

Plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied (HHPCC) nemen ongeveer 5% van alle maligne tumoren wereldwijd voor hun rekening. Twee derde van de patiënten met HHPCC presenteren zich in een vergevorderd ziektestadium. HHPCC's metastaseren met voorkeur naar regionale lymfklieren in plaats van hematogeen.

Afstandsmetastasen presenteren zich meestal laat in het ziekteproces. Gezien de significante vooruitgang van locoregionale behandelingen in de afgelopen decaden hebben patiënten een hoger risico om afstandsmetastasen en tweede primaire tumoren te ontwikkelen.

De aanwezigheid van afstandsmetastasen bij initiële evaluatie beïnvloedt de prognose en dus de keuze van de behandeling; omdat er geen effectieve systemische behandeling is voor uitgezaaide HHPCC's, worden patiënten met afstandsmetastasen tot op heden in het algemeen als incurabel beschouwd en ondergaan slechts een palliatieve behandeling. De algehele ('overall') overleving voor patiënten met afstandsmetastasen gedetecteerd tijdens initiële screening is significant slechter vergeleken met patiënten met afstandsmetastasen die gemist zijn bij initiële screening en gedetecteerd zijn tijdens de follow-up. Om deze reden is het belangrijk om te screenen op afstandsmetastasen bij eerste presentatie en zodoende overbodige uitgebreide behandelingen te voorkomen.

De doelen van dit proefschrift waren het evalueren van de screening op afstandsmetastasen bij hoofd-halskankerpatiënten met ^{18}F FDG-PET van het gehele lichaam, CT-scan van de thorax en geïntegreerde ^{18}F FDG-PET-CT (**Hoofdstukken 2-7**) en het evalueren van de klinische toepassing van deze screening in Nederland (**Hoofdstuk 8**).

In **Hoofdstuk 2** wordt een prospectieve multicenter studie beschreven waarin de screening op afstandsmetastasen in HHPCC-patiënten met hoog-risicofactoren is verricht middels ^{18}F FDG-PET en CT-thorax. Deze eerder gevonden hoog-risicofactoren waren: 3 of meer lymfkliermetastasen, bilaterale lymfkliermetastasen, lymfklier-metastasen ≥ 6 cm, laag jugulaire lymfkliermetastasen, locoregionaal tumorrecidief en tweede primaire tumoren. Een totaal aantal van 92 patiënten werd geïnccludeerd. ^{18}F FDG-PET had een hogere sensitiviteit om afstandsmetastasen te detecteren (53% vs. 37%) en hogere positief voorspellende waarde (80% vs. 75%) dan CT-thorax. De combinatie van ^{18}F FDG-PET en CT-thorax had de hoogste sensitiviteit. ROC analyses toonden dat de oppervlakte onder de curve van ^{18}F FDG-PET significant hoger was in vergelijking met CT-thorax. De toevoeging van ^{18}F FDG-PET aan CT-thorax toonde een significante afname in overbehandeling, resulterend in een afname van overbodige en voornamelijk uitgebreide behandelingen in deze patiënten. Hieruit werd geconcludeerd dat in HHPCC patiënten met hoog-risicofactoren voor de locoregionale behandeling screening op afstandsmetastasen middels CT-thorax verbeterd werd door de toevoeging van ^{18}F FDG-PET.

Kosteneffectiviteit analyses van de verschillende diagnostische strategieën van hoofdstuk 2 worden beschreven in **Hoofdstuk 3**. De kosten van de toevoeging van ^{18}F FDG-PET als screeningsmodaliteit werden berekend; indien afstandsmetastasen werden gevonden

met ^{18}F FDG-PET en deze waren gemist met CT-thorax dan werden de totale kosten van de curatieve behandeling in mindering gebracht. Alle kosten werden berekend met gebruik van een klinische scenario analyse. Er werd geconcludeerd dat de toevoeging van ^{18}F FDG-PET niet leidde tot additionele kosten door de hogere sensitiviteit bij het screenen op afstandsmetastasen resulterend in een afname van (vaak dure) overbodige behandelingen.

