ^{801 800 802}

Bij patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom geeft het gebruik van een voedingscreeningslijst inzicht in de ernst en de omvang van de voedingsproblematiek.

Niveau 4: D [806](#)

Bij onvoldoende orale voedselinname tijdens of na de behandeling voor het mondholte-/orofarynxcarcinoom kan sondevoeding als aanvullende of vervangende voeding worden overwogen.

Wanneer wordt verwacht dat sondevoeding gedurende minimaal vier tot zes weken noodzakelijk is, kan plaatsing van een gastrostomie worden overwogen.

Niveau 2: B [808](#) [810](#) [809](#) ; C [807](#)

Overwegingen:

Zowel bij het plaatsen en het gebruik van een neusmaagsonde als van een gastrostomie bestaat kans op complicaties.

De complicaties bij een neusmaagsonde kunnen in een aantal gevallen worden voorkomen door het gebruik van een dunnere sonde.

Ernstige complicaties bij een PEG treden op bij minder dan 3%, terwijl kleine complicaties bij 5-15% van de patiënten optreden. [821](#)

Het zeldzame risico op entmetastasen treedt op als bij het plaatsen van de gastrostomie gebruik wordt gemaakt van de □pull□-methode, ook wel bekend als de techniek volgens Ponsky en Gauderer. [821](#) [822](#) [823](#) Preventieve maatregelen zouden kunnen bestaan uit:

- gebruik maken van de □push□-methode (techniek volgens Russel) of te kiezen voor een radiologische gastrostomie; [822](#)
- het plaatsen van een □barrier□ tussen de tumor en de endoscoop. [821](#) [822](#)

Slikrevalidatie en spraakrevalidatie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- de logopedist deel dient uit te maken van het behandelteam en, ongeacht het type behandeling, wordt betrokken bij de voorlichting van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom bij wie zich problemen kunnen voordoen;
- indien evaluatie van het slikmechanisme gewenst is, videofluoroscopie de aangewezen methode is. Voor specifieke problemen kan video-endoscopie nuttig zijn. Beide onderzoeken dienen volgens een vast protocol te worden uitgevoerd en beoordeeld;
- de revalidatie van slikken en spreken na de operatie zo snel als het genezingsproces dat toelaat dient te worden gestart, waarbij compensatoire aanpassing van de houding van het hoofd of het lichaam, aanpassing van de voedingsconsistentie, oefeningen ter vergroting van de bewegingsmogelijkheden en specifieke slikmanoeuvres een rol spelen;
- vóór, tijdens en na radiotherapie patiënten oefeningen dienen uit te voeren ter vergroting van de bewegingsmogelijkheden van lippen, tong, kaak, larynx en farynx.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Patiënten met mondholte-/orofarynxcarcinomen kunnen, afhankelijk van de behandeling, problemen met speekselproductie, spreken en slikken ervaren. In geval van radiotherapie en chemoradiatie kan de patiënt last hebben van mucositis, slikmoeilijkheden en verminderde speekselvloed. Door fibrose na radiotherapie kunnen de bewegingen van de tong en kaak beperkt zijn. Het ontstaan van de bewegingsbeperkingen of het verergeren ervan, kan worden bestreden met specifieke oefeningen. [824](#)

Bij patiënten die intensieve chemoradiatie hebben ondergaan, bestaat een verhoogd risico op aspiratiepneumonie door slikproblemen. [825](#)

Bij patiënten die chirurgisch worden behandeld, is de ernst van de slik- en spraakstoornissen afhankelijk van de hoeveelheid weggenomen weefsel en van de reconstructie, waarbij tevens de lokalisatie van de tumor een rol speelt. [826](#) [827](#) [828](#) [829](#) Vooral invasie in de tongbasis en/of de farynxwand zijn van belang bij het slikken en minder bij het spreken, omdat de beweging van de tongbasis en de farynxwand zorgen voor het voortstuwende van het voedsel door de farynx. [830](#) De omvang van de chirurgische resectie, de chirurgische reconstructietechniek en radiotherapie zijn verantwoordelijk voor de verschillende problemen met spreken en slikken. [828](#) [829](#) [831](#) [832](#)

De diëtiste dient dan ook deel uit te maken van het team dat patiënten met mondholte-/orofarynxcarcinomen behandelt.

Wetenschappelijke onderbouwing

Gevolgen van chirurgie

Bij een resectie van het voorste deel van de mondbodem is de orale fase van het slikken meestal wel aangedaan, maar de faryngeale fase niet, tenzij de mondbodemspieren zijn doorgesneden of deels zijn geresecteerd.⁸³³ Een commandoresectie waarbij (een deel van) de mandibula, het voorste deel van de mondbodem en een deel van de tong zijn weggenomen, kan resulteren in slikstoornissen variërend van mild tot ernstig.⁸³³

Resectie in het gebied van de laterale mondbodem, tonsil en tongbasis leidt in het algemeen tot problemen met zowel de orale fase als de faryngeale fase van het slikken.⁸²⁹ Zo kunnen het kauwen en de bolusvorming gestoord zijn, de slikreflex vertraagd en een residu in de vallecula achterblijven.

Ook de reconstructie is van belang voor de uiteindelijke slik- en spraakfuncties. Onderzoek toont aan dat patiënten bij wie het defect primair kon worden gesloten, beter in staat waren dun vloeibaar te slikken, een kleiner residu in de farynx en een betere spraakverstaanbaarheid hadden dan patiënten die een reconstructie hadden ondergaan met een gesteeld of vrij-gevasculariseerd transplantaat. Tussen gesteelde of vrij-gevasculariseerde transplantaten werd geen verschil gevonden in slik- en spraakfuncties.⁸²⁶

Gevolgen van radiotherapie en chemoradiatie

Onderzoek toont aan dat het herstel van de slik- en spraakfunctie bij patiënten die postoperatief worden bestraald, verschilt van die van patiënten die niet deze aanvullende behandeling hebben gehad; zes maanden na de bestraling treedt een achteruitgang in spraakverstaanbaarheid en effectiviteit van het slikken van dun vloeibare voeding op, die echter na twaalf maanden voldoende bleek te worden gecompenseerd.⁸³⁴ Een ander onderzoek laat zien dat postoperatieve radiotherapie het spreken niet beïnvloedt, maar dat de orale en faryngeale fase van het slikken meer waren aangedaan dan bij de niet bestraalde groep.⁸³⁵ De auteurs adviseren oefeningen ter vergroting van de bewegingsmogelijkheden van de betrokken structuren. Wanneer de farynx in het bestraalde gebied ligt, kan sprake zijn van een verminderde faryngeale contractie, verminderde beweeglijkheid van de tongbasis en verminderde larynxheffing.^{836 837}

Ook langere tijd na de bestraling kunnen slikproblemen optreden. Bij patiënten die een jaar of langer na de bestraling slikproblemen ontwikkelen, worden op de slikvideo vaak een vertraagde slikreflex, verminderde contractie van de farynxwanden en verminderde larynxheffing gezien.⁸³⁶

Voorlichting

Preoperatieve voorlichting

Wanneer op grond van de lokalisatie en de afmeting van de tumor kan worden verwacht dat behandeling slik- en/of spraakproblemen kunnen veroorzaken, dient de logopedist van het team te worden ingeschakeld om de patiënt voor te lichten. Besproken wordt dat na de behandeling waarschijnlijk problemen met slikken en spreken zullen optreden. De logopedist zal adviezen geven en de patiënt zelf uit te voeren oefeningen leren, om de functie zoveel mogelijk te sparen en in een later stadium te herstellen. Naast het geven van voorlichting dient de logopedist ook voorafgaand aan de behandeling de slikfunctie te beoordelen.^{824 838}

Postoperatieve voorlichting

Bij een chirurgische behandeling wordt zonedig en desgewenst postoperatief, als vaak veel vragen bestaan, voorlichting aan patiënt en diens naasten gegeven over de te verwachten slik- en spraakproblemen als gevolg van de operatie.^{824 838} Hiertoe kan het beste gebruik worden gemaakt van schematische tekeningen en driedimensionale modellen. Daarnaast wordt advies gegeven over de te gebruiken voedingsconsistentie, over het belang van het blijven uitvoeren van de oefeningen na ontslag en, indien van toepassing, over de mogelijke gevolgen van postoperatieve radiotherapie voor slikken en spreken.⁸³⁸

Voorlichting bij niet-chirurgische behandeling

Ook bij patiënten die chemoradiatie als primaire behandeling ondergaan, is voorlichting over de mogelijke problemen met slikken en spreken zinvol, waarbij kan worden ingegaan op de te verwachten resultaten na afloop van de behandeling. De voorlichting is verder vergelijkbaar met preoperatieve voorlichting bij chirurgie.

Logopedische diagnostiek

Evaluatie van slikproblemen

De belangrijkste informatie voor het goed kunnen beoordelen van slikstoornissen na chirurgie zijn de

omvang van de resectie en de wijze van reconstructie van het ontstane defect.⁸³⁹
Evaluatie van het slikprobleem begint met een functioneel slikonderzoek door de logopedist, waarbij anatomie, motoriek, sensibilliteit en de slikbeweging worden onderzocht. Indien nodig kan verdere diagnostiek met videofluoroscopie (slikvideo) plaatsvinden. Hiermee kan het gehele voedseltraject in beeld worden gebracht.^{840 841}

Video-endoscopie (FEES/ Flexible Endoscopic Examination of Swallowing)⁸³⁸ geeft een beeld van het slikken voorafgaand aan en na de faryngeale fase, maar laat de bewegingen die tijdens de faryngeale fase plaatsvinden (hyoïd beweging, larynxsluiting tijdens het slikken, contact tussen tongbasis en farynxwand, larynxheffing en opening van de bovenste slokdarmsfincter) en de orale fase niet zien. Videofluoroscopie laat deze aspecten wel zien, maar brengt de beweging van de stembanden en arytenoïden en sommige delen van de luchtwegingang niet in beeld.

Het optreden van aspiratie en het vaststellen van de oorzaak daarvan, is het beste te onderzoeken met videofluoroscopie. Afhankelijk van het doel van het slikonderzoek kan voor een of voor beide methoden worden gekozen.⁸⁴²

Evaluatie van spraak

Voor het evalueren en beoordelen van de spraak zijn geen vastgelegde protocollen beschikbaar. Logopedisch onderzoek kan, afhankelijk van de vraagstelling, bestaan uit een beoordeling van de mondmotoriek, een articulatie onderzoek en/of het beoordelen van voorgelezen of spontane spraak met een bandopname.

Revalidatie na de behandeling

Slikrevalidatie

In het algemeen kan de slikrevalidatie een tot twee weken postoperatief, als de wonden voldoende zijn genezen, worden gestart. Afhankelijk van het probleem kan de logopedische behandeling van slikstoornissen uit drie strategieën bestaan:

- Compensatie (houdingsaanpassing, aanpassing voedingsconsistentie, verhoogde sensorische input);
- Slikmanoeuvres

o Krachtige slik: stevig met de tong en keel knijpen gedurende het slikken; hiermee wordt de retractie van de tongbasis verbeterd en neemt de hoeveelheid residu in de vallecula af;

o Supraglottische slik: adem in houden vóór en tijdens het slikken en meteen na het slikken kuchen om residu te verwijderen; op deze manier zijn de stembanden gesloten tijdens het slikken;

o Supersupraglottische slik: inademen vóór het slikken en vervolgens tijdens het slikken de adem stevig vasthouden en persen; na het slikken meteen kuchen om residu te verwijderen; hiermee wordt de voorwaartse beweging van de arytenoïden en retractie van de tongbasis verbeterd;

o Mendelsohn manoeuvre: tijdens het slikken de larynx gedurende enkele seconden vasthouden in de hoogste positie; hiermee wordt de voorwaartse en opwaartse beweging van de larynx verbeterd en wordt de duur van de opening van de bovenste slokdarmsfincter verlengd.

- Causale therapie: vergroten bewegingsmogelijkheden en trainen van aangedane spiergroepen.

Spraakrevalidatie

De logopedische behandeling van articulatiestoornissen kan na de wondgenezing starten en bestaat in het algemeen uit:

- specifieke articulatietraining (precisie, compensatie) voor aangedane klanken;
- algemene communicatieadviezen (gedrag luisteraar observeren, gezichtsexpressie gebruiken, spreektempo verlagen).

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.^{842 843 844}

Behandeling na chirurgie

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.^{824 840 841 846} 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.^{824 845 846 847 848} 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.⁸³⁴

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.⁸³⁹

Behandeling tijdens en na radiotherapie/chemoradiatie

Tijdens de behandeling met radiotherapie of chemoradiatie en op indicatie ook daarna, wordt de patiënt in het algemeen logopedisch begeleid.

Bij klachten die het normale eten lastig of tijdelijk onmogelijk maken, krijgt de patiënt het advies oefeningen uit te voeren om de bewegingsmogelijkheden van de bij het slikken betrokken structuren zoveel mogelijk te behouden.⁸²⁴ Bestraling van de farynx kan leiden tot een voedselresidu in de farynx, dat na het slikken aanleiding kan geven tot aspiratie. In dat geval biedt een super-supraglottische slikbeweging of Mendelsohn manoeuvre vaak uitkomst.^{824 849}

Ook langere tijd na de bestraling kunnen slikproblemen optreden als gevolg van een vertraagde slikreflex, verminderde contractie van de farynxwanden en verminderde larynxheffing.⁸³⁶

Het verdient daarom aanbeveling al vóór de bestraling te beginnen met bewegingsoefeningen voor tong, kaak en larynx en daarmee door te gaan tijdens de bestraling en enige maanden daarna. Veel patiënten blijven deze oefeningen regelmatig uitvoeren om de gevolgen van fibrose te verminderen.^{824 835}

Conclusies:

De logopedist maakt deel uit van het behandelteam en wordt, ongeacht het type behandeling, betrokken bij de voorlichting van patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom bij wie mogelijk slik- en spraakproblemen zullen optreden.

Na chirurgische behandeling van een mondholte- of orofarynxcarcinoom wordt de logopedische behandeling, zodra dit mogelijk is, gestart. Voorafgaand aan de logopedische behandeling wordt het spreken en slikken geëvalueerd. Dit kan in het algemeen aan het bed worden gedaan. In sommige gevallen zal hiervoor een slikvideo of flexibele endoscopie nodig zijn.

Niveau 4: D Videofluoroscopie lijkt de aangewezen methode voor het evalueren van het slikmechanisme na behandeling van een mondholte-/orofarynxcarcinoom. In enkele gevallen kan ook video-endoscopie (FEES) nuttig zijn. Beide onderzoeken worden volgens een vast protocol uitgevoerd en beoordeeld.

Niveau 3: C ^{839 824 838}

Er zijn aanwijzingen dat:

- logopedische oefeningen die de bewegingsmogelijkheden van lippen, tong, kaak, larynx en farynx vergroten, ongeacht het type behandeling van het mondholte-/orofarynxcarcinoom, van belang zijn voor de revalidatie van het spreken en slikken;
- houdingsaanpassingen van hoofd en lichaam, eventueel gecombineerd met de super-supraglottische slikbeweging, bij een groot deel van de chirurgische patiënten een vermindering van aspiratie geven;
- bij patiënten die na bestraling aspireren ten gevolge van een residu in de farynx, het aanleren van de super-supraglottische slikbeweging of de Mendelsohn manoeuvre zinvol is.

Niveau 3: C ^{839 849 844 843 826}

Roken en alcohol

Aanbevelingen:

Elke patiënt die rookt, dient adviezen te krijgen om te stoppen met roken. Hulp bij stoppen kan worden gegeven door gesprekken, nicotinesubstitutie, medicamenteuze ondersteuning en folders. De steun van de huisarts kan hierbij van grote waarde zijn (zie ook de [richtlijn Tabaksverslaving](#)).

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een overmatig gebruik van alcohol een protocol moet worden gebruikt voor zowel de klinische als de niet-klinische fase. In het protocol kunnen interventies

worden beschreven, zoals het geven van medicatie, folders en verwijzing naar de huisarts of een Consultatiebureau voor Alcohol en Drugs.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Alcohol en roken spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van carcinoomen in de mondholte en orofarynx. Alcohol wordt door 75-80% van de patiënten gebruikt^{850 851} 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.^{850 851 852 853} Shag en sigaretten zonder filter geven een hoger risico dan filtersigaretten.^{852 854} Kauwen van tabak wordt vooral gedaan in Aziatische landen. In het Westen is weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen het kauwen van tabak en het ontstaan van carcinoomen. Onderzoek uit India geeft een verhoogd risico aan.⁸⁵⁵ Getallen over blijven roken na de behandeling variëren van 21-61%.^{853 856 857 858} 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.⁸⁵⁹ Het gebruik van alcohol levert een groter risico op voor het doorgaan of weer starten met roken.^{857 858} Veel patiënten zien geen relatie tussen hun rookgedrag en het ontstaan van kanker.⁸⁶⁰ Patiënten die doorgaan met roken hebben een groter risico op complicaties van de behandelingen, recidieven en tweede primaire tumoren.^{850 851 853} Doorgaan met roken tijdens radiotherapie geeft een lagere kans op genezing en overleving.⁸⁶¹ 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 drinken op de resultaten van behandeling en de prognose moeten met de patiënt worden besproken.

Anti-rookbeleid

Gelet op de risico's van het doorgaan met roken, moet binnen het multidisciplinaire team veel aandacht worden besteed aan het stoppen met roken. Patiënten die stoppen, doen dit meestal bij het stellen van de diagnose of tijdens de behandeling (40% resp. 19%);⁸⁵⁸ driekwart stopt vanwege de diagnose kanker. Onderzoek onder gezonde mensen die stoppen met roken laat zien dat het merendeel binnen een week weer start. Patiënten met een carcinoom in het hoofd-halsgebied starten op een later tijdstip, waarschijnlijk omdat roken tijdens de behandeling onaangenaam is en omdat zij regelmatig voor controle worden gezien.⁸⁶²

Een actief anti-rokenbeleid kan het geslaagde aantal stoppogingen verdubbelen. Regelmatige kortdurende interventies in het ziekenhuis of door middel van telefonisch contact door artsen of verpleegkundigen dragen bij aan het stoppen met roken.^{858 863 864}

Nicotinesubstitutie kan verschijnselen van onrust, ongeduld, gespannenheid, snelle geïrriteerdheid en moeheid verminderen.⁸⁵⁹ Substitutie kan gebeuren door middel van kauwgom, neusspray, inhalator of pleister. Grote verschillen in werking of effectiviteit tussen de producten werden niet gevonden.⁸⁶⁵ Wel blijkt dat bij pleistergebruik de therapietrouw het grootst is. Gecombineerd gebruik van pleister en neusspray lijkt een beter resultaat te geven dan een pleister alleen (51% versus 35% na zes weken en 27% versus 11% na 12 maanden).⁸⁶⁶

Bupropion lijkt ook goede resultaten te geven met stoppercentages na zeven weken van 29-44% in de behandelde groep en 19% in de placebogroep. Na een jaar rookt resp. 19-23% wel en 12% niet.⁸⁶⁷ De dosering van bupropion lijkt weinig van invloed.

Farmacologische hulp alleen heeft weinig waarde, het dient te worden gecombineerd met persoonlijk contact.⁸⁵⁸

Alcohol

Evenals een actief anti-rookbeleid dient ook het stoppen van overmatig alcoholgebruik met de patiënt te worden besproken. Overmatig gebruik van alcohol maakt stoppen met roken moeilijker en verhoogt het risico opnieuw of meer te gaan roken.⁸⁵⁷

De kans op het krijgen van een tweede primaire tumor is verhoogd.^{856 857}

Onderzoek laat een toename zien van de morbiditeit en de mortaliteit na een chirurgische resectie bij chronisch alcoholmisbruik. Verblijf op de Intensive Care werd door complicaties, zoals pneumonie en sepsis, met ongeveer acht dagen verlengd. Ter voorkoming van ontweningsverschijnselen is het aan te bevelen in de kliniek een protocol te hanteren.⁸⁶⁸

Conclusies:

Omdat doorgaan met roken negatieve gevolgen heeft voor het ziekteverloop bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom, is het van belang een actief anti-rookbeleid te voeren.

Niveau 2: B [853](#) [861](#) ; C [864](#)

Het is aangetoond dat nicotinesubstitutie en gebruik van bupropion de patiënt kunnen helpen met het stoppen met roken.

Niveau 1: A2 [866](#) [867](#)

Gelet op de ongunstige gevolgen van chronisch alcoholmisbruik, is het van belang een alcoholontwenningprotocol te hanteren.

Niveau 3: C [868](#)

Overwegingen:

In de binnenkort te publiceren richtlijn 'Tabaksverslaving' worden gedetailleerde adviezen geformuleerd.

Implementatie en indicatoren

Aanbevelingen:

- De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan een optimale implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van de zorg.
- De werkgroep adviseert de NWHHT een implementatieplan op te stellen, passend binnen bovengenoemde initiatieven en vervolgens ook een evaluatie van de implementatie te initiëren. De werkgroep acht het wenselijk dat een monitoring van de daadwerkelijke toepassing van de richtlijn door de NWHHT wordt uitgevoerd, op basis van de door de werkgroep aanbevolen indicatoren.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Bevordering van de wetenschappelijke onderbouwing van het medisch handelen en van de zorgverlening neemt een prominente plaats in op de agenda van de medisch specialistische verenigingen, maar ook op die van de overheid. Op verzoek van de Minister van VWS heeft een commissie de elementen besproken die belangrijk zijn voor verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. Deze commissie stelt dat, naast wetenschappelijk onderbouwde professionele kennis en kunde, de toenemende noodzaak tot samenwerking door vervaechting van zorgpraktijken en het steeds mondiger en beter geïnformeerd raken van de patiënt, belangrijke pijlers zijn voor de verbetering van de kwaliteit van zorg.⁸⁸⁷ Verbetering van kwaliteit van zorg is eigenlijk alleen mogelijk door het bevorderen en het ter beschikking komen van vakkennis, epidemiologische gegevens, patiëntgegevens en organisatorische aspecten in een geïntegreerd systeem.

Wetenschappelijke onderbouwing

De implementatie van medisch specialistische, multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland nog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies worden getrokken die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van medisch specialistische, multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport Effectieve implementatie: theorieën en strategieën zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven.⁸⁸⁸ In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën besproken.^{888 889}

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen die worden gemaakt en verspreid door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die interactief worden verspreid, relatief succesvol blijken. Ook vorm en inhoud van een richtlijn hebben belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en na acceptatie op de implementatie.

