

Diagnose en salvagechirurgie van recidief larynxcarcinoom na radiotherapie

Diagnosis and salvage surgery of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy

dr. L. van der Putten

SAMENVATTING

Op 16 juni 2017 promoveerde L. van der Putten aan de VU Universiteit op het proefschrift getiteld 'Diagnosis and salvage surgery of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy'. Het onderzoek werd verricht in het VU medisch centrum onder begeleiding van promotoren prof. dr. R. de Bree en prof. dr. C.R. Leemans, en copromotor prof. dr. O.S. Hoekstra. Hieronder staan de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:250-2)

SUMMARY

On June 16, 2017, L. van der Putten defended her thesis at the VU University. Her study 'Diagnosis and salvage surgery of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy' was carried out in the VU University Medical Center under supervision of prof. R. de Bree, MD, PhD, and prof. C.R. Leemans, MD, PhD, and co-promotor prof. O.S. Hoekstra, MD, PhD. This article describes the most important results of the research.

INLEIDING

Voor het vergevorderde larynxcarcinoom is tegenwoordig de voorkeursbehandeling (chemo)radiatie, met als doel het conserveren van functie, waarbij chirurgie is gereserveerd voor 'salvageprocedures'. Met name door (chemo)radiatie geïnduceerde veranderingen in normaal weefsel kan de detectie van een recidief carcinoom moeilijk zijn. De huidige klinische praktijk bij verdenking op een recidief larynxcarcinoom na (chemo)radiatie bestaat uit een directe laryngoscopie met biopsen onder algehele anesthesie. Dit is invasief en duur, met veel achteraf onnodige laryngoscopieën en fout-negatieve biopsen. 18F-FDG-PET zou door de hoge negatief-voorspellende waarde kunnen worden gebruikt om een recidief larynxcarcinoom uit te sluiten.

Voor patiënten met een bewezen lokaal recidief na (chemo)radiatie is een salvagelaryngectomie met of zonder lymfeklierdissectie de aangewezen behandeling, dit alhoewel het

bekend is dat salvagechirurgie een hoog complicatierisico kent met soms teleurstellende ziektevrije overlevingspercentages.

Doel van het beschreven onderzoek in dit proefschrift was om de waarde van 18F-FDG-PET bij de detectie van een recidief larynxcarcinoom na (chemo)radiotherapie te onderzoeken en de uitkomsten van salvagechirurgie voor recidief tumor vast te stellen.

FDG-PET BIJ VERDENKING RECIDIEF LARYNXCARCINOOM NA (CHEMO)RADIO-THERAPIE

INTEROBSERVER-OVEREENKOMST¹

Beoordeling van PET-resultaten wordt gekenmerkt door visuele interpretatie, die onderhevig is aan interobservervariatie. Een sterkere overeenstemming tussen de verschillende beoordelaars geeft een meer betrouwbare generaliseerbaar-

Correspondentie graag richten aan mw. dr. L. van der Putten, KNO-arts, afdeling KNO, Noordwest Ziekenhuisgroep, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar, tel.: 072 548 31 31, e-mailadres: l.vander.putten@nwwz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de RELAPS-studie is gefinancierd door ZonMw (nr. 945-04-311).

Trefwoorden: FDG-PET, larynxcarcinoom, laryngoscopie, radiotherapie, recidief, salvagechirurgie

Keywords: FDG-PET, laryngeal carcinoma, laryngoscopy, radiotherapy, recurrence, salvage surgery

heid van de resultaten en zegt daarmee iets over de toepasbaarheid van PET in de dagelijkse praktijk. We analyseerden de resultaten van 11 nucleair geneeskundigen van verschillende centra. De gemiddelde sensitiviteit (van observers) varieerde van 87% tot 97%, en de gemiddelde specificiteit van 81% tot 63%. De negatief-voorspellende waarde van PET was 96% tot 99%. We concludeerden dat de interobserver-overeenkomst acceptabel was.