In **Hoofdstuk 4** is de interobserver-variatie bij het screenen op afstandsmetastasen bij hoofd-halskankerpatiënten met gebruik van ^{18}F FDG-PET en CT-thorax onderzocht. CT-thorax en ^{18}F FDG-PET scans van 69 HHPCC-patiënten met hoog-risicofactoren die screening op afstandsmetastasen ondergingen werden geanalyseerd. Alle scans werden onafhankelijk beoordeeld door twee ervaren radiologen of nucleair geneeskundigen met blinding voor de resultaten van andere onderzoeken en follow-up. De interobserver-overeenstemming werd bepaald en uitgedrukt in een gewogen en ongewogen kappa welke corrigeert voor overeenstemming op basis van toeval. In het geval er geen overeenstemming kon worden bereikt tussen de twee beoordelaars van elke onderzoek modaliteit werd een definitieve consensusbeoordeling verricht. Een kappa van 0.516 werd gevonden voor de bepaling van grootte van de afwijking op CT-thorax. Kappa-waarden voor aard (afstandsmetastasen of 2^e primaire tumor) en verdenking maligne aspect van 0.406 en 0.512 voor CT-thorax en 0.834 en 0.939 voor ^{18}F FDG-PET, respectievelijk, werden gevonden. Hieruit blijkt dat in het algemeen de beoordelingen van CT-thorax een redelijke tot substantiële mate van overeenstemming hadden, terwijl ^{18}F FDG-PET beoordelingen een bijna perfecte overeenstemming toonden. Deze bevindingen suggereren dat voor een optimale klinische beoordeling ^{18}F FDG-PET gescoord kan worden door een beoordelaar, maar CT-thorax mogelijk door 2 beoordelaars gescoord zou moeten worden in consensus of gecombineerd met ^{18}F FDG-PET.

Een validatie studie is beschreven in **Hoofdstuk 5**. Een cohort van 47 opeenvolgende HHPCC patiënten met hoog-risicofactoren voor de ontwikkeling van afstandsmetastasen, welke eerder screening ondergingen middels ^{18}F FDG-PET en CT-thorax met een minimum follow-up van 12 maanden, werden retrospectief geanalyseerd. Bij patiënten met loco-regionale controle gedurende de follow-up werden respectievelijk een sensitiviteit en specificiteit van 55% (95% CI: 23-83%) en 97% (95% CI:82-99%) voor CT-thorax, 55% (95% CI:23-83%) en 100% (95% CI: 88-100%) voor ^{18}F FDG-PET, en 73% (95% CI:39-94%) en 100% (95% CI:88-100%) voor de combinatie van ^{18}F FDG-PET en CT-thorax. Het in hoofdstuk 2 voorgestelde algoritme werd derhalve als gevalideerd beschouwd. In dit algoritme worden alle ^{18}F FDG-PET positieve scans op afstandsmetastasen (ongeacht de interpretatie van een solide long laesie op CT) en CT scans met verdachte pulmonaire laesies van minder dan 5 mm doorsnede (ongeacht de bevindingen op ^{18}F FDG-PET) beschouwd als positief op de aanwezigheid van afstandsmetastasen.