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt gevolgd, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en dat in de richtlijn, waar relevant, aandacht is geschonken aan patiënt en maatschappelijk (bijvoorbeeld kosten, zorgorganisatorisch) perspectief naast het zorgverleners perspectief. Een instrument (AGREE) ter controle van deze items is beschikbaar.⁸⁹⁰

De Richtlijn Mondholte-/Orofarynxcarcinoom is opgesteld mede aan de hand van de bovengenoemde AGREE criteria, waardoor grotendeels is voldaan aan deze eisen voor een goede richtlijn. De richtlijn is transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen als praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang. Behalve een intrinsiek optimale richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen. De volgende voorstellen ter bevordering van de implementatie zouden zinvol kunnen zijn:

Naar de wetenschappelijke en beroepsverenigingen:

- Ter bevordering van implementatie van de richtlijn dient de richtlijn zo intensief mogelijk onder de leden van de relevante wetenschappelijke en beroeps verenigingen te worden verspreid;
- De werkgroep beveelt aan om op de na het verschijnen van de richtlijn volgende jaarvergadering van de NWHHT opnieuw een bespreking van de richtlijn te agenderen om startproblemen met de richtlijn te inventariseren en vroegtijdige bijstelling mogelijk te maken;
- De werkgroep geeft de NWHHT ter overweging een commissie in te stellen die toeziet op de implementatie van de richtlijn aan de hand van enkele door de werkgroep geformuleerde indicatoren (zie volgende paragraaf). Door het verzamelen van deze indicatoren wordt het opstellen van referentiestandaarden mogelijk en kunnen individuele zorgverstrekkers zich, als zij dat willen, bewust

worden van het niveau van de door hen verstrekte zorg.

Naar individuele zorgverleners

- De werkgroep adviseert dat bovengenoemde commissie de ontwikkeling en het gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals diagnose- en behandelalgoritmen, ter hand neemt.

Naar patiënten

- De werkgroep adviseert de NWHHT, in overleg met de patiëntenvereniging, voorlichtingsmateriaal gebaseerd op de inhoud van deze richtlijn te ontwikkelen en te verspreiden.

Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de kwaliteit daarvan. Een subcommissie van de Werkgroep Richtlijn Mondholte-/Orofarynxcarcinoom heeft besloten zich hierbij te richten op die elementen van de zorgverlening waarover bij het uitkomen van de richtlijn geen overeenstemming bestond. De subcommissie heeft een selectie gemaakt uit de aanbevelingen, waarbij de vraag centraal heeft gestaan of op de betreffende onderdelen winst is te behalen ten opzichte van de uitgangssituatie en heeft zich geconcentreerd op beoogde verbeteringen van het zorgproces. Door middel van het definiëren van indicatoren en het naderhand meten hiervan kan worden vastgesteld of de beoogde veranderingen in het zorgproces zijn doorgevoerd. De door de subcommissie gedefinieerde indicatoren worden aangegeven in onderstaande tabel. Het advies van de commissie is om dit in projectmatige vorm na verloop van tijd te evalueren. Deze evaluatie en bepaling van het optimale tijdstip ervan dient aan de orde te komen op de vergaderingen van de NWHHT.

Indicator	Soort	Frequentie van meten	Hoofdstuk in richtlijn
CT-thorax bij evaluatie metastasen op afstand*	Radiodiagnostiek	continu	Beeldvormende diagnostiek
Hypothyreoïdie**	Klinisch chemisch laboratorium	continu	Follow-up
P.A.-verslaglegging	Pathologisch laboratorium	steekproef	P.A.-verslaglegging
Gehyperfractioneerde/geaccelereerde radiotherapie***	Radiotherapeutische behandelplanning	continu	Behandeling van het orofarynxcarcinoom
Voorlichting voorafgaande aan behandeling	Medisch dossier	steekproef	Voorlichting en communicatie
Aanbieden lotgenotencontact	Medisch dossier	steekproef	Psychosociale hulpverlening

* CT-thorax

Het aantal patiënten per 6 of 12 maanden dat géén CT-thorax kreeg en dat daar toch voor in aanmerking kwam volgens de richtlijn.

Streefwaarde: nader in te vullen.

** Hypothyreoïdie

Het aantal patiënten per 6 of 12 maanden dat na de behandeling géén bepaling van de schildklierfunctie kreeg.

Streefwaarde: nader in te vullen.

*** Gehyperfractioneerde/geaccelereerde radiotherapie

Het aantal patiënten per 6 of 12 maanden dat géén gehyperfractioneerde/geaccelereerde radiotherapie kreeg en er wel voor in aanmerking kwam volgens de richtlijn.

Streefwaarde: nader in te vullen.

TNM classificatie

Literatuurbespreking:

TNM Clinical Classification

T-Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension

T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension

T4a (*oral cavity*) Tumour invades through cortical bone, into deep/extrinsic muscle of tongue

(genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), maxillary sinus, or skin of face

(*oropharynx*) Tumour invades any of the following: larynx, deep/extrinsic muscle of tongue

(genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), medial pterygoid, hard palate, and mandible

T4b (*oral cavity*) Tumour invades masticator space, pterygoid plates, or skull base, or encases internal

carotid artery

(*oropharynx*) Tumour invades any of the following: lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, skull base, or encases the carotid artery.

Note: Superficial erosion alone of bone/tooth socket by gingival primary is not sufficient to classify a tumour as T4.

N-Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension

N2 Metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension

N2b Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N2c Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N3 Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.

M Distant Metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Summary

Oral Cavity	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 to 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Through cortical bone, deep/extrinsic muscle of tongue, maxillary sinus, skin
T4b	Masticator space, pterygoid plates, skull base, internal carotid artery
Oropharynx	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 to 4 cm ore more than one subsite
T3	> 4 cm or with hemilarynx fixation
T4a	Larynx, deep/extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate,
T4b	mandible Prevertebral fascia, carotid artery, mediastinal structures
Oral Cavity, Oropharynx	
N1	Ipsilateral single ≤ 3 cm
N2	Ipsilateral single > 3 to 6 cm
	Ipsilateral multiple ≤ 6 cm
N3	Bilateral, contralateral ≤ 6 cm
	> 6 cm

Samenvatting

Literatuurbespreking:

Van de richtlijn is een samenvattingskaart ontwikkeld, deze is hier als [PDF](#) te downloaden. De tekst van die samenvattingskaart staat hieronder weergegeven.

N.B. De diagnostiek en behandeling van mondholte- en orofarynxcarcinoom is dusdanig complex, dat deze samenvatting zeer beknopt is en niet zonder de richtlijn te raadplegen kan worden gebruikt.

ALGEMEEN

- Mondholte-/orofarynxcarcinomen worden in Nederland gemiddeld bij 800 patiënten per jaar gediagnosticeerd. In de afgelopen tien jaar nam het aantal patiënten jaarlijks toe met 4%.
- Belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van een carcinoom van de mondholte of orofarynx zijn roken en kauwen van tabak en (overmatig) gebruik van alcohol.
- Het ontraden van het gebruik van tabak en alcohol speelt een belangrijke rol in de primaire en secundaire preventie. Ook zou het eten van meer fruit en (mogelijk) groenten, kunnen leiden tot preventie.

DIAGNOSTIEK EN BESLUITVORMING

Vroegdiagnostiek

Pijn, ulcus, rode of witte slijmvliesafwijkingen in de mondholte/orofarynx of een zwelling in de hals kunnen duiden op een maligne tumor.

Suspecte afwijkingen of signalen die langer dan drie weken bestaan rechtvaardigen verwijzing.

Beeldvormende diagnostiek

- *Primaire tumor*
Met uitzondering van oppervlakkig groeiende tumoren, dient van alle mondholte-/orofarynxcarcinomen beeldvorming van de primaire tumor met MRI (1e keus) of CT plaats te vinden. In het geval van klinisch evidente botinvasie is de gebruikelijke beeldvorming een combinatie van OPG met CT of MRI. Indien CT en/of MRI niet conclusief zijn, kan aanvullend onderzoek met Tc-scan (idealiter SPECT) worden verricht.
- *Halskliermetastasen*
Bilaterale stadiëring van de hals d.m.v. beeldvorming is noodzakelijk bij alle patiënten met een mondholte-/orofarynxcarcinoom: echografie met punctie voor regio I-VI; CT en/of MRI voor de retrofaryngeale klieren.
- *Metastasen op afstand*
CT-thorax is aangewezen bij patiënten met drie of meer, of bilaterale, of laag jugulaire-, of N3-halskliermetastasen.

Multipiele primaire tumoren

Uitsluiten van synchrone tumoren gebeurt d.m.v. CT-thorax (zie boven) en onderzoek van mondholte, orofarynx, hypofarynx, larynx en oesophagus (bij voorkeur oesophagoscopie).

PA-Verslaglegging

Optimale verslaglegging van resectiepreparaten vereist nauwe samenwerking tussen behandelend clinicus en patholoog. De chirurg kan door adequate markering van het resectiepreparaat bijdragen aan de kwaliteit van de verslaglegging door de patholoog. De criteria waaraan aanvraag en verslag dienen te voldoen zijn vastgelegd in de Richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom.

Besluitvorming/Voorlichting/Communicatie

- Patiënten dienen te worden betrokken bij de besluitvorming over de behandeling.
- Naast mondelinge voorlichting dient gestandaardiseerde schriftelijke voorlichting te worden aangeboden.
- Informatievoorziening dient een vast onderdeel te zijn van het medisch behandelprotocol.

Premaligne afwijkingen

Bij erythroplakie en leukoplakie dient een biopt te worden genomen. Leukoplakie met hoge risicofactoren (matige of ernstige dysplasie) en erythroplakie worden met chirurgie of CO₂-laserverdamping behandeld. Strikte controle is noodzakelijk.

BEHANDELING OROFARYNXCARCINOOM

Samenvatting Theroapie-aanbevelingen orofarynxcarcinoom

<u>Locatie</u>	<u>T-N-status</u>	<u>Therapie van voorkeur</u>
<u>Tongbasis</u>	<u>T 1-T4 N0-1, N2b</u>	<u>RT lokaal + bilateraal halsklieren</u>
<u>Overige locaties</u>	<u>T1N0</u>	<u>Chirurgie of RT, lokaal</u>
<u>Overige locaties</u>	<u>T2N0</u>	<u>Chirurgie of RT, unilateraal therapie halsklieren</u>
<u>Overige locaties</u>	<u>T1-2N1</u>	<u>RT, unilaterale therapie halsklieren</u>
<u>Overige locaties</u>	<u>T1-2N2b</u>	<u>RT, bilaterale therapie halsklieren</u>
<u>Overige locaties</u>	<u>T3T4N0N1 resectabel</u>	<u>chirurgie lokaal en unilateraal halsklieren + RT I lokaal en bilateraal halsklieren op indicatie (mediaal, tongbasis invasie)</u>
<u>Overige locaties</u>	<u>T3T4N2b resectabel</u>	<u>chirurgie + RT lokaal en bilateraal halsklieren</u>
<u>Alle locaties</u>	<u>T1-T4N+ > 3cm of pakket</u>	<u>HKD + RT hals; lokaal chirurgie of RT om functionele redenen</u>
<u>Alle locaties</u>	<u>T3T4Nx niet resectabel</u>	<u>RT lokaal + bilateraal halsklieren, evt. in combinatie met Chemotherapie</u>

Behandeling van de hals

- Bij orofarynxcarcinomen dienen bij de behandeling van de N0- en N1-hals level II tot en met IV ipsilateraal te worden behandeld, aangevuld met level I en V voor de N2- en N3-hals.
- Voor het orofarynxachterwandcarcinoom is tevens bestraling van de retrofaryngeale klieren aangewezen.
- Bij de electieve behandeling van de contralaterale hals kan in het algemeen worden volstaan met behandeling van level II tot en met IV.

BEHANDELING MONDHOLTECARCINOOM

Samenvatting Therapie-aanbevelingen mondholtecarcinoom

<u>Locatie</u>	<u>Therapie van voorkeur</u>			
	<u>T-status</u>	<u>Lokaal</u>	<u>Cno hals</u>	<u>cN + hals</u>
<u>Tong, mondbodem, gingiva (mandibula/maxilla), palatum durum</u>	<u>T 1-4</u>	<u>Chirurgie Brachytherapie als alternatief voor tong met voldoende afstand tot mandibula</u>	<u>Electieve behandeling regio I-III hetzij chirurgisch hetzij radiotherapeutisch Indien kans op occulte metastasering < 20%:</u>	<u>Gemodificeerde radicale halsklierdissectie regio I-V Bij N1 in level I kan soms volstaan worden met regio I-III Radiotherapie is</u>

			expectatief op voorwaarde van strikte diagnostiek en follow-up	alternatief indien klierdiameter < 3cm Bij mediaanlijn
Wang	T 1-2	Chirurgie of RT (uitwendig of brachytherapie)		overschrijding of ipsilaterale N2b/N3: electieve
	T 3-4	Chirurgie, postoperatieve radiotherapie		behandeling van de contralaterale hals levels I-III
Alle locaties	T 1-4	Postoperatieve radiotherapie op indicatie van histopathologie		Postoperatieve radiotherapie: bij N2-3 of klierkapsel doorbraak
	T4-Functioneel Irresectabel	Concomitante chemo-radiotherapie of gehyperfractioneerde RT of geaccelereerde RT		

Behandeling hals

- Bij mondholtecarcinomen lijkt een expectatief beleid van de N0-hals met een strikte follow-up verantwoord. Als de kans op (occulte) halskliermetastasen groter is dan 20% (tumor stadium, tumordikte), is electieve behandeling (chirurgie of radiotherapie) van regio I t/m III gewenst. Electieve behandeling van de *contralaterale hals* is geïndiceerd bij de N2b- en N3-hals, toenemende diepte-invasie van het mondbodemcarcinoom en overschrijden van de tumor van de mediaanlijn.
- Bij mondholtecarcinomen wordt de *N+* hals behandeld met een gemodificeerde radicale halsklierdissectie. Voor de N1-hals kan worden gekozen voor een selectieve halsklierdissectie (regio I t/m IV); in selecte gevallen kan worden volstaan met regio I-III.

Botinvasie mandibula

- Om resectiemarges te bepalen, dient de uitgebreidheid van botaantasting te worden gebaseerd op zowel het OPG en opbeefoto, als op een aanvullende CT en/of MRI.
- Bij afwezigheid van röntgenologisch botaantasting lijkt het bij een tumor, die klinisch is gefixeerd aan de mandibula, aangewezen een marginale resectie van de aangrenzende cortex te verrichten, waarbij de vrije botmarge gelijk kan zijn aan die van de weke delen.
- Bij *erosieve botdefecten* wordt 1 cm vrije botmarge aangehouden. Als de bothoogte van de resterende mandibula voldoende is, kan een marginale mandibularesectie geschieden.
- Bij *diffuse botaantasting* wordt een vrije voor-achterwaartse botmarge van minimaal 1,5 cm aangehouden.
- Indien de canalis mandibularis door het voor tumorinvasie verdachte gebied loopt, wordt een voorachterwaartse marge van minimaal 2 cm aangehouden.

RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE EN MAXILLOFACIAL PROTHETIEK

Bij het opstellen van het behandelplan dienen een reconstructief chirurg en een tandarts maxillofacial prothetist met voldoende ervaring met verschillende reconstructieve en prothetische mogelijkheden deel te nemen, zodat voor elke patiënt een verantwoorde individuele keuze kan worden gemaakt.

POSTOPERATIEVE RADIOThERAPIE

Bij hoog risico op locoregionaal recidief ('harde' criteria) altijd postoperatieve radiotherapie, tenminste 66 Gy.

Bij intermediair risico ('zachte' criteria), postoperatieve radiotherapie, tenminste 56 Gy, of kiezen voor een expectatief beleid.

Het verdient aanbeveling de gehele behandeling, chirurgie en postoperatieve radiotherapie, binnen 12

weken af te ronden.

Indeling in risicogroepen postoperatieve radiotherapie

<u>Criteria</u>	<u>Risico</u>	<u>Beleid</u>
<u>Harde criteria</u>	<u>Hoog risico</u>	<u>Altijd postoperatieve radiotherapie</u>
• <u>Irradicale resectie</u>	-	-
• <u>Lymfkliermetastasen met Kapseldoorbraak</u>	-	-
• <u>Twee of meer klieren</u>	-	-
<u>Zachte criteria</u>	<u>Intermediair risico</u>	<u>Postoperatieve radiotherapie aanbevolen</u>
• <u>Perineurale groei</u>	-	-
• <u>T3-T4</u>	-	-
• <u>Krappe resectieranden</u>	-	-
• <u>Sprieterige groei</u>	-	-
<u>Geen risicofactoren aanwezig</u>	<u>Laag risico</u>	<u>Adjuvante behandeling</u>

IRRESECTABELE TUMOREN

De behandeling bestaat bij voorkeur uit gelijktijdige conventionele chemoradiotherapie, bijv.: 70 Gy in 7 weken, 2 Gy/F, 5 x per week, in combinatie met cisplatinum op dag 1, 22 en 43. Indien chemotherapie is gecontraïndiceerd gaat de voorkeur uit naar geaccelereerde en/of gehyperfractioneerde radiotherapie.

RECIDIEF TUMOREN

- Een lokaal of regionaal recidief na radiotherapie wordt bij voorkeur behandeld door middel van chirurgie.
- Bij positieve resectieranden en/of kliermetastasen met kapseldoorbraak na 'salvage' chirurgie kan re-irradiatie worden overwogen (adjuvante re-irradiatie).
- Bij een irresectabel recidief na radiotherapie kan re-irradiatie (primaire re-irradiatie) of chemoradiotherapie worden overwogen.
- Een irresectabel lokaal recidief van een alléén chirurgisch behandeld mondholte-/orofarynxcarcinoom kan worden behandeld met radiotherapie.
- Een regionaal recidief van een alléén chirurgisch behandeld mondholte-/ orofarynxcarcinoom komt in aanmerking voor een halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie op indicatie.

PALLIATIEVE BEHANDELING EN SYMPTOOMBESTRIJDING

Palliatieve chemotherapie dient te worden overwogen bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd carcinoom met een WHO performance status van 0-2, met meetbare tumor of evalueerbare klachten ten gevolge van tumorgroei, of als dergelijke klachten zijn te verwachten.

Behandeling bij voorkeur in studieverband. Buiten studieverband is methotrexaat de primaire keuze; ingeselecteerde gevallen kan worden gekozen voor combinatiechemotherapie (cisplatinum + 5-fluorouracil).

Palliatieve radiotherapie kan worden overwogen bij patiënten met klachten ten gevolge van de tumor of bij wie deze snel zijn te verwachten. Afhankelijk van conditie en levensverwachting kan fractionering worden geïndividualiseerd.

Palliatieve chirurgie bij een niet-curatief te behandelen primaire tumor of recidief beperkt zich tot 'debulking' met laser of diathermie verkleining van een obstruerende tumor. Bij een dreigende carotis 'blow-out' verdient, bij redelijke levensverwachting, een gesteeld (huid)speertransplantaat de voorkeur.

Farmacologische behandeling van pijn gebeurt in eerste instantie volgens de pijnladder van de WHO. Als dit onvoldoende pijnstilling geeft, kunnen specifieke zenuwblokkades worden overwogen. Bij patiënten met therapieresistente pijn kunnen morfine en andere pijnstillende stoffen via een epidurale of intrathecale katheter worden gegeven.

FOLLOW UP

Controles worden in het algemeen vijf jaar na de diagnose van de laatst behandelde tumor beëindigd. In deze periode wordt volgens onderstaand schema gecontroleerd. Het verrichten van een routine X-thorax tijdens de follow-up-periode wordt niet zinvol geacht.

	1 ^e jaar	2 ^e jaar	3 ^e jaar	4 ^e jaar	5 ^e jaar
Interval in maanden	2-3	3	4-6	6	6

Indien de schildklier geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld heeft gelegen, verdient het aanbeveling gedurende de gehele follow-up-periode *regelmatig* (bijv. elke 6 maanden) de schildklierfunctie te controleren.

PSYCHOSOCIALE HULPVERLENING

Patiënten worden bij voorkeur ook gezien door een oncologieverpleegkundige en/of maatschappelijk werker met ervaring met psychosociale oncologische problematiek. Verwijzing naar een psychosociaal hulpverlener met ervaring met kankerpatiënten dient in ieder centrum voor hoofd-halsoncologie mogelijk te zijn.

FYSIOTHERAPIE

Het is zinvol regelmatig de mondopening te meten om trismus in een vroeg stadium op te sporen. Het verdient aanbeveling patiënten, bij wie de interincisale afstand afneemt, te oefenen.

Na een halsklierdissectie dient de *functie van de m. trapezius descendens* te worden geëvalueerd. Bij uitval van de m. trapezius descendens is het wenselijk binnen vier weken na de operatie te starten met fysiotherapie.

MONDZORG

Alle patiënten dienen vóór de behandeling voor een focusonderzoek te worden gezien door het tandheelkundig team. Tijdens de radiotherapie wordt frequent spoelen van de mond met een zoutoplossing aangeraden; voor dentate patiënten is, naast een goede mondhygiëne, het om de dag aanbrengen van 1% neutrale fluoridegel, bij voorkeur met fluoridekappen, een belangrijke maatregel om cariës te voorkomen.

VOEDING EN DIEETTERAPIE

De voedingstoestand is van belang voor het beloop van de ziekte en de kwaliteit van leven. Daarom dient de diëtist deel uit te maken van het behandelteam. De voedingstoestand dient vóór, tijdens en na de behandeling aan de hand van een voedingsscreeningslijst te worden beoordeeld en zo nodig te worden gestabiliseerd of verbeterd.

SLIKREVALIDATIE EN SPRAAKREVALIDATIE

De logopedist maakt deel uit van het behandelteam en wordt, ongeacht het type behandeling, betrokken bij de voorlichting van patiënten bij wie zich problemen kunnen voordoen.

De revalidatie van slikken en spreken wordt *na de operatie* zo snel als het genezingsproces dat toelaat,

gestart

ROKEN EN ALCOHOL

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

Referenties

1 - [Visser O](#)

Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijck JAAM. Incidence of cancer in The Netherlands 1997. Utrecht: Vereniging van Intergrale Kankercentra, 2001.

2 - [Gezondheidsenquête 1981-1996](#)

Gezondheidsenquête 1981-1996/ Permanent onderzoek Leefsituatie 1997-2000. Voorburg/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2001.