MULTICENTERSTUDIE^{2,3}

De RELAPS-studie (REcidief LARynxcarcinoom PET-Studie) is een multicenterstudie waarbij patiënten werden gerandomiseerd voor een directe laryngoscopie onder narcose (conventionele strategie) of voor 18F-FDG-PET alleen, gevolgd door een directe laryngoscopie onder narcose bij positieve of twijfelachtige bevindingen op PET (op PET-gebaseerde strategie). De indicatie voor een directe laryngoscopie was (achteraf) onnodig bij 72% van de patiënten met de conventionele strategie, vergeleken met 29% van de patiënten met de op PET gebaseerde strategie. Dit verschil kan worden geïnterpreteerd als 2,3 patiënten die met PET moeten worden onderzocht om één onnodige indicatie voor directe laryngoscopie onder narcose te vermijden. Dertig PET-scans waren juist-negatief en één was fout-negatief. De veiligheid van de op PET gebaseerde strategie werd bevestigd; we vonden geen nadelige effecten op de operabiliteit van het recidief of op de chirurgische marges van de salvagelaryngectomie in de op PET gebaseerde groep. Deze studie laat zien dat het bij patiënten met een mogelijk recidief larynxcarcinoom na radiotherapie veilig is om alleen een directe laryngoscopie onder narcose te verrichten bij patiënten met positieve PET-bevindingen, waarmee het aantal onnodige procedures kan worden verminderd met meer dan 50%.

KOSTENEFFECTIVITEIT⁴

De gemiddelde totale kosten per patiënt werden vergeleken tussen de twee diagnostische strategieën van de RELAPS-studie. Een microkostenmethode werd gebruikt. De diagnostische, behandelings- en follow-upfasen werden apart geanalyseerd in subgroepanalyses. Na zes maanden follow-up waren de gemiddelde kosten per patiënt in de conventionele strategie € 11.784, vergeleken met € 11.302 in de op PET gebaseerde strategie, resulterend in een kostenbesparing van € 482 per patiënt in de op PET gebaseerde groep. De resultaten van dezelfde analyses bij een 12 maanden follow-upperiode waren vergelijkbaar. De sensitiviteitsanalyse bevestigde de robuustheid van de resultaten. De introductie van 18F-FDG-PET bleek dus ook veelbelovend vanuit economisch perspectief.

SALVAGECHIRURGIE

LOCOREGIONAAL RECIDIEF VAN LARYNX- EN HYPOFARYNXCARCINOOM NA CHEMORADIATIE⁵

Met chemoradiotherapie behandelde larynx- en hypofarynxcarcinomen werden geanalyseerd. Ongeveer een derde van de patiënten met locoregionaal recidief onderging salvagechirurgie (laryngectomie en/of halsklierdissectie). Factoren die significant geassocieerd waren met het in aanmerking komen voor salvagechirurgie versus geen chirurgie (en dus palliatieve behandeling) voor recidief waren a) leeftijd onder het gemiddelde van 59 jaar en b) larynx- versus hypofarynxcarcinoom. Het postoperatieve complicatiepercentage na salvagechirurgie was 68%, met fistels bij 23% van de patiënten. Meer wondgenezingsproblemen traden op bij patiënten met excessief alcoholgebruik. De vijfjaars- ziektespecifieke overleving was 35%. De vijfjaarsoverleving van patiënten zonder recidief tumor was 70%.

LOKAAL RECIDIEF VAN LARYNXCARCINOOM NA (CHEMO)RADIATIE⁶

De uitkomsten van totale salvagelaryngectomie bij patiënten met recidief larynxcarcinoom na eerdere (chemo)radiotherapie toonden een vijfjaars- ziektespecifieke overleving van 58%, met positieve snijranden als enige significante voorspeller voor een slechtere overleving. Er was symptomatische ziekte bij slechts 66% van de patiënten, met een mediaan detectie-interval van negen maanden tussen behandeling en detectie van recidief tumor. Vijfentachtig procent van de tumoren werd gevonden bij een reguliere controleafspraak. Het complicatiepercentage was 56%. Er werden geen significante voorspellers van complicaties gevonden. Goede functionele uitkomsten met een functionele stemprothese bij 87% en volledig oraal dieet bij 84% van de patiënten werden geconstateerd. Lymfekliermetastasen werden bij 31% van de patiënten aangetroffen, met contralaterale metastasen in 7% van de initiële T1-2N0-tumoren. Het lage percentage symptomatische ziekte en het hoge percentage tumornegatieve lymfeklierdissecties onderschrijven dat betrouwbare diagnostische technieken nodig zijn.

