

SAMENVATTING EN RICHTLIJNEN

Samenvatting

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een retro- en prospectief onderzoek bij patiënten die behandeld werden in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Nederlands Kanker Instituut, wegens halskliermetastasen. Deze metastasen waren afkomstig van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied. Vooral werd ingegaan op de mogelijkheden van radiotherapie bij deze patiëntengroepen.

In *hoofdstuk I* wordt gewezen op het veelvuldig voorkomen van halskliermetastasen bij deze tumoren. Het optreden van lymfogene metastasering gaat samen met een verminderde overlevingskans. Bij de behandeling van halskliermetastasen worden de mogelijkheden van radiotherapie en chirurgie afzonderlijk, of van een combinatie van beide, nagegaan. In dit hoofdstuk zijn tevens de omschrijving van de bestudeerde patiëntengroepen en de methode van onderzoek aangegeven.

In *hoofdstuk II* worden de gegevens van 233 patiënten met halskliermetastasen vermeld. Als behandeling van de halskliermetastasen was bij deze patiënten primair radiotherapie toegepast.

De behandelingsresultaten van de radiotherapie bleken samen te hangen met de lokalisatie en het eventueel recidiveren van de primaire tumor. De histologie en het tumorvolume beïnvloedden de behandelingsresultaten minder sterk, indien men ze vergelijkt met de overige factoren die de kans op recidieven in de hals bepalen. De twee belangrijkste factoren die een relatie hadden met het recidiveren van de lymfkliermetastasen waren: het al of niet aanwezig zijn van een palpabele tumorrest in de hals 6 weken na afloop van de bestraling en de hoogte van de bestralingsdosis. De optimale bestralingsdosis, geschat uit de dosis-effectcurve voor lokale tumorgenezing en de dosis-complicatiecurve, is circa 2000 ret.

Electieve bestraling van de contralaterale zijde en van het distale deel van de homolaterale hals was in staat de uitgroei van microscopische lymfkliermetastasen in een aanzienlijk percentage te voorkomen.

Verbeteringen in de radiotherapie, zoals het bestralen van de gehele aangedane zijde van de hals en het geven van hoge bestralingsdoseringen, werden vooral in de laatste behandelingsperiode 1973-1975 toegepast. Dit had als resultaat dat het percentage recidieven van de lymfkliermetastasen daalde, waardoor gunstiger overlevingspercentages werden bereikt.

In *hoofdstuk III* worden de gegevens beschreven van een prospectief onder-

zoek, waarbij de regressiesnelheid van halskliermetastasen tijdens de radiotherapie werd bepaald bij 48 patiënten. Het bleek dat patiënten met een langzame regressie van lymfkliermetastasen, gemeten tijdens de radiotherapie, een grotere kans op een recidief in het bestraalde gebied hadden. Dit komt overeen met de bevinding in het retrospectieve onderzoek dat patiënten met een palpebele tumorrest in de hals 6 weken na afloop van de bestraling een grotere kans op recidieven hebben (hoofdstuk II).

Dergelijke regressiemetingen maken het mogelijk om in een veel vroeger stadium (3-4 weken na het begin van de behandeling) te bepalen of de geplande bestraling voltooid kan worden, of dat de behandelingsopzet gewijzigd dient te worden. Wijziging dient overwogen te worden bij die patiënten bij wie een langzame regressie van de tumor gemeten is.

Gezien de relatie tussen het recidiveren van de primaire tumor en het recidiveren van de halskliermetastase (II.2) dient een aanvullende behandeling zowel gericht te zijn op de halskliermetastasen als op de primaire tumor.

In *hoofdstuk IV* worden de resultaten beschreven na een combinatiebehandeling van radiotherapie en chirurgie bij 140 patiënten. Deze werden vergeleken met de resultaten na uitsluitend chirurgische behandeling bij 253 patiënten. Hierbij bleek dat postoperatieve radiotherapie in staat was het aantal recidieven in de hals te verminderen. Dit is vooral duidelijk bij patiënten met een stadium N_1 - N_2 , bij wie bij histologisch onderzoek kapselruptuur van de lymfkliermetastasen was vastgesteld (N-stadium volgens UICC, 1978).