3 - [Jaarverslag 1993](#)

Jaarverslag 1993. Den Haag: Stichting Volksgezondheid en Roken (StiVoRo), 2003.

4 - [Franceschi S](#)

Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Munoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. [Oral Oncol 2000; 36\(1\):106-15.](#)

5 - [Moore SR](#)

Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. [Oral Dis 2000; 6\(2\):65-74.](#)

6 - [Plesko I](#)

Plesko I, Obsitnikova A, Vlasak V. Increasing occurrence of oropharyngeal cancers among males in Slovakia. [Neoplasma 1997; 44\(2\):77-83.](#)

7 - [Schildt EB](#)

Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. [Int J Cancer 1998; 77\(3\):341-6.](#)

8 - [Blot WJ](#)

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. [Cancer Res 1988; 48\(11\):3282-7.](#)

9 - [De Stefani E](#)

De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. [Oral Oncol 1998; 34\(5\):340-6.](#)

10 - [Zavras AI](#)

Zavras AI, Douglass CW, Joshipura K, Wu T, Laskaris G, Petridou E et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. [Oral Oncol 2001; 37\(1\):28-35.](#)

11 - [Bundgaard T](#)

Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. [Cancer Causes Control 1995; 6\(1\):57-67.](#)

12 - [Franceschi S](#)

Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. [Int J Cancer 1999; 83\(1\):1-4.](#)

13 - [Hayes RB](#)

Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF, Jr., Harty LC et al. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. [Cancer Causes Control 1999; 10\(1\):27-33.](#)

14 - [Kabat GC](#)

Kabat GC, Chang CJ, Wynder EL. The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer. [Int J Epidemiol 1994; 23\(6\):1137-44.](#)

15 - [Mashberg A](#)

Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. [Cancer 1993; 72\(4\):1369-75.](#)

16 - Schlecht NF

Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Negassa A, Kowalski LP, Oliveira BV et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. [Am J Epidemiol 1999; 150\(11\):1129-37.](#)

17 - Schlecht NF

Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. [Epidemiology 1999; 10\(4\):412-8.](#)

18 - McFarlane GJ

McFarlane GJ, Zheng T, Marshall JR. Alcohol, tobacco, diet and risk of oral cancer: A pooled analysis of three case-control studies. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31:181-7.](#)

19 - Franceschi S

Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Talamini R, Conti E, Negri E et al. Cessation of alcohol drinking and risk of cancer of the oral cavity and pharynx. [Int J Cancer 2000; 85\(6\):787-90.](#)

20 - Caplan DJ

Caplan DJ, Hertz-Picciotto I. Racial differences in survival of oral and pharyngeal cancer patients in North Carolina. [J Public Health Dent 1998; 58\(1\):36-43.](#)

21 - Day GL

Day GL, Blot WJ, Austin DF, Bernstein L, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Racial differences in risk of oral and pharyngeal cancer: alcohol, tobacco, and other determinants. [J Natl Cancer Inst 1993; 85\(6\):465-73.](#)

22 - De Stefani E

De Stefani E, Oreggia F, Ronco A, Fierro L, Rivero S. Salted meat consumption as a risk factor for cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study from Uruguay. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3\(5\):381-5.](#)

23 - De Stefani E

De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract--I. Foods. [Oral Oncol 1999; 35\(1\):17-21.](#)

24 - Levi F

Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. [Int J Cancer 1998; 77\(5\):705-9.](#)

25 - Gupta PC

Gupta PC, Hebert JR, Bhonsle RB, Murti PR, Mehta H, Mehta FS. Influence of dietary factors on oral precancerous lesions in a population-based case-control study in Kerala, India. [Cancer 1999; 85\(9\):1885-93.](#)

26 - Morse DE

Morse DE, Mendryks DG, Katz RV, Holford TR, Krutchkoff DJ, Eisenberg E et al. Food group intake and the risk of oral epithelial dysplasia in a United States population. [Cancer Causes Control 2000; 11\(8\):713-20.](#)

27 - Negri E

Negri E, Franceschi S, Bosetti C, Levi F, Conti E, Parpinel M et al. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. [Int J Cancer 2000; 86\(1\):122-7.](#)

28 - Allison PJ

Allison PJ, Locker D, Feine JS. The relationship between dental status and health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. [Oral Oncol 1999; 35\(2\):138-43.](#)

29 - Campbell BH

Campbell BH, Mark DH, Sonesson EA, Freije JE, Schultz CJ. The role of dental prostheses in alveolar ridge squamous carcinomas. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123\(10\):1112-5.](#)

30 - Velly AM

Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. [Oral Oncol 1998; 34\(4\):284-91.](#)

31 - Skov T

Skov T, Weiner J, Pukkala E, Malker H, Andersen A, Lynge E. Risk for cancer of the pharynx and oral cavity among male painters in the Nordic countries. [Arch Environ Health 1993; 48\(3\):176-80.](#)

32 - Schildt EB

Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish case-control study. [Oncol Rep 1999; 6\(2\):317-20.](#)

33 - Omar RZ

Omar RZ, Barber JA, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. [Br J Cancer 1999; 79\(7-8\):1288-301.](#)

34 - Ron E

Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. [Radiat Res 1994; 137\(2 Suppl\):S98-112.](#)

35 - Badaracco G

Badaracco G, Venuti A, Morello R, Muller A, Marcante ML. Human papillomavirus in head and neck carcinomas: prevalence, physical status and relationship with clinical/pathological parameters. [Anticancer Res 2000; 20\(2B\):1301-5.](#)

36 - Khobie N

Khobie N, Savva A, Kasperbauer JL, McGovern R, Gostout B, Strome SE. Epstein-Barr virus DNA is not increased in tonsillar carcinoma. [Laryngoscope 2001; 111\(5\):811-4.](#)

37 - Mao EJ

Mao EJ, Schwartz SM, Daling JR, Oda D, Tickman L, Beckmann AM. Human papilloma viruses and p53 mutations in normal pre-malignant and malignant oral epithelia. [Int J Cancer 1996; 69\(2\):152-8.](#)

38 - Mellin H

Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. [Int J Cancer 2000; 89\(3\):300-4.](#)

39 - Paz IB

Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. [Cancer 1997; 79\(3\):595-604.](#)

40 - Kantola S

Kantola S, Jokinen K, Hyrynkangas K, Mantyselka P, Alho OP. Detection of tongue cancer in primary care. [Br J Gen Pract 2001; 51\(463\):106-11.](#)

41 - Smart CR

Smart CR. Screening for cancer of the aerodigestive tract. [Cancer 1993; 72\(3 Suppl\):1061-5.](#)

42 - Tan IB

Tan IB, Roodenburg JL, Copper MP, Coebergh JW, van der Waal I. [Early diagnosis and prevention of malignant tumors in the head and neck region]. [Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145\(12\):567-72.](#)

43 - Reichart PA

Reichart PA, Kohn H. Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. [Oral Dis 1996; 2\(4\):291-4.](#)

44 - Schepman KP

Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Prevalence study of oral white lesions with special reference to a new definition of oral leucoplakia. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32B\(6\):416-9.](#)

45 - Cowan CG

Cowan CG, Gregg TA, Kee F. Prevention and detection of oral cancer: the views of primary care dentists in Northern Ireland. *Br Dent J* 1995; 179(9):338-42.

46 - Downer MC

Downer MC, Evans AW, Hughes Hallet CM, Jullien JA, Speight PM, Zakrzewska JM. Evaluation of screening for oral cancer and precancer in a company headquarters. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995; 23(2):84-8.

47 - Mucci LA

Mucci LA, Brooks DR. Lower use of dental services among long term cigarette smokers. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(6):389-93.

48 - Mathew B

Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R, Nair MK. Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(2):397-9.

49 - 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.

50 - Frenandez GL

Frenandez GL, Sankaranarayanan R, Lence Anta JJ, Rodriguez SA, Maxwell PD. An evaluation of the oral cancer control program in Cuba. *Epidemiology* 1995; 6(4):428-31.

51 - Sankaranarayanan R

Sankaranarayanan R, Mathew B, Jacob BJ, Thomas G, Somanathan T, Pisani P et al. Early findings from a community-based, cluster-randomized, controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. The Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer* 2000; 88(3):664-73.

52 - Mashberg A

Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 1995; 45(6):328-51.

53 - Williams JL

Williams JL. Oral cancer and precancer: clinical features. *Br Dent J* 1990; 168(1):13-7.

54 - De Bondt RB

De Bondt RB, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Referred earache; an important symptom of head-and-neck cancers. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998; 142(31):1753-6.

55 - Tan IB

Tan IB, Roodenburg JL, Copper MP, Coebergh JW, van der Waal I. [Early diagnosis and prevention of malignant tumors in the head and neck region]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145(12):567-72.

56 - Bootz F

Bootz F, Lenz M, Skalej M, Bongers H. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in T- stage evaluation of oral and oropharyngeal carcinomas. *Clin Otolaryngol* 1992; 17(5):421-9.

57 - Campbell RS

Campbell RS, Baker E, Chippindale AJ, Wilson G, McLean N, Soames JV et al. MRI T staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity: radiological-pathological correlation. *Clin Radiol* 1995; 50(8):533-40.

58 - Crecco M

Crecco M, Vidiri A, Palma O, Floris R, Squillaci E, Mattioli M et al. T stages of tumors of the tongue and floor of the mouth: correlation between MR with gadopentetate dimeglumine and pathologic data. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(9):1695-702.

59 - Arakawa A

Arakawa A, Tsuruta J, Nishimura R, Sakamoto Y, Korogi Y, Baba Y et al. MR imaging of lingual carcinoma: comparison with surgical staging. [Radiat Med 1996; 14\(1\):25-9.](#)

60 - Heissler E

Heissler E, Steinkamp HJ, Heim T, Zwicker C, Felix R, Bier J. Value of magnetic resonance imaging in staging carcinomas of the oral cavity and oropharynx. [Int J Oral Maxillofac Surg 1994; 23\(1\):22-7.](#)

61 - Kosling S

Kosling S, Schmidtke M, Votheil F, Hahn S, Weidenbach H, Oeken J. [The value of spiral CT in the staging of carcinomas of the oral cavity and of the oro- and hypopharynx]. [Radiologe 2000; 40\(7\):632-9.](#)

62 - 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.](#)

63 - Sigal R

Sigal R, Zagdanski AM, Schwaab G, Bosq J, Auperin A, Laplanche A et al. CT and MR imaging of squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. [Radiographics 1996; 16\(4\):787-810.](#)

64 - Kalavrezos ND

Kalavrezos ND, Gratz KW, Sailer HF, Stahel WA. Correlation of imaging and clinical features in the assessment of mandibular invasion of oral carcinomas. [Int J Oral Maxillofac Surg 1996; 25\(6\):439-45.](#)

65 - Lewis-Jones HG

Lewis-Jones HG, Rogers SN, Beirne JC, Brown JS, Woolgar JA. Radionuclide bone imaging for detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma. [Br J Radiol 2000; 73\(869\):488-93.](#)

66 - Brown JS

Brown JS, Lewis-Jones H. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. [Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39\(6\):411-8.](#)

67 - Bergstedt HF

Bergstedt HF, Lind MG, Silfversward C. Facial bone scintigraphy. VII. Diagnosis of malignant lesions in the mandible. [Acta Radiol Diagn \(Stockh\) 1981; 22\(4\):485-93.](#)

68 - Muller H

Muller H, Slootweg PJ. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. Clinical aspects. [J Craniomaxillofac Surg 1990; 18\(2\):80-4.](#)

69 - Soderholm AL

Soderholm AL, Lindqvist C, Hietanen J, Lukinmaa PL. Bone scanning for evaluating mandibular bone extension of oral squamous cell carcinoma. [J Oral Maxillofac Surg 1990; 48\(3\):252-7.](#)

70 - Soderholm AL

Soderholm AL, Lindqvist C, Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Evaluation of various treatments for carcinoma of the mandibular region. [Br J Oral Maxillofac Surg 1991; 29\(4\):223-9.](#)

71 - Zieron JO

Zieron JO, Lauer I, Remmert S, Sieg P. Single photon emission tomography: scintigraphy in the assessment of mandibular invasion by head and neck cancer. [Head Neck 2001; 23\(11\):979-84.](#)

72 - Luyk NH

Luyk NH, Laird EE, Ward-Booth P, Rankin D, Williams ED. The use of radionuclide bone scintigraphy to determine local spread of oral squamous cell carcinoma to mandible. [J Maxillofac Surg 1986; 14\(2\):93-8.](#)

73 - Close LG

Close LG, Merkel M, Burns DK, Schaefer SD. Computed tomography in the assessment of mandibular

invasion by intraoral carcinoma. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1986; 95\(4 Pt 1\):383-8.](#)

74 - [Shaha AR](#)

Shaha AR. Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth. [Head Neck 1991; 13\(5\):398-402.](#)

75 - [Brown JS](#)

Brown JS, Griffith JF, Phelps PD, Browne RM. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. [Br J Oral Maxillofac Surg 1994; 32\(6\):347-59.](#)

76 - [Crecco M](#)

Crecco M, Vidiri A, Angelone ML, Palma O, Morello R. Retromolar trigone tumors: evaluation by magnetic resonance imaging and correlation with pathological data. [Eur J Radiol 1999; 32\(3\):182-8.](#)

77 - [Van den Brekel MW](#)

Van den Brekel MW, Runne RW, Smeele LE, Tiwari RM, Snow GB, Castelijns JA. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques. [Eur Radiol 1998; 8\(9\):1552-7.](#)

78 - [Tsue TT](#)

Tsue TT, McCulloch TM, Girod DA, Couper DJ, Weymuller EA, Jr., Glenn MG. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. [Head Neck 1994; 16\(2\):116-26.](#)

79 - [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.](#)

80 - [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.](#)

81 - [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.](#)

82 - [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.](#)

83 - [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.](#)

84 - [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.](#)

85 - [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.](#)

86 - [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.](#)

87 - 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.](#)

88 - 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.](#)

89 - Takes RP

Takes RP, Kneegt 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.](#)

90 - 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.](#)

91 - Van den Brekel MW

Van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125\(2\):153-6.](#)

92 - Barbone F

Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. [J Clin Epidemiol 1996; 49\(3\):367-72.](#)

93 - Alvi A

Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. [Head Neck 1997; 19\(6\):500-5.](#)

94 - 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; 110\(3 Pt 1\):397-401.](#)

95 - Ong TK

Ong TK, Kerawala CJ, Martin IC, Stafford FW. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. [J Craniomaxillofac Surg 1999; 27\(6\):339-44.](#)

96 - Ampil FL

Ampil FL, Wood MJ, Chin HW, Hoasjoe DK, Aarstad RF, Hilton DL. Screening bone scintigraphy in the staging of locally advanced head and neck cancer. [J Craniomaxillofac Surg 1995; 23\(2\):115-8.](#)

97 - Keyes JW

Keyes JW, Jr., Chen MY, Watson NE, Jr., Greven KM, McGuirt WF, Williams DW, III. FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. [Head Neck 2000; 22\(2\):105-10.](#)

98 - Wax MK

Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128\(6\):703-7.](#)

99 - Warren S

Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am.J.Cancer* 51, 1358-403. 1932. Ref Type: Journal (Full)

100 - Engeland A

Engeland A, Bjorge T, Haldorsen T, Tretli S. Use of multiple primary cancers to indicate associations between smoking and cancer incidence: an analysis of 500,000 cancer cases diagnosed in Norway during 1953-93. [Int J Cancer 1997; 70\(4\):401-7.](#)

101 - Jones AS

Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. [Cancer 1995; 75\(6\):1343-53.](#)

102 - Barbone F

Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. [J Clin Epidemiol 1996; 49\(3\):367-72.](#)

103 - Haughey BH

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101\(2 Pt 1\):105-12.](#)

104 - Dhooge IJ

Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. [Laryngoscope 1998; 108\(2\):250-6.](#)

105 - Leon X

Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. [Head Neck 1999; 21\(3\):204-10.](#)

106 - Panosetti E

Panosetti E, Arnold W, Muller W. [Site and incidence of multiple cancers in patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract]. [Laryngorhinootologie 1990; 69\(9\):449-53.](#)

107 - Cianfriglia F

Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. [Oral Oncol 1999; 35\(2\):157-63.](#)

108 - Baatenburg de Jong RJ

Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. [Head Neck 2001; 23\(9\):718-24.](#)

109 - Baatenburg de Jong RJ

Baatenburg de Jong RJ, le Cessie S. Screening for synchronous tumors in head and neck. 2003. (Submitted) Ref Type: Unpublished Work

110 - McGuirt WF

McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. [Laryngoscope 1982; 92\(5\):569-76.](#)

111 - Leipzig B

Leipzig B. Bronchoscopy in the staging and evaluation of head and neck carcinoma. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1983; 92\(4 Pt 1\):373-6.](#)

112 - Stockli SJ

Stockli SJ, Zimmermann R. [Value of panendoscopy in assessment of mouth cavity, pharyngeal and laryngeal cancers]. [Schweiz Med Wochenschr Suppl 2000; 116:15S-7S.](#)

113 - Di Martino E

Di Martino E, Rieger M, Hassan HA, Hausmann R, Reinecke T, Lohmann M et al. [Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies]. [Laryngorhinootologie 2000; 79\(12\):711-8.](#)

114 - Van Zandwijk N

Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European

Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. [J Natl Cancer Inst 2000; 92\(12\):977-86.](#)

115 - Day GL

Day GL, Shore RE, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS et al. Dietary factors and second primary cancers: a follow-up of oral and pharyngeal cancer patients. [Nutr Cancer 1994; 21\(3\):223-32.](#)

116 - Hill RS

Hill RS, Koltai PJ, Parnes SM. Airway complications from laryngoscopy and panendoscopy. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1987; 96\(6\):691-4.](#)

117 - Hendrix RA

Hendrix RA, Ferouz A, Bacon CK. Admission planning and complications of direct laryngoscopy. [Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 110\(6\):510-6.](#)

118 - Okumura T

Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. [Acta Otolaryngol Suppl 1993; 501:103-6.](#)

119 - Davidson J

Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. [Head Neck 2000; 22\(5\):449-54.](#)

120 - Maisel RH

Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1981; 90\(5 Pt 1\):460-4.](#)

121 - Stokkel MP

Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. [Ann Surg 2000; 231\(2\):229-34.](#)

122 - Richtlijn larynxcarcinoom 2001

Richtlijn larynxcarcinoom 2001, Van Zuiden Communications B.V. ISBN 90-75141-98-x.

123 - Slootweg PJ

Slootweg PJ, Richardson M. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive system. In: Gnepp D, editor. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Philadelphia: Saunders, 2001: 19-78.

124 - Anneroth G

Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. [Scand J Dent Res 1987; 95\(3\):229-49.](#)

125 - Bryne M

Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. [J Oral Pathol Med 1989; 18\(8\):432-7.](#)

126 - Jakobsson PA

Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. [Acta Radiol Ther Phys Biol 1973; 12\(1\):1-8.](#)

127 - Kearsley JH

Kearsley JH, Thomas S. Prognostic markers in cancers of the head and neck region. [Anticancer Drugs 1993; 4\(4\):419-29.](#)

128 - Odell EW

Odell EW, Jani P, Sherriff M, Ahluwalia SM, Hibbert J, Levison DA et al. The prognostic value of individual

histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. [Cancer 1994; 74\(3\):789-94.](#)

129 - Roland NJ

Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 1992; 14\(3\):224-9.](#)

130 - Snow GB

Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA. Prognostic factors of neck node metastasis. [Clin Otolaryngol 1982; 7\(3\):185-92.](#)

131 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New-York: John Wiley & Sons, 2002.

132 - Henson DE

Henson DE. The histological grading of neoplasms. [Arch Pathol Lab Med 1988; 112\(11\):1091-6.](#)

133 - Pindborg JJ

Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. International histological classification of tumours. Berlin: Springer, 1997.

134 - Bryne M

Bryne M, Nielsen K, Koppang HS, Dabelsteen E. Reproducibility of two malignancy grading systems with reportedly prognostic value for oral cancer patients. [J Oral Pathol Med 1991; 20\(8\):369-72.](#)

135 - Crissman JD

Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. [Cancer 1984; 54\(12\):2995-3001.](#)

136 - Hellquist H

Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords--a follow-up study. [Clin Otolaryngol 1982; 7\(1\):11-27.](#)

137 - Lumerman H

Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79\(3\):321-9.](#)

138 - Bryne M

Bryne M. Prognostic value of various molecular and cellular features in oral squamous cell carcinomas: a review. [J Oral Pathol Med 1991; 20\(9\):413-20.](#)

139 - Carter RL

Carter RL. Pathology of squamous carcinomas of the head and neck. [Curr Opin Oncol 1993; 5\(3\):491-5.](#)

140 - Woolgar JA

Woolgar JA. Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. [Int J Oral Maxillofac Surg 1997; 26\(1\):3-9.](#)

141 - Van den Brekel MW

Van den Brekel MW, Stel HV, van der Valk P, van der Waal I, Meyer CJ, Snow GB. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1992; 249\(6\):349-53.](#)

142 - Robbins KT

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Neck dissection classification update. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128:751-8.](#)

143 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Birkmeyer NO. Decision analysis in surgery. [Surgery 1996; 120\(1\):7-15.](#)

144 - Piccirillo JF

Piccirillo JF. Decision analysis in head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117\(8\):933.](#)

145 - Frank HA

Frank HA, Davidson TM. Ethical dilemmas in head and neck cancer. [Head Neck Surg 1989; 11\(1\):22-6.](#)

146 - Guadagnoli E

Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision-making. [Soc Sci Med 1998; 47\(3\):329-39.](#)

147 - Degner LF

Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: what role do patients really want to play? [J Clin Epidemiol 1992; 45\(9\):941-50.](#)

148 - Sharp HM

Sharp HM, List M, MacCracken E, Stenson K, Stocking C, Siegler M. Patients' priorities among treatment effects in head and neck cancer: evaluation of a new assessment tool. [Head Neck 1999; 21\(6\):538-46.](#)

149 - List MA

List MA, Stracks J, Colangelo L, Butler P, Ganzenko N, Lundy D et al. How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment? [J Clin Oncol 2000; 18\(4\):877-84.](#)

150 - Gevers JK

Gevers JK. [Evaluation of the Dutch Medical Treatment Act (WGBO)]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(11):509-12.