PARATRACHEALE LYMFEEKLIERDISSECTIE (PTLKD) BIJ SALVAGELARYNGECTOMIE⁷

Omdat het detecteren van lymfekliermetastasen in de hals na eerdere radiotherapie moeilijk blijft, vormt daarmee ook de behandeling van de hals bij patiënten met een lokaal recidief een dilemma, net als de uitbreidbaarheid van de eventuele lymfeklierdissectie. Alhoewel eerdere studies de aanwezigheid van paratracheale lymfekliermetastasen (niveau VI) hebben geïdentificeerd als een significante prognostische

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij verdenking op een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie is FDG-PET geschikt om patiënten op een verantwoorde wijze te selecteren voor directe laryngoscopie onder narcose:
 - a. Het aantal onnodige laryngoscopieën onder narcose kan worden verminderd met ruim 50%.
 - b. De veiligheid is gewaarborgd.
 - c. Selectie met FDG-PET is kosteneffectief.

- 2** Bij een recidief larynxcarcinoom na radiotherapie loont salvagechirurgie voor een geselecteerde patiëntengroep.

factor voor een slechtere overleving, zijn geen duidelijke indicaties voor het verrichten van een paratracheale lymfeklierdissectie gedefinieerd. In een studie naar PTLKD bij salvagelaryngectomie werd subglottische uitbreiding gezien bij de meeste patiënten met paratracheale lymfekliermetastasen. Bij één patiënt (2%) betrof het een contralaterale metastase. Bilaterale PTLKD was geassocieerd met significant meer fistels dan unilaterale PTLKD, hetgeen betekent dat een strenge selectie voor het verrichten van een contralaterale PTLKD noodzakelijk is. De meerderheid van de positieve paratracheale lymfeklieren is kleiner dan 1 cm en lijkt negatief bij preoperatieve diagnostische screening.

REFERENTIES

1. Van der Putten L, Hoekstra OS, De Bree R, et al. 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography for detection of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: interobserver variability in reporting. *Mol Imaging Biol* 2008;10:294-303.
2. De Bree R, Van der Putten L, Hoekstra OS, et al. A randomized trial of PET scanning to improve diagnostic yield of direct laryngoscopy in patients with suspicion of

laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Contemp Clin Trials* 2007;28:705-12.

3. De Bree R, Van der Putten L, Van Tinteren H, et al. Effectiveness of an 18F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: the RELAPS multicenter randomized trial. *Radiother Oncol* 2016;118:251-6.

4. Zaim R, Van der Putten L, De Groot S, Van Tinteren H, et al. Assessment of an (18)F-FDG-PET based diagnostic strategy to quantify medical costs of suspected recurrent laryngeal cancer after radiotherapy: the RELAPS multicenter randomized trial. *Radiother Oncol*. Submitted.

5. Van der Putten L, De Bree R, Doornaert PA, et al. Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35:162-72.

6. Van der Putten L, De Bree R, Kuik DJ, et al. Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. *Oral Oncol* 2011;47:296-301.

7. Van der Putten L, De Bree R, Kuik DJ, et al. Paratracheal lymph node dissection during laryngectomy after previous (chemo)radiotherapy: a retrospective analysis of complications and histopathological results. *Clin Otolaryngol* 2011;36:37-44.

ONTVANGEN 4 JULI 2017, GEACCEPTEERD 24 AUGUSTUS 2017.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELLEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.