In **Hoofdstuk 6** is een retrospectieve studie beschreven waarin de eerder geïdentificeerde hoog-risicofactoren voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen werden gevalideerd en de impact van tijd bij het detecteren van afstandsmetastasen op de overleving werd geëvalueerd. Bij een totaal van 301 HHPCC-patiënten met hoog-risicofactoren (drie of meer lymfklieren, bilaterale lymfklieren, lymfklieren ≥ 6 cm, laag jugulaire lymfklieren, locoregionaal tumor recidief en 2^e primaire tumoren) welke gepland waren voor extensieve behandeling en voor behandeling screening op afstandsmetastasen ondergingen middels CT-thorax en/ of 'whole body' ¹⁸FDG-PET(-CT) werden de hoog risicofactoren, de ontwikkeling van en tijdstip van detectie van afstandsmetastasen en de survival geanalyseerd. Multivariaat analyse toonde dat bilaterale lymfkliermetastasen de sterkst voorspellende factor was. Locoregionaal recidief en tweede primaire tumoren waren de risicofactoren geassocieerd met de laagste cumulatieve incidentie. Wanneer locoregionaal recidief werd opgesplitst in lokaal en regionaal recidief, bleek het regionaal recidief geassocieerd te zijn met een substantieel hoger risico dan lokaal recidief. De hoog-risicofactoren op het ontwikkelen van afstandsmetastasen drie of meer lymfkliermetastasen, bilaterale lymfklier-metastasen, laag jugulaire lymfkliermetastasen en regionaal recidief werden hiermee bevestigd. Hoe meer hoog risicofactoren een patiënt had des te lager de 5-jaar afstandsmetastase-vrije overleving was. De detectie van afstandsmetastasen tijdens screening voor de behandeling was geassocieerd met een slechtere overall overleving in vergelijking met wanneer de afstandsmetastasen gedurende de follow-up werden gedetecteerd.

Een retrospectieve cohort studie is beschreven in **Hoofdstuk 7**. In de literatuur worden verschillende intervallen van follow-up gebruikt als gouden standaard om de sensitiviteit te berekenen van screeningsmodaliteiten bij het screenen op afstandsmetastasen bij HHPCC-patiënten. Langere follow-up intervallen resulteren in een significante afname van gerapporteerde sensitiviteit. In deze studie werden 47 HHPCC-patiënten met hoog-risicofactoren voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen die voor de behandeling screening ondergingen middels ¹⁸FDG-PET/CT retrospectief geanalyseerd met gebruik van verschillende gouden standaarden. Bij 16 patiënten (35%) werden afstandsmetastasen gedetecteerd tijdens screening (6 patiënten) of gedurende een gemiddelde follow-up van 39.4 maanden (10 patiënten). De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 83.3 en 97.2% bij 6 maanden, 60.0 en 89.9% bij 12 maanden en 37.5 en 72.2% bij 30 maanden follow-up als gouden standaard. De uitkomst was vergelijkbaar met beschreven studies met soortgelijke gouden standaarden. Deze kritische evaluatie toont ruimte voor verbetering van de detectie van afstandsmetastasen om meer patiënten overbodige uitgebreide locoregionale behandelingen te onthouden.

Hoofdstuk 8 beschrijft een enquête welke gehouden is bij de acht centra van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) die HHPCC behandelen in Nederland. De enquête is verricht met dezelfde vragenlijst die 10 jaar geleden reeds gebruikt is. Het

responspercentage was 100%. ¹⁸FDG-PET-CT en CT-thorax met contrast als screeningsmodaliteit voor de detectie van afstandsmetastasen werden routinematig verricht. Vergelijken met de eerdere enquête is er een reductie waargenomen in de variatie van indicaties en diagnostische technieken welke gebruikt werden om te screenen op afstandsmetastasen de afgelopen 10 jaar. Opgemerkt dient te worden dat op één centrum na alle centra aangaven zich te onthouden van extensieve behandeling in een HHPCC-patiënt indien klinisch manifeste afstandsmetastasen zouden ontwikkelen binnen 6 maanden. Ondanks dat de sensitiviteit van het diagnostische traject nog verbeterd dient te worden, gaven de meeste centra aan tevreden te zijn met het huidige diagnostische traject.

In dit proefschrift is de screening op afstandsmetastasen onderzocht. Om onnodige uitgebreide locoregionale behandelingen te voorkomen bij patiënten met hoog-risicofactoren voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen zou het screenen bij voorkeur verricht dienen te worden met gebruik van een diagnostische test met de hoogste sensitiviteit en accuraatheid. De combinatie van CT-thorax en 'whole body' ¹⁸FDG-PET is tegenwoordig de beste methode voor het screenen op afstands-'metastasen bij HHPCC-patiënten. Desondanks is er nog altijd ruimte voor verbetering.