151 - Maas A

Maas A, Stalpers L. Assessing utilities by means of conjoint measurement: an application in medical decision analysis. [Med Decis Making 1992; 12\(4\):288-97.](#)

152 - Baatenburg de Jong RJ

Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. [Prediction of survival in patients with head and neck cancer. Head Neck 2001; 23\(9\):718-24.](#)

153 - Hall SF

Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 2000; 22\(4\):317-22.](#)

154 - Husbands JM

Husbands JM, Weber RS, Karpati RL, Weinstein GS, Chalian AA, Goldberg AN et al. Clinical care pathways: decreasing resource utilization in head and neck surgical patients. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 121\(6\):755-9.](#)

155 - Kaanders JH

Kaanders JH, Pop LA, Marres HA, Bruaset I, van den Hoogen FJ, Merkx MA et al. ARCON: experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52\(3\):769-78.](#)

156 - 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.](#)

157 - 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\(4\):1131-41.](#)

158 - Urba SG

Urba SG. Concurrent chemoradiotherapy in head and neck cancer. [Curr Oncol Rep 1999; 1\(2\):105-9.](#)

159 - Kaanders JH

Kaanders JH, Krabbe PF. Besluitvorming en patiënteninformatie. Richtlijn larynxcarcinoom. Utrecht: CBO/NWHHT, 2000: 88.

160 - Senan S

Senan S, Levendag PC. Brachytherapy for recurrent head and neck cancer. [Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13\(3\):531-42.](#)

161 - Stewart FA

Stewart FA. Re-treatment after full-course radiotherapy: is it a viable option? [Acta Oncol 1999; 38\(7\):855-62.](#)

162 - Goodwin WJ

Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? [Laryngoscope 2000; 110\(3 Pt 2 Suppl 93\):1-18.](#)

163 - Ridge JA

Ridge JA. Squamous cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. [Semin Oncol 1993; 20\(5\):419-29.](#)

164 - 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; 88\(4\):406-12.](#)

165 - Weeks JC

Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. [JAMA 1998; 279\(21\):1709-14.](#)

166 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Role of health-related quality of life in palliative chemotherapy treatment decisions. [J Clin Oncol 2002; 20\(4\):1056-62.](#)

167 - Pruyn JF

Pruyn JF, van den Borne HW. Voorlichting aan mensen met kanker. TSG 6, 372-7. 2001. Ref Type: Journal (Full)

168 - De Boer MF

De Boer MF, McCormick LK, Pruyn JF, Ryckman RM, van den Borne HW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120\(3\):427-36.](#)

169 - 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 22, 799-807. 2000. Ref Type: Journal (Full)

170 - 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. Ref Type: Journal (Full)

171 - Fieler VK

Fieler VK, Wladoswicz GS, Mitchell ML, Jones LS, Johnson JE. Information preferences of patients undergoing radiation therapy. Oncol.Nurs.Forum 23, 1603-308. 1996. Ref Type: Journal (Full)

172 - Glavessevich M

Glavessevich M, McKibbin A, Thomas S. Information needs for patients who undergo surgery for head and neck cancer. Can.Oncol.Nurs.J. 5, 9-11. 1995. Ref Type: Journal (Full)

173 - 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: 435-448.

174 - Edwards D

Edwards D. Head and neck cancer services: views of patients, their families and professionals. [Br J Oral Maxillofac Surg 1998; 36\(2\):99-102.](#)

175 - 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.](#)

176 - Kim MK

Kim MK, Alvi A. Breaking the bad news of cancer: the patient's perspective. [Laryngoscope 1999; 109\(7 Pt 1\):1064-7.](#)

177 - Mesters I

Mesters I, van den Borne B, de Boer M, Pruyn J. Measuring information needs among cancer patients. [Patient Educ Couns 2001; 43\(3\):253-62.](#)

178 - 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.](#)

179 - Kreitler S

Kreitler S, Chaichik S, Rapoport Y, Algor R. Psychosocial effects of level of information and severity of disease on head-and-neck cancer patients. [J Cancer Educ 1995; 10\(3\):144-54.](#)

180 - 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; 320\(7239\):909-13.](#)

181 - Geelen KR

Geelen KR, Pruyn JF, van den Borne HW, van Bunschot CJ. Het verwerken van levensbedreigende ziekten: aangrijpingspunten voor patiëntenvoorlichting. Tilburg: IVA, 1984.

182 - Stewart MA

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. [CMAJ 1995; 152\(9\):1423-33.](#)

183 - Fallowfield L

Fallowfield L, Jenkins V. Effective communication skills are the key to good cancer care. [Eur J Cancer 1999; 35\(11\):1592-7.](#)

184 - Cull A

Cull A, Stewart M, Altman DG. Assessment of and intervention for psychosocial problems in routine oncology practice. [Br J Cancer 1995; 72\(1\):229-35.](#)

185 - Perez-Stable EJ

Perez-Stable EJ, Miranda J, Munoz RF, Ying YW. Depression in medical outpatients. Underrecognition and misdiagnosis. [Arch Intern Med 1990; 150\(5\):1083-8.](#)

186 - 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; 18\(18\):3295-301.](#)

187 - Bjorndal K

Bjorndal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. [Br J Cancer 1995; 71\(3\):592-7.](#)

188 - 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. Ref Type: Journal (Full)

189 - Pruyn JF

Pruyn JF, Heule HA, Knegt 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. Ref Type: Journal (Full)

190 - Van Wersch A

Van Wersch A, de Boer MF, de Jong P, Knegt P, Meeuwis CA et al. Continuity of information in cancer care: evaluation of a logbook. [Patient Educ Couns 1997; 31\(3\):223-36.](#)

191 - Mesters I

Mesters I, van den Borne H, McCormick L, Pruyn J, de Boer M, Imbos T. Openness to discuss cancer in the nuclear family: scale, development, and validation. [Psychosom Med 1997; 59\(3\):269-79.](#)

192 - Pruyn JF

Pruyn JF, de Boer MF, Heerema NC, Kiezebrink ML, Wiggers T. [Supportive care]. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139(7):342-6.

193 - Kee OC

Kee OC, Berghuis PH, Boon G. Ontwikkeling van een informatieprotocol. Kwaliteit in beeld 6, 22-3. 1997. Ref Type: Journal (Full)

194 - Klein Poelhuis EH

Klein Poelhuis EH, Schade E, Kiezebrink ML, Pruyn JF, Razenberg PP, Wijnberg AE. Bewaakte overgangen; continuïteit in de zorg voor de patiënt met kanker. Eindhoven: IKZ, 1997

195 - Axell T

Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco- related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. [J Oral Pathol Med 1996; 25\(2\):49-54.](#)

196 - Schepman KP

Schepman KP, van der Waal I. Leukoplakie van het mondslijmvlies. Het tandheelkundig jaar 1999. Bohn, Stafleu, Van Lochum, 1999: 1-8.

197 - Silverman S Jr

Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84\(2\):154-7.](#)

198 - Roodenburg JL

Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71\(6\):670-4.](#)

199 - Schepman KP

Schepman KP, van der Waal I. A proposal for a classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31B\(6\):396-8.](#)

200 - Schepman KP

Schepman KP. Oral leucoplakia. Universiteit Amsterdam, 2000.

201 - 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

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

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

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

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

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

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

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

Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. [Am J Clin Dermatol 2001; 2\(4\):239-51.](#)

210 - Dunsche A

Dunsche A, Harle F. [Precancer stages of the oral mucosa: a review]. [Laryngorhinootologie 2000; 79\(7\):423-7.](#)

211 - 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Moose BD, Kelly MD, Levine PA, Constable WC, Cantrell RW, Lerner JM. Definitive radiotherapy for T1 and T2 squamous cell carcinoma of the tonsil. [Head Neck 1995; 17\(4\):334-8.](#)

235 - 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mazeron 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wang CC, Montgomery W, Efirid J. Local control of oropharyngeal carcinoma by irradiation alone.

[Laryngoscope 1995; 105\(5 Pt 1\):529-33.](#)

271 - 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bataini JP, Bernier J, Jaulerry C, Brunin F, Pontvert D. Impact of cervical disease and its definitive radiotherapeutic management on survival: experience in 1213 patients with squamous cell carcinomas of the oropharynx and pharyngolarynx. [Laryngoscope 1990; 100\(7\):716-23.](#)

289 - 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.](#)

300 - Fijuth J

Fijuth J, Mazon JJ, Le Pechoux C, Piedbois P, Martin M, Haddad E et al. Second head and neck cancers following radiation therapy of T1 and T2 cancers of the oral cavity and oropharynx. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24\(1\):59-64.](#)

301 - Zelefsky MJ

Zelefsky MJ, Gaynor J, Kraus D, Strong EW, Shah JP, Harrison LB. Long-term subjective functional outcome of surgery plus postoperative radiotherapy for advanced stage oral cavity and oropharyngeal carcinoma. [Am J Surg 1996; 171\(2\):258-61.](#)

302 - Moore GJ

Moore GJ, Parsons JT, Mendenhall WM. Quality of life outcomes after primary radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36\(2\):351-4.](#)

303 - Robertson ML

Robertson ML, Gleich LL, Barrett WL, Gluckman JL. Base-of-tongue cancer: survival, function, and quality of life after external-beam irradiation and brachytherapy. [Laryngoscope 2001; 111\(8\):1362-5.](#)

304 - Zuydam AC

Zuydam AC, Rogers SN, Brown JS, Vaughan ED, Magennis P. Swallowing rehabilitation after oro-pharyngeal resection for squamous cell carcinoma. [Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38\(5\):513-8.](#)

305 - Weiss MH

Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120\(7\):699-702.](#)

306 - O'Brien CJ

O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahon JD, Chaplin JM. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126\(3\):360-5.](#)

307 - 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.](#)

308 - Taylor RJ

Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, Terrell JE, Teknos TN et al. Sentinel node localization in

oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127\(8\):970-4.](#)

309 - Gregoire V

Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. [Radiother Oncol 2000; 56\(2\):135-50.](#)

310 - Mukherji SK

Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. [Head Neck 2001; 23\(11\):995-1005.](#)

311 - Henk JM

Henk JM. Treatment of oral cancer by interstitial irradiation using iridium-192. [Br J Oral Maxillofac Surg 1992; 30\(6\):355-9.](#)

312 - Jones AS

Jones AS, Phillips DE, Helliwell TR, Roland NJ. Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1993; 250\(8\):446-9.](#)

313 - Spiro JD

Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB, Strong EW. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. [Am J Surg 1988; 156\(4\):286-9.](#)

314 - Goffinet DR

Goffinet DR, Fee WE, Jr., Goode RL. Combined surgery and postoperative irradiation in the treatment of cervical lymph nodes. [Arch Otolaryngol 1984; 110\(11\):736-8.](#)

315 - Nisi KW

Nisi KW, Foote RL, Bonner JA, McCaffrey TV. Adjuvant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tongue base: improved local-regional disease control compared with surgery alone. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41\(2\):371-7.](#)

316 - Taylor JM

Taylor JM, Mendenhall WM, Lavey RS. Time-dose factors in positive neck nodes treated with irradiation only. [Radiother Oncol 1991; 22\(3\):167-73.](#)

317 - Grandi C

Grandi C, Mingardo M, Guzzo M, Licitra L, Podrecca S, Molinari R. Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy. [Head Neck 1993; 15\(4\):292-5.](#)

318 - Mabanta SR

Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. [Head Neck 1999; 21\(7\):591-4.](#)

319 - Candela FC

Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. [Head Neck 1990; 12\(3\):197-203.](#)

320 - Nigauri T

Nigauri T, Kamata S, Kawabata K, Hoki K, Mitani H, Yoshimoto S et al. [Treatment strategy for cervical node metastasis from squamous cell carcinoma of the oropharynx]. [Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 2000; 103\(7\):803-11.](#)

321 - Robertson AG

Robertson AG, Soutar DS, Paul J, Webster M, Leonard AG, Moore KP et al. Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 1998; 10\(3\):155-60.](#)

322 - Pernot M

Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Peiffert D, Aletti P et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29\(4\):673-9.](#)

323 - [Pernot M](#)

Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Marchal C, Kozminski P et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. [Radiother Oncol 1995; 35\(3\):177-85.](#)

324 - [Bachaud JM](#)

Bachaud JM, Delannes M, Allouache N, Benchalal M, Alzieu C, David JM et al. Radiotherapy of stage I and II carcinomas of the mobile tongue and/or floor of the mouth. [Radiother Oncol 1994; 31\(3\):199-206.](#)

325 - [Decroix Y](#)

Decroix Y, Ghossein NA. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue: I. Treatment policies and result. [Cancer 1981; 47\(3\):496-502.](#)

326 - [Fein DA](#)

Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, McCarty PJ, Stringer SP, Million RR et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. [Head Neck 1994; 16\(4\):358-65.](#)

327 - [Fujita M](#)

Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, Kiriu H et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44\(4\):767-75.](#)

328 - [Marsiglia H](#)

Marsiglia H, Haie-Meder C, Sasso G, Mamelle G, Gerbaulet A. Brachytherapy for T1-T2 floor-of-the-mouth cancers: the Gustave-Roussy Institute experience. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52\(5\):1257-63.](#)

329 - [Podd TJ](#)

Podd TJ, Carton AT, Barrie R, Dawes PK, Roberts JT, Stassen LF et al. Treatment of oral cancers using iridium-192 interstitial irradiation. [Br J Oral Maxillofac Surg 1994; 32\(4\):207-13.](#)

330 - [Wendt CD](#)

Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, Ang KK, Morrison WH, Maor MH et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18\(6\):1287-92.](#)

331 - [Mazeron JJ](#)

Mazeron JJ, Gerbaulet A, Simon JM, Hardiman C. How to optimize therapeutic ratio in brachytherapy of head and neck squamous cell carcinoma? [Acta Oncol 1998; 37\(6\):583-91.](#)

332 - [Miura M](#)

Miura M, Takeda M, Sasaki T, Inoue T, Nakayama T, Fukuda H et al. Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41\(4\):763-70.](#)

333 - [Fujita M](#)

Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, Kiriu H et al. An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the oral tongue. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34\(2\):333-9.](#)

334 - [Akine Y](#)

Akine Y, Tokita N, Ogino T, Tsukiyama I, Egawa S, Saikawa M et al. Stage I-II carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue treated with different modalities: a retrospective analysis of 244 patients. [Radiother Oncol 1991; 21\(1\):24-8.](#)

335 - [Konstantinovic VS](#)

Konstantinovic VS. Quality of life after surgical excision followed by radiotherapy for cancer of the tongue and floor of the mouth: evaluation of 78 patients. [J Craniomaxillofac Surg 1999; 27\(3\):192-7.](#)

336 - [Hammerlid E](#)

Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner EM, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M et al. Prospective, longitudinal quality-of-life study of patients with head and neck cancer: a feasibility study including the EORTC QLQ-C30. [Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 116\(6 Pt 1\):666-73.](#)

337 - [Schliephake H](#)

Schliephake H, Jamil MU. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. [Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31\(4\):427-33.](#)

338 - [Magrin J](#)

Magrin J, Kowalski LP, Saboia M, Saboia RP. Major glossectomy: end results of 106 cases. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32B\(6\):407-12.](#)

339 - [Biel MA](#)

Biel MA. Photodynamic therapy of head and neck cancers. [Semin Surg Oncol 1995; 11\(5\):355-9.](#)

340 - [Eil C](#)

Eil C, Gossner L. Photodynamic therapy. [Recent Results Cancer Res 2000; 155:175-81.](#)

341 - [Brown JS](#)

Brown JS, Browne RM. Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. [Int J Oral Maxillofac Surg 1995; 24\(6\):417-26.](#)

342 - [McGregor AD](#)

McGregor AD, MacDonald DG. Routes of entry of squamous cell carcinoma to the mandible. [Head Neck Surg 1988; 10\(5\):294-301.](#)

343 - [Slootweg PJ](#)

Slootweg PJ, Muller H. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. [J Craniomaxillofac Surg 1989; 17\(2\):69-74.](#)

344 - [Brown JS](#)

Brown JS, Lewis-Jones H. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. [Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39\(6\):411-8.](#)

345 - [Brown JS](#)

Brown JS, Griffith JF, Phelps PD, Browne RM. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. [Br J Oral Maxillofac Surg 1994; 32\(6\):347-59.](#)

346 - [Lam KH](#)

Lam KH, Lam LK, Ho CM, Wei WI. Mandibular invasion in carcinoma of the lower alveolus. [Am J Otolaryngol 1999; 20\(5\):267-72.](#)

347 - [Totsuka Y](#)

Totsuka Y, Usui Y, Tei K, Fukuda H, Shindo M, Iizuka T et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. [Head Neck 1991; 13\(1\):40-50.](#)

348 - [Lukinmaa PL](#)

Lukinmaa PL, Hietanen J, Soderholm AL, Lindqvist C. The histologic pattern of bone invasion by squamous cell carcinoma of the mandibular region. [Br J Oral Maxillofac Surg 1992; 30\(1\):2-7.](#)

349 - [Muller H](#)

Muller H, Slootweg PJ. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. Clinical aspects. [J Craniomaxillofac Surg 1990; 18\(2\):80-4.](#)

350 - Kowalski LP

Kowalski LP, Hashimoto I, Magrin J. End results of 114 extended "commando" operations for retromolar trigone carcinoma. [Am J Surg 1993; 166\(4\):374-9.](#)

351 - Wald RM

Wald RM, Jr., Calcaterra TC. Lower alveolar carcinoma. Segmental v marginal resection. [Arch Otolaryngol 1983; 109\(9\):578-82.](#)

352 - Hong SX

Hong SX, Cha IH, Lee EW, Kim J. Mandibular invasion of lower gingival carcinoma in the molar region: its clinical implications on the surgical management. [Int J Oral Maxillofac Surg 2001; 30\(2\):130-8.](#)

353 - Totsuka Y

Totsuka Y, Usui Y, Tei K, Kida M, Mizukoshi T, Notani K et al. Results of surgical treatment for squamous carcinoma of the lower alveolus: segmental vs. marginal resection. [Head Neck 1991; 13\(2\):114-20.](#)

354 - Imola MJ

Imola MJ, Gapany M, Grund F, Djalilian H, Fehling S, Adams G. Technetium 99m single positron emission computed tomography scanning for assessing mandible invasion in oral cavity cancer. [Laryngoscope 2001; Laryngoscope. 2001; 111:3-381.](#)

355 - Van den Brekel MW

Van den Brekel MW, Runne RW, Smeele LE, Tiwari RM, Snow GB, Castelijns JA. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques. [Eur Radiol 1998; 8\(9\):1552-7.](#)

356 - Zieron JO

Zieron JO, Lauer I, Remmert S, Sieg P. Single photon emission tomography: scintigraphy in the assessment of mandibular invasion by head and neck cancer. [Head Neck 2001; 23\(11\):979-84.](#)

357 - Chung TS

Chung TS, Yousem DM, Seigerman HM, Schlakman BN, Weinstein GS, Hayden RE. MR of mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal malignant neoplasms. [AJNR Am J Neuroradiol 1994; 15\(10\):1949-55.](#)

358 - Curran AJ

Curran AJ, Toner M, Quinn A, Wilson G, Timon C. Mandibular invasion diagnosed by SPECT. [Clin Otolaryngol 1996; 21\(6\):542-5.](#)

359 - Jungehulsing M

Jungehulsing M, Scheidhauer K, Litzka N, Wagner M, Dietlein M, Ernst S et al. [99mTc-MDP-SPECT for detection of subclinical mandibular infiltration of squamous epithelial carcinoma]. [HNO 1997; 45\(9\):702-9.](#)

360 - Schimming R

Schimming R, Juengling FD, Lauer G, Altehofer C, Schmelzeisen R. Computer-aided 3-D 99mTc-DPD-SPECT reconstruction to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinoma: diagnostic improvement or not? [J Craniomaxillofac Surg 2000; 28\(6\):325-30.](#)

361 - Tsue TT

Tsue TT, McCulloch TM, Girod DA, Couper DJ, Weymuller EA, Jr., Glenn MG. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. [Head Neck 1994; 16\(2\):116-26.](#)

362 - Huang CJ

Huang CJ, Chao KSC, Tsai J, Simpson JR, Haughey B, Spector GJ et al. Cancer of retromolar trigone: Long-term radiation therapy outcome. [Head Neck 2001; Head-and-Neck. 2001; 23:9-763.](#)

363 - Overholt SM

Overholt SM, Eicher SA, Wolf P, Weber RS. Prognostic factors affecting outcome in lower gingival carcinoma. [Laryngoscope 1996; 106\(11\):1335-9.](#)

364 - Parsons JR

Parsons JR, Mendenhall WM, Million RR. Radiotherapy of tumors of the oral cavity. In: Thawley SE, editor. Comprehensive management of head and neck tumors. Philadelphia: Saunders, 1999: 695-719.

365 - Soo KC

Soo KC, Spiro RH, King W, Harvey W, Strong EW. Squamous carcinoma of the gums. [Am J Surg 1988; 156\(4\):281-5.](#)

366 - Yokoo S

Yokoo S, Umeda M, Komatsubara H, Shibuya Y, Komori T. Evaluation of T-classifications of upper gingival and hard palate carcinomas - A proposition for new criterion of T4. [Oral Oncol 2002; Oral-Oncology. 2002; 38:4-382.](#)

367 - Petruzzelli GJ

Petruzzelli GJ, Myers EN. Malignant neoplasms of the hard palate and upper alveolar ridge. [Oncology \(Huntingt\) 1994; 8\(4\):43-8.](#)

368 - Truitt TO

Truitt TO, Gleich LL, Huntress GP, Gluckman JL. Surgical management of hard palate malignancies. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 121\(5\):548-52.](#)

369 - Yorozu A

Yorozu A, Sykes AJ, Slevin NJ. Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. [Oral Oncol 2001; 37\(6\):493-7.](#)

370 - Diaz EM

Diaz EM, Holsinger FC, Zuniga ER, Roberts DB, Sorensen DM. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: One institution's experience with 119 previously untreated patients. [Head Neck 25. 2003. Ref Type: Journal \(Full\)](#)

371 - Chen YK

Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. [Oral Oncol 1999; 35\(2\):173-9.](#)

372 - Nair MK

Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK. Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. [Cancer 1988; 61\(7\):1326-31.](#)

373 - Chaudhary AJ

Chaudhary AJ, Pande SC, Sharma V, Bhalavat RL, Shrivastava SK, Gonsalves MA et al. Radiotherapy of carcinoma of the buccal mucosa. [Semin Surg Oncol 1989; 5\(5\):322-6.](#)

374 - Mishra RC

Mishra RC, Singh DN, Mishra TK. Post-operative radiotherapy in carcinoma of buccal mucosa, a prospective randomized trial. [Eur J Surg Oncol 1996; 22\(5\):502-4.](#)

375 - Dixit S

Dixit S, Vyas RK, Toparani RB, Baboo HA, Patel DD. Surgery versus surgery and postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a comparative study. [Ann Surg Oncol 1998; 5\(6\):502-10.](#)

376 - Chhetri DK

Chhetri DK, Rawnsley JD, Calcaterra TC. Carcinoma of the buccal mucosa. [Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123\(5\):566-71.](#)

377 - Sieczka E

Sieczka E, Datta R, Singh A, Loree T, Rigual N, Orner J et al. Cancer of the buccal mucosa: are margins and T-stage accurate predictors of local control? [Am J Otolaryngol 2001; 22\(6\):395-9.](#)

378 - Strome SE

Strome SE, To W, Strawderman M, Gersten K, Devaney KO, Bradford CR et al. Squamous cell carcinoma

of the buccal mucosa. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120\(3\):375-9.](#)

379 - [Lapeyre M](#)

Lapeyre M, Peiffert D, Malissard L, Hoffstetter S, Pernot M. An original technique of brachytherapy in the treatment of epidermoid carcinomas of the buccal mucosa. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33\(2\):447-54.](#)

380 - [Shibuya H](#)

Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, Hoshina M, Shagdarsuren M, Suzuki S. Brachytherapy for non-metastatic squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. An analysis of forty-five cases treated with permanent implants. [Acta Oncol 1993; 32\(3\):327-30.](#)

381 - [Mishra RC](#)

Mishra RC, Parida G, Mishra TK, Mohanty S. Tumour thickness and relationship to locoregional failure in cancer of the buccal mucosa. [Eur J Surg Oncol 1999; 25\(2\):186-9.](#)

382 - [Urist MM](#)

Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, Visscher DW, Maddox WA. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. [Am J Surg 1987; 154\(4\):411-4.](#)

383 - [Fang FM](#)

Fang FM, Leung SW, Huang CC, Liu YT, Wang CJ, Chen HC et al. Combined-modality therapy for squamous carcinoma of the buccal mucosa: treatment results and prognostic factors. [Head Neck 1997; 19\(6\):506-12.](#)

384 - [Vegers JW](#)

Vegers JW, Snow GB, van der Waal I. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. A review of 85 cases. [Arch Otolaryngol 1979; 105\(4\):192-5.](#)

385 - [Byers RM](#)

Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. [Head Neck Surg 1988; 10\(3\):160-7.](#)

386 - [Davidson BJ](#)

Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. [Am J Surg 1993; 166\(4\):395-8.](#)

387 - [Shah JP](#)

Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. [Cancer 1990; 66\(1\):109-13.](#)

388 - [Franceschi D](#)

Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. [Am J Surg 1993; 166\(4\):360-5.](#)

389 - [Weiss MH](#)

Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120\(7\):699-702.](#)

390 - [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.](#)

391 - [Taylor RJ](#)

Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, Terrell JE, Teknos TN et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127\(8\):970-4.](#)

392 - [Van den Brekel MW](#)

Van den Brekel MW, Castelijn JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125\(2\):153-6.](#)

393 - [Ferlito A](#)

Ferlito A, Rinaldo A, Thomas-Robbins K, Rene-Leemans C, Shah JP, Shaha AR et al. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. [Oral Oncol 2003; 39\(5\):429-35.](#)

394 - [Pitman KT](#)

Pitman KT, Ferlito A, Devaney KO, Shaha AR, Rinaldo A. Sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. [Oral Oncol 2003; 39\(4\):343-9.](#)

395 - [Andersen PE](#)

Andersen PE, Cambronero E, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. [Am J Surg 1996; 172\(6\):689-91.](#)

396 - [Eicher SA](#)

Eicher SA, Overholt SM, el Naggar AK, Byers RM, Weber RS. Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122\(6\):634-8.](#)

397 - [Spiro RH](#)

Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. [Am J Surg 1986; 152\(4\):345-50.](#)

398 - [Teichgraeber JF](#)

Teichgraeber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. [Head Neck Surg 1984; 7\(1\):15-21.](#)

399 - [Yuen AP](#)

Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. [Head Neck 1997; 19\(7\):583-8.](#)

400 - [Byers RM](#)

Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. [Head Neck 1997; 19\(1\):14-9.](#)

401 - [Carvalho AL](#)

Carvalho AL, Kowalski LP, Borges JA, Aguiar S Jr, Magrin J. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126\(3\):410-2.](#)

402 - [Khafif A](#)

Khafif A, Lopez-Garza JR, Medina JE. Is dissection of level IV necessary in patients with T1-T3 N0 tongue cancer? [Laryngoscope 2001; 111\(6\):1088-90.](#)

403 - [Woolgar JA](#)

Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. [Br J Oral Maxillofac Surg 1999; 37\(3\):205-9.](#)

404 - [Umeda M](#)

Umeda M, Minamikawa T, Yokoo S, Komori T. Metastasis of maxillary carcinoma to the parapharyngeal space: rationale and technique for concomitant en bloc parapharyngeal dissection. [J Oral Maxillofac Surg 2002; 60\(4\):408-13.](#)

405 - [Jeremic B](#)

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J et al. Elective ipsilateral neck irradiation of patients with locally advanced maxillary sinus carcinoma. [Cancer 2000; 88\(10\):2246-51.](#)

406 - [Andersen PE](#)

Andersen PE, Shah JP, Cambronero E, Spiro RH. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. [Am J Surg 1994; 168\(5\):499-502.](#)

407 - Bocca E

Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. [Laryngoscope 1984; 94\(7\):942-5.](#)

408 - Magrin J

Magrin J, Kowalski L. Bilateral radical neck dissection: results in 193 cases. [J Surg Oncol 2000; 75\(4\):232-40.](#)

409 - Kowalski LP

Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Tagawa EK, Santos IR. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. [Head Neck 1999; 21\(2\):104-10.](#)

410 - Zupi A

Zupi A, Califano L, Mangone GM, Longo F, Piombino P. Surgical management of the neck in squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. [Oral Oncol 1998; 34\(6\):472-5.](#)

411 - Kowalski LP

Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. [Head Neck 2002; 24\(10\):921-4.](#)

412 - Byers RM

Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. [Am J Surg 1985; 150\(4\):414-21.](#)

413 - Traynor SJ

Traynor SJ, Cohen JI, Gray J, Andersen PE, Everts EC. Selective neck dissection and the management of the node-positive neck. [Am J Surg 1996; 172\(6\):654-7.](#)

414 - Andersen PE

Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128\(10\):1180-4.](#)

415 - Ferlito A

Ferlito A, Silver CE, Shaha AR, Rinaldo A. Management of N3 neck. [Acta Otolaryngol 2002; 122\(2\):230-3.](#)

416 - Chow E

Chow E, Payne D, Keane T, Panzarella T, Iazard MA. Enhanced control by radiotherapy of cervical lymph node 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\(1\):149-54.](#)

417 - Kaneko S

Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, Shirasuna K, Kusukawa J, Ohishi M et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases: A decision and sensitivity analysis. [Head Neck 2002; 24\(6\):582-90.](#)

418 - Nieuwenhuis EJC

Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, Van den Brekel MWM, Brakenhoff RH, van der Waal I et al. Wait-and-see policy for the no 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; Head-and-Neck. 2002; 24:3-289.](#)

419 - Andersen PE

Andersen PE, Scaffold S. Management of cervical metastasis. In: Shah JP, Patel SG, editors. Atlas of clinical oncology, cancer of the head and neck. Hamilton/London: BC Decker Inc., 2001: 274-287.

420 - Wolff KD

Wolff KD, Dienemann D, Hoffmeister B. Intraoral defect coverage with muscle flaps. [J Oral Maxillofac Surg 1995; 53\(6\):680-5.](#)

421 - Khan AL

Khan AL, Cloke DJ, Hodgkinson PD, McLean NR, Soames JV. Do intraoral radial forearm free flaps re-mucosalise and is candida infection relevant? [Br J Plast Surg 2001; 54\(4\):299-302.](#)

422 - Petruzzelli GJ

Petruzzelli GJ, Johnson JT, Myers EN, Kline JM. Histomorphometric analysis of intraoral split-thickness skin grafts. [Head Neck 1992; 14\(2\):119-24.](#)

423 - Wei WI

Wei WI, Lam KH, Lau WF. Fate of skin element of pectoralis major flap in intraoral reconstruction. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115\(3\):360-3.](#)

424 - Yousif NJ

Yousif NJ, Matloub HS, Sanger JR, Campbell B. Soft-tissue reconstruction of the oral cavity. [Clin Plast Surg 1994; 21\(1\):15-23.](#)

425 - Bennett N

Bennett N, Choudhary S. Why climb a ladder when you can take the elevator? [Plast Reconstr Surg 2000; 105\(6\):2266.](#)

426 - Gottlieb LJ

Gottlieb LJ, Krieger LM. From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator. [Plast Reconstr Surg 1994; 93\(7\):1503-4.](#)

427 - McConnel FM

McConnel FM, Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, Colangelo L, Shedd D et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124\(6\):625-30.](#)

428 - McGregor IA

McGregor IA. The pursuit of function and cosmesis in managing oral cancer. [Br J Plast Surg 1993; 46\(1\):22-31.](#)

429 - Liu R

Liu R, Gullane P, Brown D, Irish J. Pectoralis major myocutaneous pedicled flap in head and neck reconstruction: retrospective review of indications and results in 244 consecutive cases at the Toronto General Hospital. [J Otolaryngol 2001; 30\(1\):34-40.](#)

430 - Tsue TT

Tsue TT, Desyatnikova SS, Deleyiannis FW, Futran ND, Stack BC, Weymuller EA 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.](#)

431 - Suominen S

Suominen S, Ahovuo J, Asko-Seljavaara S. site morbidity of radial forearm flaps. A clinical and ultrasonographic evaluation. [Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1996; 30\(1\):57-61.](#)

432 - Swanson E

Swanson E, Boyd JB, Manktelow RT. The radial forearm flap: reconstructive applications and -site defects in 35 consecutive patients. [Plast Reconstr Surg 1990; 85\(2\):258-66.](#)

433 - Richardson D

Richardson D, Fisher SE, Vaughan ED, Brown JS. Radial forearm flap -site complications and morbidity: a prospective study. [Plast Reconstr Surg 1997; 99\(1\):109-15.](#)

434 - Sidebottom AJ

Sidebottom AJ, Allen PE, Hayton M, Vaughan ED, Brown JS. Management of the radial composite site: an orthopaedic opinion. [Br J Oral Maxillofac Surg 1999; 37\(3\):213-6.](#)

435 - Rajacic N

Rajacic N, Gang RK, Krishnan J, Lal Bang R. Thin anterolateral thigh free flap. [Ann Plast Surg 2002; 48\(3\):252-7.](#)

436 - [Wax MK](#)

Wax MK, Briant TD, Mahoney JL. Lateral-arm free flap for reconstruction in the head and neck. [J Otolaryngol 1996; 25\(3\):140-4.](#)

437 - [Koshima I](#)

Koshima I, Fukuda H, Yamamoto H, Moriguchi T, Soeda S, Ohta S. Free anterolateral thigh flaps for reconstruction of head and neck defects. [Plast Reconstr Surg 1993; 92\(3\):421-8.](#)

438 - [Hayden RE](#)

Hayden RE. Lateral thigh flap. [Otolaryngol Clin North Am 1994; 27\(6\):1171-83.](#)

439 - [Gellrich NC](#)

Gellrich NC, Kwon TG, Lauer G, Fakler O, Gutwald R, Otten JE et al. The lateral upper arm free flap for intraoral reconstruction. [Int J Oral Maxillofac Surg 2000; 29\(2\):104-11.](#)

440 - [Wei FC](#)

Wei FC, Jain V, Celik N, Chen HC, Chuang DC, Lin CH. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps. [Plast Reconstr Surg 2002; 109\(7\):2219-26.](#)

441 - [Kimata Y](#)

Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, Saikawa M, Hayashi R, Haneda T et al. Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microvascular reconstruction. [Plast Reconstr Surg 2000; 106\(5\):1028-35.](#)

442 - [Lyo AT](#)

Lyo AT, Evans GR, Perez D, Schusterman MA. Tongue reconstruction: outcomes with the rectus abdominis flap. [Plast Reconstr Surg 1999; 103\(2\):442-7.](#)

443 - [Magrin J](#)

Magrin J, Kowalski LP, Saboia M, Saboia RP. Major glossectomy: end results of 106 cases. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32B\(6\):407-12.](#)

444 - [Urken ML](#)

Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Aviv JE, Buchbinder D, Lawson W et al. The combined sensate radical forearm and iliac crest free flaps for reconstruction of significant glossectomy-mandibulectomy defects. [Laryngoscope 1992; 102\(5\):543-58.](#)

445 - [Urken ML](#)

Urken ML, Moscoso JF, Lawson W, Biller HF. A systematic approach to functional reconstruction of the oral cavity following partial and total glossectomy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120\(6\):589-601.](#)

446 - [Shaha A](#)

Shaha A. A long-term follow-up of pectoralis osteomyocutaneous flaps. [J Surg Oncol 1992; 49\(1\):49-51.](#)

447 - [Triana RJ](#)

Triana RJ, Uglesic V, Virag M, Varga SG, Knezevic P, Milenovic A et al. Microvascular free flap reconstructive options in patients with partial and total maxillectomy defects. [Arch Facial Plast Surg 2000; 2\(2\):91-101.](#)

448 - [Hallock GG](#)

Hallock GG. Permutations of combined free flaps using the subscapular system. [J Reconstr Microsurg 1997; 13\(1\):47-54.](#)

449 - [Moscoso JF](#)

Moscoso JF, Urken ML. The iliac crest composite flap for oromandibular reconstruction. [Otolaryngol Clin North Am 1994; 27\(6\):1097-117.](#)

450 - Urken ML

Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. The internal oblique-iliac crest free flap in composite defects of the oral cavity involving bone, skin, and mucosa. [Laryngoscope 1991; 101\(3\):257-70.](#)

451 - 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.](#)

452 - Winters HA

Winters HA, Van Harten SM. Maxillary reconstruction using a horizontally placed iliac crest flap. Eur.J.Plast.Surg. accepted. 2003. Ref Type: Journal (Full)

453 - Cordeiro PG

Cordeiro PG, Disa JJ, Hidalgo DA, Hu QY. Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients. [Plast Reconstr Surg 1999; 104\(5\):1314-20.](#)

454 - Disa JJ

Disa JJ, Cordeiro PG. Mandible reconstruction with microvascular surgery. [Semin Surg Oncol 2000; 19\(3\):226-34.](#)

455 - Nichols PT

Nichols PT, Wilson EP. Fibula free flap reconstruction of composite oromandibular defects. [W V Med J 1999; 95\(6\):302-4.](#)

456 - Shpitzer T

Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, Freeman JE, Boyd BJ, Rotstein LE et al. Oromandibular reconstruction with the fibular free flap. Analysis of 50 consecutive flaps. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123\(9\):939-44.](#)

457 - Van Minnen B

Van Minnen B, Nauta JM, Vermey A, Bos RR, Roodenburg JL. Long-term functional outcome of mandibular reconstruction with stainless steel AO reconstruction plates. [Br J Oral Maxillofac Surg 2002; 40\(2\):144-8.](#)

458 - Pribaz JJ

Pribaz JJ, Fine N, Orgill DP. Flap prefabrication in the head and neck: a 10-year experience. [Plast Reconstr Surg 1999; 103\(3\):808-20.](#)

459 - Pribaz JJ

Pribaz JJ, Fine NA. Prefabricated and prelaminated flaps for head and neck reconstruction. [Clin Plast Surg 2001; 28\(2\):261-72.](#)

460 - Hausamen JE

Hausamen JE. The scientific development of maxillofacial surgery in the 20th century and an outlook into the future. [J Craniomaxillofac Surg 2001; 29\(1\):2-21.](#)

461 - Vacanti CA

Vacanti CA, Vacanti JP. Bone and cartilage reconstruction with tissue engineering approaches. [Otolaryngol Clin North Am 1994; 27\(1\):263-76.](#)

462 - Amdur RJ

Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. 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\(1\):25-36.](#)

463 - Bastit L

Bastit L, Blot E, Debourseau P, Menard J, Bastit P, Le Fur R. Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49\(1\):139-46.](#)

464 - Chen TY

Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13\(6\):833-7.](#)

465 - Mantravadi RV

Mantravadi RV, Haas RE, Liebner EJ, Skolnik EM, Applebaum EL. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. [Laryngoscope 1983; 93\(10\):1337-40.](#)

466 - O'Brien CJ

O'Brien CJ, Smith JW, Soong SJ, Urist MM, Maddox WA. Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival. [Am J Surg 1986; 152\(4\):456-63.](#)

467 - Parsons JT

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39\(1\):137-48.](#)

468 - Amdur RJ

Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Split-course versus continuous-course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17\(2\):279-85.](#)

469 - Bartelink H

Bartelink H, Breur K, Hart G, Annyas B, van Slooten E, Snow G. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. [Cancer 1983; 52\(6\):1008-13.](#)

470 - Carter RL

Carter RL, Bliss JM, Soo KC, O'Brien CJ. Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13\(6\):825-32.](#)

471 - Johnson JT

Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL jr, Borochovit D, Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. [Arch Otolaryngol 1981; 107\(12\): 725-9](#)

472 - Johnson JT

Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VI jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of exxtracapsular carcinoma. [Arch Otolaryngol 1985; 111\(8\): 534-7.](#)

473 - Olsen KD

Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ et al. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. [Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1994; 120\(12\):1370-4](#)

474 - Peters LJ

Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O et al. 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\(1\):3-11.](#)

475 - Leemans CR

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van dW, I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. [Cancer 1994; 73\(1\):187-90.](#)

476 - Fagan JJ

Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124\(6\):637-40.](#)

477 - Soo KC

Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. [Laryngoscope 1986; 96\(10\):1145-8.](#)

478 - Ravasz LA

Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, van der Tweel I. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. [J Craniomaxillofac Surg 1991; 19\(7\):314-8.](#)

479 - Ang KK

Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH et al. 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\(3\):571-8.](#)

480 - Huang D

Huang D, Johnson CR, Schmidt-Ullrich RK, Sismanis A, Neifeld JP, Weber J. Incompletely resected advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the effectiveness of adjuvant vs. salvage radiotherapy. [Radiother Oncol 1992; 24\(2\):87-93.](#)

481 - Huang DT

Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. 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\(4\):737-42.](#)

482 - Kokal WA

Kokal WA, Neifeld JP, Eisert D, Lipsett JA, Lawrence W, Jr., Beatty JD et al. Postoperative radiation as adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity, larynx, and pharynx: preliminary report of a prospective randomized trial. [J Surg Oncol 1988; 38\(2\):71-6.](#)

483 - Lundahl RE

Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40\(3\):529-34.](#)

484 - Tupchong L

Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR 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\(1\):21-8.](#)

485 - Vandenbrouck C

Vandenbrouck C, Sancho H, Le Fur R, Richard JM, Cachin Y. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. [Cancer 1977; 39\(4\):1445-9.](#)

486 - Wennerberg J

Wennerberg J. Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. [Acta Otolaryngol 1995; 115\(4\):465-74.](#)

487 - Muriel VP

Muriel VP, Tejada MR, de Dios Luna del Castillo J. Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. [Radiother Oncol 2001; 60\(2\):137-45.](#)

488 - Rosenthal DI

Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, Vapiwala N, Chalian AA, Weinstein GS 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\(2\):115-26.](#)

489 - Pfreundner L

Pfreundner L, Willner J, Marx A, Hoppe F, Beckmann G, Flentje M. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47\(5\):1287-97.](#)

490 - Zelefsky MJ

Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25\(1\):17-21.](#)

491 - Kowalski LP

Kowalski LP, Magrin J, Waksman G, Santo GF, Lopes ME, de Paula RP et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. Survival results in 212 cases. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119\(9\):958-63.](#)

492 - 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.](#)

493 - 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.](#)

494 - 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.](#)

495 - 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.](#)

496 - Bernier J

Bernier J, Vermorken JB, Debruyne C, Andry G, Licitra L, Grandi C et al. From chemoprevention and organ preservation programmes to postoperative management: major achievements and strategies of the EORTC Head and Neck Cancer Group. [Eur J Cancer 2002; 38 Suppl 4:S75-S81.](#)

497 - Hanna EY

Hanna EY. Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: initial report of RTOG 95-01/Intergroup phase III trial [abstract]. [Curr Oncol Rep 2003; 5\(2\):129-30.](#)

498 - Bourhis J

Bourhis J, Lapeyre M, Rives M. Very accelerated radiotherapy in advanced HNSCC: results of the GORTEC 94-02 randomized trial. [Radiother Oncol 2000; 56\(suppl.1\):S4.](#)

499 - Jackson SM

Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. [Radiother Oncol 1997; 43\(1\):39-46.](#)

500 - Poulsen MG

Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Spry NA, Hindley A et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans- Tasman Radiation Oncology Group Study. [Radiother Oncol 2001; 60\(2\):113-22.](#)

501 - Dobrowsky W

Dobrowsky W, Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. [Radiother Oncol 2000; 57\(2\):119-24.](#)

502 - Fu KK

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL 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 carcinomas: first report of RTOG 9003. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48\(1\):7-16.](#)

503 - Overgaard J

Overgaard J, Sand Hansen H, Grau C. The DAHANCA 6 & 7 trial. A randomized study of 5 versus 6 fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma (scc) of the head and neck. [Radiother Oncol 2000; 56\(suppl.1\):S4.](#)

504 - Skladowski K

Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Pilecki B, Przeorek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. [Radiother Oncol 2000; 55\(2\):101-10.](#)

505 - Van den Bogaert W

Van den Bogaert W, van der Schueren E, Horiot JC, De Vilhena M, Schraub S, Svoboda V et al. The EORTC randomized trial on three fractions per day and misonidazole (trial no. 22811) in advanced head and neck cancer: long-term results and side effects. [Radiother Oncol 1995; 35\(2\):91-9.](#)

506 - 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\(2\):123-36.](#)

507 - Horiot JC

Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. [Radiother Oncol 1997; 44\(2\):111-21.](#)

508 - Cummings B

Cummings B, O'Sullivan B, Keane T. 5-year results of 4 week/twice daily radiation schedule. [Radiother Oncol 2000; 56\(suppl.1\):S8.](#)

509 - Datta NR

Datta NR, Chourdy AD, Gupta S, Bose AK. Twice a day versus once a day radiation in head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17\(suppl.1\):132-3.](#)

510 - 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.](#)

511 - 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.](#)

512 - Allal AS

Allal AS, Maire D, Becker M, Dulguerov P. Feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly. [Cancer 2000; 88\(3\):648-52.](#)

513 - Pignon T

Pignon T, Horiot JC, van den BW, Van Glabbeke M, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. [Eur J Cancer 1996; 32A\(12\):2075-81.](#)

514 - Browman GP

Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. 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\(7\):579-89.](#)

515 - El Sayed S

El Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. [J Clin Oncol 1996; 14\(3\):838-47.](#)

516 - Munro AJ

Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. [Br J Cancer 1995; 71\(1\):83-91.](#)

517 - 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\(9208\):949-55.](#)

518 - Stell PM

Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. [Br J Cancer 1990; 61\(5\):779-87.](#)

519 - Brizel DM

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. [N Engl J Med 1998; 338\(25\):1798-804.](#)

520 - 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; 43\(1\):29-37.](#)

521 - Wendt TG

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. [J Clin Oncol 1998; 16\(4\):1318-24.](#)

522 - Merlano M

Merlano M, Vitale V, Rosso R, Benasso M, Corvo R, Cavallari M et al. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. [N Engl J Med 1992; 327\(16\):1115-21.](#)

523 - 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. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50\(5\):1161-71.](#)

524 - Budach V

Budach V, Haake M, Stuschke M. Radiochemotherapy is more effective than dose escalation in locally advanced head and neck cancer: results of a german multicentre randomized trial. [Eur J Cancer 2002; 37\(suppl. 6\):10.](#)

525 - Jeremic B

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. [J Clin Oncol 2000; 18\(7\):1458-64.](#)

526 - Jesse RH

Jesse RH, Sugarbaker EV. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. [Am J Surg 1976; 132\(4\):435-8.](#)

527 - Shah JP

Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. [Am J Surg 1976; 132\(4\):504-7.](#)

528 - 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.](#)

529 - [Stell PM](#)

Stell PM. Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 1991; 13\(4\):277-81.](#)

530 - [Goodwin WJ](#)

Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? [Laryngoscope 2000; 110\(3 Pt 2 Suppl 93\):1-18.](#)

531 - [Emami B](#)

Emami B, Bignardi M, Spector GJ, Devineni VR, Hederman MA. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. [Laryngoscope 1987; 97\(1\):85-8.](#)

532 - [Benchalal M](#)

Benchalal M, Bachaud JM, Francois P, Alzieu C, Giraud P, David JM et al. Hyperfractionation in the reirradiation of head and neck cancers. Result of a pilot study. [Radiother Oncol 1995; 36\(3\):203-10.](#)

533 - [De Crevoisier R](#)

De Crevoisier R, Bourhis J, Dometge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. [J Clin Oncol 1998; 16\(11\):3556-62.](#)

534 - [Skolyszewski J](#)

Skolyszewski J, Korzeniowski S, Reinfuss M. The reirradiation of recurrences of head and neck cancer. [Br J Radiol 1980; 53\(629\):462-5.](#)

535 - [Dawson LA](#)

Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50\(2\):377-85.](#)

536 - [Stevens K-RJ](#)

Stevens K-RJ, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29\(4\):687-98.](#)

537 - [Vokes EE](#)

Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL, Mick R, Awan AM, Moran WJ et al. Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. [J Clin Oncol 1989; 7\(6\):761-8.](#)

538 - [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; 216\(2\):371-6.](#)

539 - [Weppelmann B](#)

Weppelmann B, Wheeler RH, Peters GE, Kim RY, Spencer SA, Meredith RF et al. Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea, and reirradiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22\(5\):1051-6.](#)

540 - [Gandia D](#)

Gandia D, Wibault P, Guillot T, Bensmaine A, Armand JP, Marandas P et al. Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrences of squamous head and neck cancer. [Head Neck 1993; 15\(1\):8-15.](#)

541 - [Brockstein B](#)

Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K, Sulzen L, Witt ME, Weichselbaum RW 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\(6\):721-8.](#)

542 - Spencer SA

Spencer SA, Wheeler RH, Peters GE, Beenken SW, Meredith RF, Smith J et al. Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. [Am J Clin Oncol 1999; 22\(1\):1-5.](#)

543 - Spencer SA

Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W 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\(5\):1299-304.](#)

544 - Ridge JA

Ridge JA. Squamous cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. [Semin Oncol 1993; 20\(5\):419-29.](#)

545 - Carvalho AL

Carvalho AL, Kowalski LP, Borges JA, Aguiar S Jr, Magrin J. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126\(3\):410-2.](#)

546 - Cancer pain relief and palliative care

Cancer pain relief and palliative care. 804 ed. Geneva: WHO, 1990.

547 - Oxford textbook of palliative medicine

Oxford textbook of palliative medicine. 2 ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998.

548 - Oncologieboek IKMN 2002

Oncologieboek IKMN 2002 deel II, Richtlijnen palliatieve zorg. IKMN, 2002.

549 - A phase III randomised trial

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.](#)

550 - 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; 102\(8\):901-6.](#)

551 - 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; 103\(5-6\):519-28.](#)

552 - 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; 7\(9\):1341-5.](#)

553 - 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; 10\(8\):1245-51.](#)

554 - 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; 10\(2\):257-63.](#)

555 - 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; 6\(6\):955-62.](#)

556 - 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; 69\(6\):577-81.](#)

557 - 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; 56\(12\):2740-4.](#)

558 - 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; 56\(3\):432-42.](#)

559 - 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; 57\(1\):18-23.](#)

560 - 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; 52\(3\):399-403.](#)

561 - 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; 52\(2\):206-10.](#)

562 - 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; 48\(5\):1061-72.](#)

563 - Morton RP

Morton RP, Stell PM. Cytotoxic chemotherapy for patients with terminal squamous carcinoma-- does it influence survival? [Clin Otolaryngol 1984; 9\(3\):175-80.](#)

564 - 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\(3\):311-9.](#)

565 - 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.](#)

566 - 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; 8\(5\):445-9.](#)

567 - 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; 2\(5\):379-81.](#)

568 - Clavel M

Clavel M, Vermorken JB, Cognetti 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; 5\(6\):521-6.](#)

569 - 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; 19\(4\):1088-95.](#)

570 - Schornagel JH

Schornagel JH, Verweij J, De Mulder PH, Cognetti 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; 13\(7\):1649-55.](#)

571 - Schrijvers D

Schrijvers D, Johnson J, Jiminez 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; 16\(3\):1054-9.](#)

572 - Shaw HJ

Shaw HJ. Palliation in head and neck cancer. [J Laryngol Otol 1985; 99\(11\):1131-42.](#)

573 - 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; 25\(4\):657-60.](#)

574 - 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; 59\(3\):319-21.](#)

575 - Schleicher UM

Schleicher UM, Andreopoulos D, Ammon J. Palliative radiotherapy in recurrent head-and-neck tumors by a percutaneous superfractionated treatment schedule. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50\(1\):65-8.](#)

576 - Schleicher UM

Schleicher UM, Phonias C, Spaeth J, Schlondorff G, Ammon J, Andreopoulos D. Intraoperative radiotherapy for pre-irradiated head and neck cancer. [Radiother Oncol 2001; 58\(1\):77-81.](#)

577 - Krull A

Krull A, Friedrich RE, Schwarz R, Thurmann H, Schmelzle R, Alberti W. Interstitial high dose rate brachytherapy in locally progressive or recurrent head and neck cancer. [Anticancer Res 1999; 19\(4A\):2695-7.](#)

578 - Minatel E

Minatel E, Gigante M, Franchin G, Gobitti C, Mascarini 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; 34\(2\):119-22.](#)

579 - 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; 108\(5\):490-4.](#)

580 - Lim RY

Lim RY. Laser tumor debulking. [W V Med J 1989; 85\(12\):530-2.](#)

581 - Hopper C

Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. [Lancet Oncol 2000; 1:212-9.](#)

582 - Wenig BL

Wenig BL, D'Cruz A, Iqbal A, Bryce RP. Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan PDT) in the palliative treatment of advanced head and neck cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19(abstract 165).

583 - Leemans CR

Leemans CR, Balm AJ, Gregor RT, Hilgers FJ. Management of carotid artery exposure with pectoralis major myofascial flap transfer and split-thickness skin coverage. [J Laryngol Otol 1995; 109\(12\):1176-80.](#)

584 - Cancer pain relief

Cancer pain relief; report of a WHO Expert Committee. 2 ed. Geneva: WHO, 1996.

585 - Ellershaw JE

Ellershaw JE, Peat SJ, Boys LC. Assessing the effectiveness of a hospital palliative care team. [Palliat Med 1995; 9\(2\):145-52.](#)

586 - Hiraga K

Hiraga K, Mizuguchi T, Takeda F. The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan. [Postgrad Med 1990; 67\(suppl.2\):314-25.](#)

587 - Ventafridda V

Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. [J Palliat Care 1990; 6\(3\):7-11.](#)

588 - 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; 63\(1\):65-76.](#)

589 - 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; 18\(3\):174-9.](#)

590 - 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; 5\(2\):141-6.](#)

591 - 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; 13\(5\):254-61.](#)

592 - Thompson AR

Thompson AR. Opioids and their proper use as analgesics in the management of head and neck cancer patients. [Am J Otolaryngol 2000; 21\(4\):244-54.](#)

593 - 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; 70\(1\):178-84.](#)

594 - 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.](#)

595 - Andersen PE

Andersen PE, Cohen JI, Everts EC, Bedder MD, Burchiel KJ. Intrathecal narcotics for relief of pain from head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117\(11\):1277-80.](#)

596 - Crul BJ

Crul BJ, van Dongen RT, Snijdelaar DG, Rutten EH. Long-term continuous intrathecal administration of morphine and bupivacaine at the upper cervical level: access by a lateral C1-C2 approach. [Anesth Analg 1994; 79\(3\):594-7.](#)

597 - [Georgiou L](#)

Georgiou L, Louizos A, Sklavou C, Manolopoulos L, Yiotakis I, Adamopoulos G. Cervical versus thoracic epidural morphine for the treatment of head and neck cancer pain. [Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109\(7\):676-8.](#)

598 - [Hashimoto Y](#)

Hashimoto Y, Utsumi T, Tanioka H, Rigor BM. Epidural buprenorphine or morphine for the relief of head and neck cancer pain. [Anesth Prog 1991; 38\(2\):69-71.](#)

599 - [Cramond T](#)

Cramond T, Stuart G. Intraventricular morphine for intractable pain of advanced cancer. [J Pain Symptom Manage 1993; 8\(7\):465-73.](#)

600 - [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; 14\(4\):211-4.](#)

601 - [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.](#)

602 - [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\(4\):379-82.](#)

603 - [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; 120\(9\):934-9.](#)

604 - [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; 54\(1\):38-42.](#)

605 - [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.](#)

606 - [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; 36\(1\):28-32.](#)

607 - [Buwalda J](#)

Buwalda J, Zuur CL, Lubsen H, Tijssen JG, Koole R, Hordijk GJ. [Annual chest X-ray in patients after treatment for laryngeal or oral cancer: only a limited number of second primary lung cancers detected]. [Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143\(29\):1517-22.](#)

608 - [Stalpers LJ](#)

Stalpers LJ, van Vierzen PB, Brouns JJ, Bruaset I, Manni JJ, Verbeek AL 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\(2\):99-103.](#)

609 - [Merckx MA](#)

Merckx MA, Boustahji AH, Kaanders JH, Joosten F, Marres HA, Bruaset I et al. A half-yearly chest radiograph for early detection of lung cancer following oral cancer. [Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31\(4\):378-82.](#)

610 - Rachmat L

Rachmat L, Vreeburg GC, de Vries N, Hordijk GJ, Lubsen H, Manni JJ et al. The value of twice yearly bronchoscopy in the work-up and follow-up of patients with laryngeal cancer. [Eur J Cancer 1993; 29A\(8\):1096-9.](#)

611 - Haughey BH

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101\(2 Pt 1\):105-12.](#)

612 - Engelen AM

Engelen AM, Stalpers LJ, Manni JJ, Ruijs JH, van Daal WA. Yearly chest radiography in the early detection of lung cancer following laryngeal cancer. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1992; 249\(7\):364-9.](#)

613 - Grande C

Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. [Radiother Oncol 1992; 25\(1\):31-6.](#)

614 - 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; 126\(5\):652-7.](#)

615 - 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.](#)

616 - DeSanto LW

DeSanto LW, Olsen KD, Perry WC. Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. [Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 104. 763-9. 1995. Ref Type: Journal \(Full\)](#)

617 - 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; 14\(3\):218-23.](#)

618 - 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; 34\(3\):171-9.](#)

619 - Argerakis GP

Argerakis GP. Psychosocial considerations of the post-treatment of head and neck cancer patients. [Dent Clin North Am 1990; 34\(2\):285-305.](#)

620 - 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; 106\(3\):238-42.](#)

621 - Bronheim H

Bronheim H, Strain JJ, Biller HF. Psychiatric aspects of head and neck surgery. Part I: New surgical techniques and psychiatric consequences. [Gen Hosp Psychiatry 1991; 13:165-76.](#)

622 - De Boer MF

De Boer MF, McCormick LK, Pruyn JF, Ryckman RM, van den Borne HW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120\(3\):427-36.](#)

623 - Given CW

Given CW, Given BA, Stommel M. The impact of age, treatment, and symptoms on the physical and mental health of cancer patients. A longitudinal perspective. [Cancer 1994; 74\(7 Suppl\):2128-38.](#)

624 - Krouse JH

Krouse JH, Krouse HJ, Fabian RL. Adaptation to surgery for head and neck cancer. [Laryngoscope 1989; 99\(8 Pt 1\):789-94.](#)

625 - [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; 18\(3\):269-76.](#)

626 - [Terrell JE](#)

Terrell JE, Nanavati K, Esclamado RM, Bradford CR, Wolf GT. Health impact of head and neck cancer. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120\(6\):852-9.](#)

627 - [Tope DM](#)

Tope DM, Ahles TA, Silberfarb PM. Psycho-oncology: psychological well-being as one component of quality of life. [Psychother Psychosom 1993; 60\(3-4\):129-47.](#)

628 - [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; 114\(12\):1449-53.](#)

629 - [Allebeck P](#)

Allebeck P, Bolund C. Suicides and suicide attempts in cancer patients. [Psychol Med 1991; 21:979-84.](#)

630 - [Godding PR](#)

Godding PR, McAnulty RD, Wittrock DA, Britt DM, Khansur T. Predictors of depression among male cancer patients. [J Nerv Ment Dis 1995; 183:95-8.](#)

631 - [Henderson JM](#)

Henderson JM, Ord RA. Suicide in head and neck cancer patients. [J Oral Maxillofac Surg 1997; 55\(11\):1217-21.](#)

632 - [Rapoport Y](#)

Rapoport Y, Kreitler S, Chaichik S, Algor R, Weissler K. Psychosocial problems in head-and-neck cancer patients and their change with time since diagnosis. [Ann Oncol 1993; 4\(1\):69-73.](#)

633 - [Chaturvedi SK](#)

Chaturvedi SK, Shenoy A, Prasad KM, Senthilnathan SM, Premlatha BS. Concerns, coping and quality of life in head and neck cancer patients. [Support Care Cancer 1996; 4\(3\):186-90.](#)

634 - [Rathmell AJ](#)

Rathmell AJ, Ash DV, Howes M, Nicholls J. Assessing quality of life in patients treated for advanced head and neck cancer. [Clin Oncol R Coll Radiol 1991; 3\(1\):10-6.](#)

635 - [Baker C](#)

Baker C, Schuller DE. A functional status scale for measuring quality of life outcomes in head and neck cancer patients [published erratum appears in Cancer Nurs 1996 Feb;19(1):79]. [Cancer Nurs 1995; 18\(6\):452-7.](#)

636 - [Hammerlid E](#)

Hammerlid E, Ahlner EM, Bjordal K, Biorklund A, Evensen J, Boysen M et al. A prospective multicentre study in Sweden and Norway of mental distress and psychiatric morbidity in head and neck cancer patients. [Br J Cancer 1999; 80\(5-6\):766-74.](#)

637 - [Rogers SN](#)

Rogers SN, Fischer Woolgar JA. A review of quality of life assessment in oral cancer. [Int.J.Oral.Maxillofac.Surg. 28. 99-117. 1999. Ref Type: Journal \(Full\)](#)

638 - [Schliephake H](#)

Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Varoga B, Schneller H. Long-term quality of life after

ablative intraoral tumour surgery. [J Cranio Maxillofac Surg 1995; 23:243-9.](#)

639 - [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.](#)

640 - [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. Ref Type: Journal \(Full\)](#)

641 - [De Boer MF](#)

De Boer MF, Pruyt JF, van den Borne HW, Kneegt PP, Ryckman RM, Verwoerd CD. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. [Head Neck 1995; 17\(6\):503-15.](#)

642 - [Logemann JA](#)

Logemann JA. Rehabilitation of the head and neck cancer patient. [Semin Oncol 1994; 21\(3\):359-65.](#)

643 - [Manuel GM](#)

Manuel GM, Roth S, Keefe FJ, Brantley BA. Coping with cancer. [J Human Stress 1987; 13\(4\):149-58.](#)

644 - [Baile WF](#)

Baile WF, Gibertini M, Scott L, Endicott J. Prebiopsy assessment of patients with suspected head and neck cancer. *Journal of Psychosocial Oncology* 1993; Vol 10(4):79-91.

645 - [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 \(Full\)](#)

646 - [Bannink M](#)

Bannink M, van Marwijk HWJ. Depressieve stoornissen. In: Hengeveld MW, Marwijk HWJ, Bolk JH, editors. *Psychiatrie in de somatische praktijk*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu van Loghum, 1997.

647 - [Bjordal K](#)

Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. [Br J Cancer 1995; 71\(3\):592-7.](#)

648 - [Espie CA](#)

Espie CA, Freedlander E, Campsie LM, Soutar DS, Robertson AG. Psychological distress at follow-up after major surgery for intraoral cancer. [J Psychosom Res 1989; 33:441-8.](#)

649 - [Telfer MR](#)

Telfer MR, Shepherd JP. Psychological distress in patients attending an oncology clinic after definitive treatment for maxillofacial malignant neoplasia. [Int J Oral Maxillofac Surg 1993; 22:347-9.](#)

650 - [De Graeff A](#)

De Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. A prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy. [Oral Oncol 1999; 35\(1\):27-32.](#)

651 - [De Graeff A](#)

De Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. [Head Neck 2000; 22\(4\):398-407.](#)

652 - [Hammerlid E](#)

Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner EM, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M et al. Prospective, longitudinal quality-of-life study of patients with head and neck cancer: a feasibility study including the EORTC QLQ-C30. [Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 116\(6 Pt 1\):666-73.](#)

653 - [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; 108\(6\):806-11.](#)

654 - Morton RP

Morton RP. Evolution of quality of life assessment in head and neck cancer. [J Laryngol Otol 1995; 109\(11\):1029-35.](#)

655 - Zabora J

Zabora J, Blanchard CG, Smith ED, Roberts CS, Glajchen M, Sharp JW et al. Prevalence of psychological distress among cancer patients across the disease continuum. *Journal of Psychosocial Oncology* 1997; Vol 15(2):73-87.

656 - 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.](#)

657 - Strauss RP

Strauss RP. Psychosocial responses to oral and maxillofacial surgery for head and neck cancer. [J Oral Maxillofac Surg 1989; 47\(4\):343-8.](#)

658 - 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.](#)

659 - Eil K

Eil K, Nishimoto R, Mediansky L, Mantell J, Hamovitch M. Social relations, social support and survival among patients with cancer. [J Psychosom Res 1992; 36\(6\):531-41.](#)

660 - Vaughan ED

Vaughan ED, Bainton R, Martin IC. Improvements in morbidity of mouth cancer using microvascular free flap reconstructions. [J Craniomaxillofac Surg 1992; 20\(3\):132-4.](#)

661 - Toth-van den Berg R

Toth-van den Berg R. De kankerpatient. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2001.

662 - Bjordal K

Bjordal K, Freng A, Thorvik J, Kaasa S. Patient self-reported and clinician-rated quality of life in head and neck cancer patients: a cross-sectional study. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31B\(4\):235-41.](#)

663 - 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.](#)

664 - Newell S

Newell S, Sanson-Fischer RW, Girgis A, Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. [Cancer 1998; 83:1640-51.](#)

665 - De Boer MF

De Boer MF, van den Borne HW, Pruyn JF, Ryckman RM, Volovics L, Knecht PP et al. Psychosocial and physical correlates of survival and recurrence in patients with head and neck carcinoma: results of a 6-year longitudinal study. [Cancer 1998; 83\(12\):2567-79.](#)

666 - Pruyn JF

Pruyn JF, van Hest MAG, Mosterd FR. Op weg naar efficiënte integrale zorg op de polikliniek: Screening en verwijzing. Willemstad: IGO, 1997.

667 - Vessies TFM

Vessies TFM. Vragen om moeilijkheden. Vroegsignalering van psychosociale problemen bij (ex)kankerpatienten door specialisten en oncologieverpleegkundigen. 1997. Groningen, Integraal

Kankercentrum Noord Nederland. Ref Type: Report

668 - 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; 23\(6\):528-32.](#)

669 - 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.](#)

670 - 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 patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: van Gorcum, 2001: 34-46.

671 - 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

Van de Wiel HBM, Kooij A, Garssen B, Gualtherie van Weezel LM. Verwerken, is erbij helpen? In: de Haes JCJM, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: van Gorcum, 2001: 92-102.

673 - 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

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

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

Van den Borne HW, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatienten. Assen: van Gorkum, 1985; proefschrift

677 - Pruyn JFA

Pruyn JFA. Op weg naar vanzelfsprekende samenwerking. 2002; Oratie, Tilburg

678 - 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

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

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

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

Davison SP, Sherris DA, Meland NB. An algorithm for maxillectomy defect reconstruction. [Laryngoscope 1998; 108\(2\):215-9.](#)

683 - 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hayter JP, Cawood JI. Oral rehabilitation with endosteal implants and free flaps. [Int J Oral Maxillofac Surg](#)

[1996; 25\(1\):3-12.](#)

697 - [Huryn JM](#)

Huryn 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](#)

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](#)

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](#)

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 - [Reychler H](#)

Reychler 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](#)

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](#)

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](#)

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](#)

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](#)

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 - [Oechslein CK](#)

Oechslein 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](#)

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](#)

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](#)

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

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

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

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

Balm AJ, Plaat BE, Hart AA, Hilgers FJ, Keus RB. [Nasopharyngeal carcinoma: epidemiology and treatment outcome]. [Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141\(48\):2346-50.](#)

715 - 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

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

Steelman R, Sokol J. Quantification of trismus following irradiation of the temporomandibular joint. [Mo Dent J 1986; 66\(6\):21-3.](#)

718 - 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

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

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

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

Lund TW, Cohen JI. Trismus appliances and indications for use. [Quintessence Int 1993; 24\(4\):275-9.](#)

723 - 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

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](#)

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](#)

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 - [Connole PW](#)

Connole PW, Obeid G. A simple appliance for continuous jaw exercise. [J Oral Maxillofac Surg 1988; 46\(6\):520-1.](#)

728 - [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](#)

Kouyoumdjian JH, Chalian VA, Nimmo A. Limited mandibular movement: causes and treatment. [J Prosthet Dent 1988; 59\(3\):330-3.](#)

730 - [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](#)

Buchbinder D, Currivan RB, Kaplan AJ, Urken ML. Mobilization regimens for the prevention of jaw hypomobility in the radiated patient: a comparison of three techniques. [J Oral Maxillofac Surg 1993; 51\(8\):863-7.](#)

732 - [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; 208\(5\):654-61.](#)

733 - [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; 109\(8 Pt 1\):761-6.](#)

734 - [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; 23\(11\):947-53.](#)

735 - [Hillel AD](#)

Hillel AD, Kroll H, Dorman J, Medieros J. Radical neck dissection: a subjective and objective evaluation of postoperative disability. [J Otolaryngol 1989; 18\(1\):53-61.](#)

736 - [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; 21\(5\):276-9.](#)

737 - [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; 98\(3\):138-42.](#)

738 - [Shone GR](#)

Shone GR, Yardley MP. An audit into the incidence of handicap after unilateral radical neck dissection [see comments]. [J Laryngol Otol 1991; 105\(9\):760-2.](#)

739 - Krause HR

Krause HR. Reinnervation of the trapezius muscle after radical neck dissection. [J Craniomaxillofac Surg 1994; 22\(6\):323-9.](#)

740 - Saunders-JR J

Saunders-JR J, Hirata RM, Jaques DA. Considering the spinal accessory nerve in head and neck surgery. [Am J Surg 1985; 150\(4\):491-4.](#)

741 - Sist T

Sist T, Miner M, Lema M. Characteristics of postradical neck pain syndrome: a report of 25 cases. [J Pain Symptom Manage 1999; 18\(2\):95-102.](#)

742 - 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; 110\(4\):620-6.](#)

743 - 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; 70\(1\):178-84.](#)

744 - Gluckman JL

Gluckman JL, Myer CM, Aseff JN, Donegan JO. Rehabilitation following radical neck dissection. [Laryngoscope 1983; 93\(8\):1083-5.](#)

745 - Fialka V

Fialka V, Vinzenz K. Investigations into shoulder function after radical neck dissection. [J Craniomaxillofac Surg 1988; 16\(3\):143-7.](#)

746 - Herring D

Herring D, King AI, Connelly M. New rehabilitation concepts in management of radical neck dissection syndrome. [A clinical report. Phys Ther 1987; 67\(7\):1095-9.](#)

747 - Johnson EW

Johnson EW, Aseff JN, Saunders W. Physical treatment of pain and weakness following radical neck dissection. [Ohio State Med J 1978; 74\(11\):711-4.](#)

748 - Saunders WH

Saunders WH, Johnson EW. Rehabilitation of the shoulder after radical neck dissection. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1975; 84\(6\):812-6.](#)

749 - 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; 112\(7 Pt 1\):1299-307.](#)

750 - 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; 31\(1\):33-7.](#)

751 - Trautmann M

Trautmann M. Krankengymnastische Behandlung nach Neck dissection. [Exercise therapy treatment following neck dissection]. [Dtsch Krankenpflegez 1990; 43\(7\):506-9.](#)

752 - 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; 37:118-20:-20.](#)

753 - Zilkens J

Zilkens J, Sesterhenn K, Stachow A, Tombers M. Krankengymnastische Therapie der Schultersteife bei Lähmungsschulter. [Z Krankengymnastik 1976; 28:416-8.](#)

754 - Baker DG

Baker DG. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic X-irradiation. A review. [Arch Otolaryngol 1982; 108\(1\):21-4.](#)

755 - Berger AM

Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2714-2725.

756 - 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.](#)

757 - 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; 175\(2\):74-7.](#)

758 - Kaanders JHAM

Kaanders JHAM, Ang KK. Early Reactions as Dose-Limiting Factors in Radiotherapy. [Semin Radiat Oncol 1994; 4\(2\):55-67.](#)

759 - Oral complications of cancer therapies

Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment. National Institutes of Health. [Conn Med 1989; 53\(10\):595-601.](#)

760 - Whitmyer CC

Whitmyer CC, Waskowski JC, Iffland HA. Radiotherapy and oral sequelae: preventive and management protocols. [J Dent Hyg 1997; 71\(1\):23-9.](#)

761 - Jansma J

Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, 's-Gravenmade EJ. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24\(2\):359-67.](#)

762 - Spijkervet FKL

Spijkervet FKL. Management of oral complications in irradiated head and neck cancer patients. Irradiation mucositis. Munksgaard, 1991: 123-133.

763 - 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; 88\(4\):406-12.](#)

764 - 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; 86\(3\):256-67.](#)

765 - 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.](#)

766 - 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.](#)

767 - 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; 13\(5\):15-9.](#)

768 - 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; 93\(3\):271-5.](#)

769 - [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; 129\(9\):1252-9.](#)

770 - [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.](#)

771 - [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; 90\(1\):39-47.](#)

772 - [Feber T](#)

Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. [Clin Oncol R Coll Radiol 1996; 8\(2\):106-11.](#)

773 - [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; 69\(3\):331-8.](#)

774 - [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; 12\(12\):2630-3.](#)

775 - [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; 67\(2\):154-61.](#)

776 - [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; 49\(4\):917-30.](#)

777 - [Kaanders JH](#)

Kaanders JH, Pop LA, Muijtens HL, Bruaset I, van Daal WA. Topical administration of antimicrobial agents to prevent irradiation mucositis of the oral cavity and oropharynx: A pilot study. *Rad.Oncol.Inves.* 2, 283-90. 1995. Ref Type: Journal (Full)

778 - [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; 79\(11\):2193-9.](#)

779 - [Spijkervet FK](#)

Spijkervet FK, van Saene HK, van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated head and neck cancer patients. [J Oral Pathol Med 1990; 19\(10\):486-9.](#)

780 - [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; 74\(2\):312-7.](#)

781 - [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; 106\(8\):972-6.](#)

782 - 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; 329\(6\):390-5.](#)

783 - 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; 11\(6\):1124-31.](#)

784 - 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; 31\(3\):661-9.](#)

785 - Sangthawan D

Sangthawan D, Watthanaarpornchai S, Phunggrassami T. Randomized double blind, placebo-controlled study of pilocarpine administered during head and neck irradiation to reduce xerostomia. [J Med Assoc Thai 2001; 84\(2\):195-203.](#)

786 - Schuller DE

Schuller DE, Stevens P, Clausen KP, Olsen J, Gahbauer R, Martin M. Treatment of radiation side effects with oral pilocarpine. [J Surg Oncol 1989; 42\(4\):272-6.](#)

787 - Rode M

Rode M, smid L, Budihna M, Soba E, Rode M, Gaspersic D. The effect of pilocarpine and biperiden on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45\(2\):373-8.](#)

788 - Valdez IH

Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. [Cancer 1993; 71\(5\):1848-51.](#)

789 - Hawthorne M

Hawthorne M, Sullivan K. Pilocarpine for radiation-induced xerostomia in head and neck cancer. [Int J Palliat Nurs 2000; 6\(5\):228-32.](#)

790 - 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; 52\(3\):739-47.](#)

791 - Wasserman T

Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, Oster W, Zhang J, Peeples PJ et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Nov 1;48\(4\):1035-9.](#)

792 - 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; 59\(2\):157-60.](#)

793 - 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; 29\(6\):383-8.](#)

794 - 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; 12\(4\):232-8.](#)

795 - Epstein JB

Epstein JB, Polsky B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. [Clin Ther 1998; 20\(1\):40-57.](#)

796 - Bertrand PC

Bertrand PC, Piquet MA, Bordier I, Monnier P, Roulet M. Preoperative nutritional support at home in head and neck cancer patients: from nutritional benefits to the prevention of the alcohol withdrawal syndrome. [Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5\(4\):435-40.](#)

797 - 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; 17\(3\):1020-8.](#)

798 - Van Bokhorst-de van der Schueren MA

Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langendijk JA, Quak JJ. Ondervoeding bij hoofd-halskanker. Informatorium voor voeding en diëtetiek, Diëtleer. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002: 1-17.

799 - Van den Brandt PA

Van den Brandt PA, Dagnelie PC, von Meyenfeldt MF. [Nutrition and cancer: causative, protective and therapeutic aspects]. [Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143\(27\):1414-20.](#)

800 - 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; 19\(6\):407-12.](#)

801 - Van Bokhorst-de van der Schueren MA

Van Bokhorst-de van der Schueren 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; 17\(3\):107-11.](#)

802 - Van Bokhorst-de van der Schueren MA

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.](#)

803 - Nguyen TV

Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. [Cancer 2002; 95\(3\):553-62.](#)

804 - Regueiro CA

Regueiro CA, Aragon G, Millan I, Valcarcel FJ, de la Torre A, Magallon R. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. [Eur J Cancer 1994; 30A\(14\):2060-7.](#)

805 - Van Bokhorst-de van der Schueren MA

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; 73\(2\):323-32.](#)

806 - Doornink N

Doornink N, Vogel J, Wipkink A, Beijer S. Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker. Haarlem: De Toorts, 1999.

807 - Beaver ME

Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy. [Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 125\(6\):645-8.](#)

808 - 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; 124\(8\):871-5.](#)

809 - Piquet MA

Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, Zouhair A, Coti P, Monney M et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. [Support Care Cancer 2002; 10\(6\):502-4.](#)

810 - Schweinfurth JM

Schweinfurth JM, Boger GN, Feustel PJ. Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients. [Head Neck 2001; 23\(5\):376-82.](#)

811 - Akkersdijk WL

Akkersdijk WL, Vos A, van der Werken C. [Feeding tubes for tube feeding]. [Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142\(11\):557-61.](#)

812 - Van Leeuwen PA

Van Leeuwen PA. Klinische voeding. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000.

813 - Van Bokhorst-de van der Schueren MA

Van Bokhorst-de van der Schueren 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; 19\(6\):437-44.](#)

814 - 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; 8\(3\):133-6.](#)

815 - Nayel H

Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. [Nutrition 1992; 8\(1\):13-8.](#)

816 - 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; 124\(5\):589-92.](#)

817 - Beeken L

Beeken L, Calman F. A return to "normal eating" after curative treatment for oral cancer. What are the long-term prospects? [Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30B\(6\):387-92.](#)

818 - Barendrecht K

Barendrecht K. Dieetbehandelingsprotocol depletie. Maarssen: Elsevier/Tijdstroom, 2002.

819 - Schliephake H

Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Varoga B, Schneller H. Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery. [J Craniomaxillofac Surg 1995; 23\(4\):243-9.](#)

820 - 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; 6\(1\):45-9.](#)

821 - Lin HS

Lin HS, Ibrahim HZ, Kheng JW, Fee WE, Terris DJ. Percutaneous endoscopic gastrostomy: strategies for

prevention and management of complications. [Laryngoscope 2001; 111\(10\):1847-52.](#)

822 - Douglas JG

Douglas JG, Koh W, Laramore GE. Metastasis to a percutaneous gastrostomy site from head and neck cancer: radiobiologic considerations. [Head Neck 2000; 22\(8\):826-30.](#)

823 - Sinclair JJ

Sinclair JJ, Scolapio JS, Stark ME, Hinder RA. Metastasis of head and neck carcinoma to the site of percutaneous endoscopic gastrostomy: case report and literature review. [JPEN J Parenter Enteral Nutr 2001; 25\(5\):282-5.](#)

824 - Logemann JA

Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Second edition ed. Austin, Texas: Pro-ed, 1998.

825 - 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leonard RJ, Gillis R. Differential effects of speech prostheses in glossectomized patients. [Journal of Prosthetic Dentistry 1990; 64:701-8.](#)

844 - 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

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

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

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

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

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.](#)

850 - Cachin Y

Cachin Y. Perspectives on cancer of the head and neck. In: Myers EN, Suen JY, editors. Cancer of the head and neck. New York: Churchill Livingstone Inc., 1989: 1-16.

851 - 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: 1419-1462.

852 - 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; 31B\(5\):301-9.](#)

853 - 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; 75\(2\):569-76.](#)

854 - 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; 35\(2\):151-6.](#)

855 - Wasnik KS

Wasnik KS, Ughade SN, Zodpey SP, Ingole DL. Tobacco consumption practices and risk of oro-pharyngeal cancer: a case- control study in Central India. [Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998; 29\(4\):827-34.](#)

856 - Dammer R

Dammer R, Neiderdellmann H, Friesenecker J, Fleischmann H, Herrmann J, Kreft M. [Withdrawal therapy of patients with alcoholism and nicotine dependence with carcinomas in the area of the head and neck. Luxury or necessity?]. [Mund Kiefer Gesichtschir 1998; 2\(2\):78-84.](#)

857 - Duffy SA

Duffy SA, Terrell JE, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients. [Gen Hosp Psychiatry 2002; 24\(3\):140-7.](#)

858 - Vander Ark W

Vander Ark W, DiNardo LJ, Oliver DS. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope 1997; 107\(7\):888-92.](#)

859 - 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; 21\(5\):420-7.](#)

860 - Campbell BH

Campbell BH, Marbella A, Layde PM. Quality of life and recurrence concern in survivors of head and neck cancer. [Laryngoscope 2000; 110\(6\):895-906.](#)

861 - 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; 328\(3\):159-63.](#)

862 - Rice VH

Rice VH. Nursing intervention and smoking cessation: A meta-analysis. [Heart Lung 1999; 28\(6\):438-54.](#)

863 - Hecht JP

Hecht JP, Emmons KM, Brown RA, Everett KD, Farrell NC, Hitchcock P et al. Smoking interventions for patients with cancer: guidelines for nursing practice. [Oncol Nurs Forum 1994; 21\(10\):1657-66.](#)

864 - Tonnesen P

Tonnesen P, Mikkelsen K, Markholst C, Ibsen A, Bendixen M, Pedersen L et al. Nurse-conducted smoking cessation with minimal intervention in a lung clinic: a randomized controlled study. [Eur Respir J 1996; 9\(11\):2351-5.](#)

865 - Hajek P

Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. [Arch Intern Med 1999; 159\(17\):2033-8.](#)

866 - Blondal T

Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. [BMJ 1999; 318\(7179\):285-8.](#)

867 - Dale LC

Dale LC, Glover ED, Sachs DP, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Bupropion for smoking cessation : predictors of successful outcome. [Chest 2001; 119\(5\):1357-64.](#)

868 - Spies CD

Spies CD, Nordmann A, Brummer G, Marks C, Conrad C, Berger G et al. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. [Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40\(6\):649-56.](#)

869 - Richtlijn larynxcarcinoom

Richtlijn larynxcarcinoom. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2001.

870 - Goor KM

Goor KM, Mahieu HF, Leemans CR, Peeters AJ, Langendijk JA, van Agthoven M. Decorticatie met behulp van de CO2-laser, een doelmatig alternatief voor radiotherapie in de behandeling van kleine T1a carcinomen van de glottis. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 2003.

871 - Kroll SS

Kroll SS, Evans GR, Goldberg D, Wang BG, Reece GP, Miller MJ et al. A comparison of resource costs for head and neck reconstruction with free and pectoralis major flaps. [Plast Reconstr Surg 1997; 99\(5\):1282-6.](#)

872 - Mui S

Mui S, Li T, Rasgon BM, Hilsinger RL, Rumore G, Puligandla B et al. Efficacy and cost-effectiveness of multihole fine-needle aspiration of head and neck masses. [Laryngoscope 1997; 107\(6\):759-64.](#)

873 - Smeele LE

Smeele LE, Irish JC, Gullane PJ, Neligan P, Brown DH, Rotstein LE. A retrospective comparison of the morbidity and cost of different reconstructive strategies in oral and oropharyngeal carcinoma. [Laryngoscope 1999; 109\(5\):800-4.](#)

874 - 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.](#)

875 - Benninger MS

Benninger MS, Enrique RR, Nichols RD. Symptom-directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head and neck cancer. [Head Neck 1993; 15\(6\):532-6.](#)

876 - Coyle D

Coyle D, Drummond MF. Costs of conventional radical radiotherapy versus continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) in the treatment of patients with head and neck cancer or carcinoma of the bronchus. Medical Research Council CHART Steering Committee. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 1997; 9\(5\):313-21.](#)

877 - Funk GF

Funk GF, Karnell LH, Whitehead S, Paulino A, Ricks J, Smith RB. Free tissue transfer versus pedicled flap cost in head and neck cancer. [Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127\(3\):205-12.](#)

878 - Miller MJ

Miller MJ, Swartz WM, Miller RH, Harvey JM. Cost analysis of microsurgical reconstruction in the head and neck. [J Surg Oncol 1991; 46\(4\):230-4.](#)

879 - Peters LJ

Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Byers RM, Garden AS, Goepfert H. Neck surgery in patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy. [Head Neck 1996; 18\(6\):552-9.](#)

880 - Poulsen M

Poulsen M, Denham J, Spry N, Lamb D, Peters L, Krawitz H et al. Acute toxicity and cost analysis of a phase III randomized trial of accelerated and conventional radiotherapy for squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. [Australas Radiol 1999; 43\(4\):487-94.](#)

881 - Shaha A

Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? [Am J Surg 1988; 155\(6\):750-3.](#)

882 - Van Agthoven M

Van Agthoven M, van Ineveld BM, de Boer MF, Leemans CR, Knegt PP, Snow GB et al. The costs of head and neck oncology: primary tumours, recurrent tumours and long-term follow-up. [Eur J Cancer 2001; 37\(17\):2204-11.](#)

883 - Selke B

Selke B, Allenet B, Bercez C, Bogillot O, Lebrun T, Lefebvre JL. [Economic assessments of head and neck cancers: a review]. [Bull Cancer 2001; 88\(8\):759-64.](#)

884 - Chen AY

Chen AY, Callender D, Mansyur C, Reyna KM, Limitone E, Goepfert H. The impact of clinical pathways on the practice of head and neck oncologic surgery: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Experience. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126\(3\):322-6.](#)

885 - Cohen J

Cohen J, Stock M, Andersen P, Everts E. Critical pathways for head and neck surgery. Development and implementation. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123\(1\):11-4.](#)

886 - Husbands JM

Husbands JM, Weber RS, Karpati RL, Weinstein GS, Chalian AA, Goldberg AN et al. Clinical care pathways: decreasing resource utilization in head and neck surgical patients. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 121\(6\):755-9.](#)

887 - Gezondheidsraad

Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 [publicatie nr 2000/18](#)

888 - Hulscher M

Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: [Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000](#)

889 - NHS centre for reviews and dissemination

NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effect. Health Care 1999. (feb)

890 - The AGREE collaboration

The AGREE collaboration. Agree instrument. <http://www.agreecollaboration.org/> (NEJM in press 2001).

Bijlagen

1. Uitgangsvragen

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

UITGANGSVRAGEN

<p><i>Epidemiologie</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Wat is de incidentie en prevalentie van mondholte-/orofarynxcarcinoom?- Wat is de verwachting voor de komende 5-10 jaar: stijging, daling, stabiel aantal patiënten?- Wat zijn risicofactoren (etiologie)?- Wat is de rol van huisarts/tandarts/mondhygiënist?- Wat is de rol van screening en hoe is die uit te voeren?- Wat zijn vroegsymptomen van premaligne afwijkingen?
<p><i>Diagnostiek</i></p> <p>Primaire tumor</p> <ul style="list-style-type: none">- Welke beeldvormende techniek is noodzakelijk voor de diverse lokalisaties?- Welke eisen dienen te worden gesteld aan het biopt en aan het onderzoek ?- Wat is de vereiste diagnostiek van premaligne afwijkingen? <p>Recidief</p> <ul style="list-style-type: none">- Welke diagnostische onderzoeken zijn geïndiceerd bij het vermoeden op een recidief? <p>Halskliermetastasen/metastasen op afstand/tweede primaire tumoren</p> <ul style="list-style-type: none">- Welke beeldvormende techniek is noodzakelijk?- Op welke manier dient materiaal voor P.A.-onderzoek te worden verkregen?- Welke eisen dienen te worden gesteld aan punctie/biopt en aan het onderzoek?- Wat is er bekend over de kosten(effectiviteit) van de verschillende diagnostische opties en wat betekent dit?
<p><i>Classificatie/stadiëring</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Welke classificatie en stadiumindeling worden gebruikt?
<p><i>Preventie</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Wat zijn de aandachtspunten voor primaire en secundaire preventie?
<p><i>Follow-up</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hoe is de follow-up van de patiënt georganiseerd?- Wat is de frequentie van follow-up?- Hoe lang/hoe frequent is de follow-up van premaligne afwijkingen?- Is X-thorax tijdens de follow-up nuttig?- Is er plaats voor bloedonderzoek tijdens de follow-up?- Wanneer moet echografie van de hals, MRI, enzovoort plaatsvinden?- Is er iets bekend over de kosten(effectiviteit) van follow-upcontroles, diagnostiek die daarbij wordt uitgevoerd en zo ja, wat betekent dit?
<p><i>Implementatie</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hoe wordt de implementatie van de richtlijnen gewaarborgd? Zijn hiervoor instrumenten beschikbaar?- Zijn er indicatoren voor het toetsen van de implementatie?- Hoe wordt de effectiviteit van de richtlijnen geëvalueerd?
<p><i>Behandeling</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Wat is de behandeling van voorkeur van het mondholte-/orofarynxcarcinoom per lokalisatie en per T- en N-classificatie?- Wat is de rol van orgaansparende behandeling bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom?- Hoe bepaalt kwaliteit van leven de keuze van behandeling?- Hoe is de preventie en behandeling van complicaties van behandeling geregeld?- Hoe is de continuïteit van zorg gewaarborgd?- Wat is er bekend over de kosten(effectiviteit) van de verschillende diagnostische opties en wat betekent dit?
<p><i>Implementatie/Kosteneffectiviteit</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hoe wordt de implementatie van de richtlijnen gewaarborgd? Zijn hiervoor instrumenten beschikbaar?

<ul style="list-style-type: none"> - Zijn er indicatoren voor het toetsen van de implementatie? - Hoe wordt de effectiviteit van de richtlijnen geëvalueerd? - Wie voert de kosteneffectiviteitsanalyse uit?
<p><i>Behandeling</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wat is de behandeling van voorkeur van het mondholte-/orofarynxcarcinoom per lokalisatie en per T- en N-classificatie? - Wat is de rol van orgaansparende behandeling bij het mondholte-/orofarynxcarcinoom? - Hoe bepaalt kwaliteit van leven de keuze van behandeling? - Hoe is de preventie en behandeling van complicaties van behandeling geregeld? - Welke ondersteunende zorg dient in de behandelfase te worden aangeboden? - Hoe is de continuïteit van zorg gewaarborgd? - Wat is er bekend over de kosten(effectiviteit) van de verschillende diagnostische opties en wat betekent dit?
<p><i>Implementatie/Kosteneffectiviteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoe wordt de implementatie van de richtlijnen gewaarborgd? Zijn hiervoor instrumenten beschikbaar? - Zijn er indicatoren voor het toetsen van de implementatie? - Hoe wordt de effectiviteit van de richtlijnen geëvalueerd? - Wie voert de kosteneffectiviteitsanalyse uit?
<p><i>Locoregionaal recidief</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wat is de behandeling van voorkeur bij recidief van mondholte-/orofarynxcarcinoom?
<p><i>Palliatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - (Is het mogelijk dit begrip te definiëren?) - Wanneer wordt gesproken van palliatieve behandeling als primaire behandeling? - Welke behandelingsvormen komen in aanmerking voor primaire palliatieve behandeling? - Welke palliatie bij recidief behandeling - Welke veel voorkomende klachten in de palliatieve fase zijn op welke wijze te behandelen (pijn, foetor, enzovoort)?
<p><i>Implementatie/Kosteneffectiviteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoe wordt de implementatie van de richtlijnen gewaarborgd? Zijn er indicatoren voor het toetsen van de implementatie? - Hoe wordt de effectiviteit van de richtlijnen geëvalueerd?
<p><i>Besluitvorming behandeling</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoe komt de besluitvorming over de te volgen behandeling tot stand?
<p><i>Communicatie/Voorlichting</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoe is de communicatie met de patiënt en met andere zorgverleners (1^e en 2^e lijn) georganiseerd? - Wanneer vindt voorlichting plaats? - Aan welke eisen dient voorlichtingsmateriaal te voldoen? Op welke manier komt de keuze van dit materiaal tot stand? - Welke vormen van ondersteunende zorg zijn noodzakelijk in het diagnostische stadium? - Welke vormen van ondersteunende zorg dienen in de behandelfase te worden aangeboden? - Welke vorm van psychosociale screening wordt gebruikt?
<p><i>Begeleiding en Rehabilitatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aan welke eisen dienen slik- en spraakrevalidatie te voldoen? - Aan welke eisen dient prothetische reconstructie te voldoen? - Op welke manier worden roken, alcohol en voeding met de patiënt besproken? - Hoe is mantelzorg/thuiszorg geregeld?

2. Samenstelling werkgroep

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Reg. Nederlandse werkgroep Hoofd-Halstumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2001 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de behandeling van patiënten met een mondholte- of orofarynxcarcinoom betrokken medische en paramedische disciplines, epidemiologen, een

vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging Stichting Klankbord en wetenschappelijk medewerkers van iMTA en CBO (zie hiervoor ook de samenstelling van de werkgroep). De richtlijn is gericht op de verbetering van de zorg voor de patiënt. Doordat een afgevaardigde van de patiëntenvereniging Stichting Klankbord zitting had in de werkgroep is dit doel mede gewaarborgd. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, scholen en academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

3. Werkwijze

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse werkgroep Hoofd-Halstumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende ruim twee jaar en 13 vergaderingen, aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroep was verdeeld in drie sub-werkgroepen, te weten:

- werkgroep 1: epidemiologie, diagnostiek, classificatie, follow-up, implementatie/kosteneffectiviteit;
- werkgroep 2: behandeling, implementatie/kosteneffectiviteit;
- werkgroep 3: besluitvorming, communicatie/voorlichting, palliatie, rehabilitatie, ondersteunende zorg.

De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan.

Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Na verwerking van de eventuele commentaren werden de teksten nogmaals besproken. Binnen de werkgroep is overeenstemming over de uiteindelijke aanbevelingen tot stand gekomen door middel van een informele consensusprocedure. Een redactiecommissie heeft tenslotte de door de werkgroep geaccepteerde teksten op elkaar afgestemd en tot de conceptrichtlijn samengevoegd. Deze conceptrichtlijn is tijdens de landelijke richtlijnbijeenkomst op 16 april 2003 aan alle leden van de NWHHT en andere relevante (beroeps)groepen ter discussie voorgelegd.

4. Wetenschappelijke onderbouwing

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht tussen 1985 en december 2001 in Medline en Cochrane databases en, waar dit nodig werd geacht, ook in Cinahl, Embase en Psychinfo databases.

Als trefwoorden werden daarbij gebruikt: Mouth Neoplasms, Pharyngeal Neoplasms, Head and Neck Neoplasms, Oropharyngeal Neoplasms (Medical Subject Heading - Mesh term) en als vrije tekstwoorden oropharyngeal neoplasms, oropharyngeal cancer, oropharyngeal carcinoma, oral cavity neoplasms, oral cavity cancer, oral cavity carcinoma, mouth neoplasms, mouth cancer, mouth carcinoma, tonsil neoplasms, tonsil cancer, tonsil carcinoma, tongue neoplasms, tongue cancer en tongue carcinoma.

Gezocht werd naar publicaties in de talen Nederlands, Engels, Duits en Frans. Case reports werden geëxcludeerd.

Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande hoofd-halstumoren geraadpleegd. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. Belangrijk selectie criterium hierbij was vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematische reviews, RCT's en CT's. Waar deze niet voor handen waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-studies of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en gevonden resultaat vertaalbaar naar de Nederlandse situatie.

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande [indeling](#) gebruikt.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje

□*wetenschappelijke onderbouwing* . Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een □*conclusie* . De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de □*mate van bewijs* .

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje □*overige overwegingen* . De □*aanbeveling* is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

5. Kosteneffectiviteit

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Kosteneffectiviteit

Door toenemende aandacht voor kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Het gaat daarbij om aanscherping van de indicatiestelling voor diagnostische en therapeutische interventies. De beoogde effecten van het medisch handelen blijven echter het belangrijkste criterium voor kwaliteit.

Het aspect van kosteneffectiviteit is gedurende de ontwikkeling van de richtlijn voortdurend beoordeeld door de medewerker van het iMTA. De resultaten hiervan zijn neergelegd in een apart hoofdstuk van de richtlijn.

6. Implementatie en indicatorontwikkeling

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder leden van de NWHHT, stafbestuur van ziekenhuizen, de betrokken wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en wordt de richtlijn uitgegeven in een uitgave van Elsevier.

Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

7. Juridische betekenis van richtlijnen

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse werkgroep Hoofd-Hals tumoren, Datum vaststelling: 06-09-2004

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op □*evidence*□ gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk zijn gebaseerd op de □*gemiddelde patiënt*□, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

8. Herziening

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse werkgroep Hoofd-Hals tumoren, Datum vaststelling: 06-09-2004

Herziening

Uiterlijk in 2008 bepaalt de NWHHT samen met het CBO of deze richtlijn als geheel nog actueel is. Echter tot die tijd wordt de richtlijn door de NWHHT in een door hen te bepalen frequentie getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen. Uiteraard kunnen de (leden van) wetenschappelijke verenigingen, die deelnamen aan de ontwikkeling van deze richtlijn, en ook andere zorgverleners aan de NWHHT kenbaar maken dat de richtlijn niet (meer) adequaat of actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn, of delen hiervan, te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven tot algehele herziening.

9. Tabel 1.1 Incidentie mondholte naar geslacht in Europa

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Populatie	Mannen			Vrouwen		
	1990	1993	1996	1990	1993	1996
Frankrijk, Bas/Haut Rhin	19,3	18,9	16,0	1,3	2,2	2,8
Frankrijk, Calvados	14,7	13,6	12,3	1,9	3,9	1,3
Zwitserland, Basel, Vaud, Genève	9,0	7,3	7,9	2,1	2,8	2,8
Spanje, Tarragone, Navarra, Granada	8,9	5,7	7,7	0,7	0,9	1,7
Italië, Turijn, Modena, Varese	5,9	6,2	6,6	2,4	2,6	3,2
Verenigd Koninkrijk, Schotland	5,0	5,2	5,3	1,2	1,3	1,3
Kroatië	4,7	5,2	4,9	0,5	0,5	0,7
Nederland	4,5	5,0	4,8	2,4	2,2	2,3
Tsjechië	4,3	4,0	5,6	0,7	0,7	0,8
Oostenrijk, Salzburg, Tirol	4,2	6,2	4,2	0,8	1,4	1,5
Denemarken	4,0	4,3	5,3	1,9	2,0	2,2
Noorwegen	3,6	3,6	3,8	1,5	1,5	1,9
Oostenrijk, Karinthië, Wenen	3,2	5,8	3,9	1,0	0,7	1,6
Zweden	2,6	3,2	3,2	1,5	1,5	2,0

10. Tabel 1.2 Trend in incidentie mondholte in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 1.2 Trend in incidentie van plaveiselcelcarcinomen van de mondholte en mortaliteit van mondholte tumoren Nederland, 1989-1998 (Nederlandse Kankerregistratie)

Jaar van diagnose/sterfte	Incidentie						Mortaliteit					
	Aantal nieuwe gevallen			ESR			Aantal overledenen			ESR		
	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vr
1989	380	234	146	2,6	3,5	1,7	165	108	57	1,1	1,6	0,
1990	503	303	200	3,5	4,5	2,4	156	101	55	1,1	1,5	0,
1991	466	280	186	3,3	4,2	2,4	160	100	60	1,1	1,5	0,
1992	509	296	213	3,4	4,3	2,5	202	122	80	1,3	1,8	0,
1993	548	349	199	3,6	5,0	2,2	163	91	72	1,1	1,3	0,
1989-93	2.406	1.462	944	3,3	4,3	2,2	846	522	324	1,1	1,5	0,

1994	566	349	217	3,7	4,9	2,4	167	104	63	1,1	1,4	0,
1995	549	330	219	3,6	4,6	2,5	188	111	77	1,1	1,5	0,
1996	565	353	212	3,6	4,8	2,3	177	102	75	1,1	1,4	0,
1997	560	311	249	3,5	4,2	2,8	200	110	90	1,2	1,5	0,
1998	572	316	256	3,4	4,1	2,7	299	109	90	1,2	1,4	0,
1994-98	2.812	1.659	1.153	3,5	4,5	2,5	931	536	395	1,1	1,4	0,
EAPC 89-98* (p-waarde)				1,9(0,05)	1,0(0,38)	3,5 (< 0,01)				0,5(0,22)	-1,2(0,12)	4,

* EAPC: Estimated Annual Percentage Change. Methode voor het schatten van trends in incidentiecijfers. Voor deze berekening wordt aangenomen dat de incidentiestijging of -daling constant is over de gehele periode.

11. Tabel 1.3 Voorkomen naar sublokatie en geslacht in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 1.3 Voorkomen invasieve plaveiselcelcarcinomen in de mondholte naar sublokalisatie en geslacht in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Sublokalisatie	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Orale tong	1.685	32,3	945	30,3	740	35,3
Gingiva	602	11,5	300	9,6	302	14,4
Mondbodem	1.576	30,2	1.059	33,9	517	24,7
Wangslimvlies	770	14,8	456	14,6	314	15,0
Palatum durum	459	8,8	277	8,9	182	8,7
Mondholte, overig	126	2,4	84	2,7	42	2,0
Totaal	5.218	100,0	3.121	100,0	2.097	100,0

12. Tabel 1.4 Voorkomen naar leeftijd en geslacht in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 1.4 Voorkomen invasieve plaveiselcelcarcinomen in de mondholte naar leeftijd en geslacht in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Leeftijd	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
0-29	34	0,7	17	0,5	17	0,8
30-44	395	7,6	259	8,3	136	6,5
45-59	1.783	34,2	1.184	37,9	599	28,6
60-74	1.917	36,7	1.225	39,3	692	33,0
75+	1.089	20,9	436	14,0	653	31,1
Totaal	5.218	100,0	3.121	100,0	2.097	100,0

13. Tabel 1.5 Stadiumverdeling bij mannen in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 1.5 Stadiumverdeling plaveiselcelcarcinomen in de mondholte bij mannen naar jaar van diagnose in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)										
Jaar van diagnose	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV		Stadium onbekend	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1989	58	24,8	39	16,7	47	20,0	79	33,8	11	4,7
1990	83	27,4	66	21,8	37	12,2	97	32,0	20	6,6
1991	87	31,1	55	19,6	27	9,6	91	32,5	20	7,1
1992	92	31,1	47	15,9	43	14,5	105	35,5	9	3,0
1993	105	30,0	56	16,0	55	15,8	119	34,1	14	4,0
1994	103	29,5	63	18,1	46	13,2	123	35,2	14	4,0
1995	91	27,6	68	20,1	42	12,7	121	36,7	8	2,4
1996	100	28,3	69	19,5	40	11,3	135	38,2	9	2,5
1997	77	24,6	59	19,0	44	14,1	125	40,2	6	1,9
1998	91	28,8	47	14,9	37	11,7	132	41,8	9	2,8
Totaal	887	28,4	569	18,2	418	13,4	1.127	36,1	120	3,8

14. Tabel 1.6 Stadiumverdeling bij vrouwen in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 1.6 Stadiumverdeling plaveiselcelcarcinomen in de mondholte bij vrouwen naar jaar van diagnose in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)										
Jaar van diagnose	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV		Stadium onbekend	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1989	47	32,2	35	24,0	18	12,3	37	25,3	9	6,2
1990	54	27,0	45	22,5	34	17,0	52	26,0	15	7,5
1991	60	32,2	42	22,6	24	12,9	50	26,9	10	5,4
1992	63	29,6	48	22,5	17	8,0	75	35,2	10	4,7
1993	72	36,2	38	19,1	22	11,1	60	30,2	7	3,5
1994	78	35,9	42	19,4	25	11,5	61	28,1	11	5,1
1995	87	39,7	45	20,5	22	10,0	61	27,9	4	1,8
1996	72	34,0	33	15,6	33	15,6	68	32,1	6	2,8
1997	71	28,5	53	21,3	33	13,3	86	34,5	6	2,4
1998	99	38,7	44	17,2	29	11,3	73	28,5	11	4,3
Totaal	703	33,5	425	20,3	257	12,3	623	29,7	89	4,2

15. Tabel 2.1 Incidentie van orofarynx naar geslacht in Europa

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 2.1 Incidentie (ESR/100.000 persoonsjaren) van invasieve plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx naar geslacht in geselecteerde Europese registraties in 1996 (bron: EUROCIM, versie 4.0)						
Populatie	Mannen			Vrouwen		
	1990	1993	1996	1990	1993	1996
Frankrijk, Bas/Haut Rhin	16,1	15,4	13,0	1,6	0,9	1,2

Frankrijk , Calvados	13,6	16,3	16,8	0,1	1,2	1,4
Zwitserland , Basel, Vaud, Genève	5,4	6,3	5,7	1,1	1,2	1,9
Oostenrijk , Karinthië, Wenen	3,2	1,8	2,7	0,4	1,2	0,7
Italië , Turijn, Modena, Varese	2,8	2,6	3,2	0,6	0,8	0,6
Tsjechië	2,5	2,8	3,2	0,4	0,4	0,5
Denemarken	2,5	3,0	2,8	0,7	1,0	1,0
Kroatië	2,4	3,0	3,2	0,1	0,2	0,1
Spanje , Tarragone, Navarra, Granada	2,3	3,2	2,8	0,0	0,0	0,0
Nederland	2,3	2,2	2,6	0,6	0,7	0,8
Oostenrijk , Salzburg, Tirol	1,8	2,5	3,1	0,6	0,8	0,8
Verenigd Koninkrijk , Schotland	1,6	1,4	2,0	0,4	0,4	0,9
Zweden	1,2	1,4	1,6	0,5	0,6	0,5
Noorwegen	0,8	1,0	1,7	0,1	0,3	0,5

16. Tabel 2.2 Trend in incidentie van orofarynx mortaliteit in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 2.2 Trend in incidentie van plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx en mortaliteit van orofarynx tumoren in Nederland, 1989-1998 (Nederlandse Kankerregistratie)

Jaar van diagnose/ sterfte	Incidentie						Mortaliteit					
	Aantal nieuwe gevallen			ESR			Aantal overledenen			ESR		
	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen
1989	195	136	59	1,4	2,0	0,8	72	49	23	0,5	0,7	0,3
1990	213	154	59	1,6	2,3	0,9	64	41	23	0,5	0,6	0,3
1991	216	152	64	1,6	2,2	0,9	80	61	19	0,6	0,9	0,2
1992	241	171	70	1,8	2,5	1,0	69	51	18	0,5	0,7	0,2
1993	222	156	66	1,6	2,2	0,9	72	52	20	0,5	0,7	0,3
1989-93	1,087	769	318	1,6	2,2	0,9	357	254	103	0,6	0,7	0,3
1994	257	179	78	1,8	2,5	1,0	70	52	18	0,5	0,8	0,2
1995	260	172	88	1,8	2,4	1,1	91	68	23	0,6	0,9	0,3
1996	298	194	104	2,0	2,6	1,3	88	57	31	0,6	0,8	0,3
1997	308	219	89	2,0	2,9	1,1	75	53	22	0,5	0,7	0,3
1998	286	187	99	1,8	2,4	1,2	83	56	27	0,5	0,7	0,3
1994-98	1,409	951	458	1,9	2,6	1,1	407	286	121	0,6	0,8	0,3
EAPC 89-98* (p-waarde)				3,1 (<0,01)	2,4(0,01)	4,7 (< 0,01)				1,0(0,17)	0,8(0,56)	1,6(0,39)

* EAPC: Estimated Annual Percentage Change. Methode voor het schatten van trends in incidentiecijfers. Voor deze berekening wordt aangenomen dat de incidentie stijging of daling constant is over de gehele periode.

17. Tabel 2.3 Voorkomen naar leeftijd en geslacht in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 2.3 Voorkomen invasieve plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx naar leeftijd en geslacht in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Leeftijd	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
0-29	-	-	-	-	-	-
30-44	212	8,5	157	9,1	55	7,1
45-59	1,029	41,2	685	39,8	344	44,3
60-74	976	39,1	693	40,3	283	36,5
75+	279	11,2	185	10,8	94	12,1
Totaal	2,496	100,0	1,720	100,0	776	100,0

18. Tabel 2.4 Stadiumverdeling bij mannen in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 2.4 Stadiumverdeling plaveiselcelcarcinomen van de orofarynx bij mannen naar jaar van diagnose in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Jaar van diagnose	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV		Stadium onbekend	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1989	13	9,6	19	14,0	21	15,4	75	55,1	8	5,9
1990	11	7,1	20	13,0	33	21,4	79	51,3	11	7,1
1991	10	6,6	13	8,6	29	19,1	93	61,2	7	4,6
1992	14	8,2	20	11,7	28	16,4	100	58,5	9	5,3
1993	12	7,7	15	9,6	21	13,5	102	65,4	6	3,8
1994	15	8,4	11	6,1	30	16,8	116	64,8	7	3,9
1995	15	8,7	16	9,3	30	17,4	109	63,3	2	1,2
1996	15	7,7	17	8,8	41	21,1	121	62,4	0	0,0
1997	15	6,8	29	13,2	33	15,1	137	62,6	5	2,3
1998	14	7,5	25	13,4	31	16,6	113	60,4	4	2,1
Totaal	134	7,2	185	10,8	297	17,3	1,045	60,8	59	3,4

19. Tabel 2.5 Stadiumverdeling bij vrouwen in Nederland

Bijlage bij richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom, hoofdstuk Algemeen

Versie: 1.2, Verantwoording vaststelling: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), Datum vaststelling: 06-09-2004

Tabel 2.5 Stadiumverdeling plaveiselcel carcinomen van de orofarynx bij vrouwen naar jaar van diagnose in Nederland, 1989-1998 (bron: Nederlandse Kanker Registratie)

Jaar van diagnose	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV		Stadium onbekend	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1989	3	5,1	8	13,6	11	18,6	32	54,2	5	8,5
1990	5	8,5	10	16,9	15	25,4	22	37,3	7	11,9
1991	3	4,7	7	10,9	14	21,9	38	59,4	2	3,1
1992	8	11,4	11	15,7	11	15,7	38	54,3	2	2,9
1993	8	12,1	7	10,6	15	22,7	34	51,5	2	3,0
1994	5	6,4	11	14,1	15	19,2	43	55,1	4	5,1

1995	9	10,2	12	13,6	13	14,8	48	54,5	6	6,8
1996	13	12,5	14	13,5	23	22,1	52	50,0	2	1,9
1997	5	5,6	13	14,6	20	22,5	48	53,9	3	3,4
1998	7	7,0	17	17,2	16	16,2	55	55,6	4	4,0
Totaal	66	8,5	110	14,2	153	19,7	410	52,8	37	4,8

20. Participerende verenigingen

Organisatie

Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Met ondersteuning van

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Participerende verenigingen/instaties:

Institute for Medical Technology Assessment (iMTA)

Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging van Mondhygiënisten

Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie

Nederlandse Vereniging voor Gnathologie en Prothetische Tandheelkunde

Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie

Nederlandse Vereniging voor Maatschappelijk Werkers

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Mondziekten en Kaakchirurgie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Stichting Klankbord

Vereniging voor Epidemiologie

Verpleegkundige Werkgroep Hoofd Hals Oncologie

Dit document is opgesteld aan de hand van het 'Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation' (AGREE) instrument. Het AGREE instrument is in internationaal verband opgesteld om de kwaliteit van richtlijnen te kunnen beoordelen.

Notities

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, 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 gevolgde, 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 gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, 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	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

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.