Bij patiënten met een grotere hoeveelheid tumor in de hals zoals preoperatief vastgestelde fixatie van de kliermetastasen, en bij de aanwezigheid van kapselruptuur, bleken de resultaten in beide behandelingsgroepen niet duidelijk te verschillen. In de gecombineerd behandelde groep met een stadium N_3 was het merendeel van de patiënten macroscopisch of microscopisch irradicaal geopereerd. Bij deze laatste patiëntengroep is vermoedelijk de achtergebleven hoeveelheid tumor in de hals zo groot geweest, dat de gegeven te lage bestralingsdosis ontoereikend was om vergroting van het lokale genezingspercentage aantoonbaar te maken. De behandelingsresultaten na pre- en postoperatieve radiotherapie kwamen met elkaar overeen. Mede dank zij het verkrijgen van goede informaties over prognostische factoren verkregen door histologisch onderzoek van het operatiepreparaat, gaat momenteel de voorkeur uit naar de postoperatieve radiotherapie.

In de door ons bestudeerde patiëntengroep bleek een significante relatie te bestaan tussen de gegevens van het histologisch onderzoek van het halsklierpreparaat en het recidief van de primaire tumor. Hieruit kan men afleiden dat er bij patiënten bij wie kapselruptuur is vastgesteld ook de noodzaak bestaat tot postoperatieve radiotherapie van het gebied van de primaire tumor, indien de primaire tumor en de halskliermetastase gelijktijdig behandeld worden. Adequate electieve radiotherapie van de contralaterale zijde van de hals werd in de behandelingsperiode 1973-1975 toegepast bij 23 patiënten. Bij geen van deze patiënten werd tijdens de vervolgperiode uitgroei van lymfkliermetastasen

in het bestraalde gebied waargenomen. Vanzelfsprekend zullen bij een groter patiëntenaantal incidenteel lymfkliermetastasen uitgroeien in het bestraalde gebied, vooral als er sprake is van een recidief van de primaire tumor.

In *hoofdstuk V* worden de behandelingsresultaten vergeleken bij patiënten die 'optimaal' behandeld waren met behulp van radiotherapie, chirurgie of een combinatie van beide. Bij bestudering van de resultaten bleek dat een uitsluitend chirurgische behandeling weliswaar het gunstigste resultaat opleverde, echter ook dat de iets mindere resultaten in de radiotherapeutisch behandelde groep een gevolg zijn van ongunstige selectiefactoren in de patiëntengroepen die radiotherapie toegediend kregen. Na correctie voor deze selectiefactoren bleken er geen significante verschillen in de resultaten van de verschillende behandelingsmodaliteiten meer te bestaan.

Gezien de minder goede resultaten van radiotherapie bij patiënten met mondholletumoren (II.2) en de goede resultaten met chirurgie (Annyas, 1978) lijkt het gerechtvaardigd om te concluderen dat bij patiënten met mondholletumoren aan een chirurgische behandeling van de lymfkliermetastasen de voorkeur gegeven moet worden. Voor de farynx- en larynxtumoren blijken de behandelingsresultaten van uitsluitend radiotherapie, vergeleken met chirurgie al of niet gecombineerd met radiotherapie, in de bestudeerde patiëntengroepen niet duidelijk te verschillen.

Die patiënten die een hoge kans hebben op een recidief in de hals na of wel radiotherapie of wel chirurgie (*hoofdstuk II t/m V*) komen in aanmerking voor een gecombineerde behandeling om een zo hoog mogelijke genezingskans te behalen.

Op grond van ons onderzoek en literatuurgegevens kunnen de volgende richtlijnen worden voorgesteld.

Richtlijnen voor de primaire behandeling van halskliermetastasen afkomstig van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied

1. Indicaties voor radiotherapie:
halskliermetastasen, afkomstig van tumoren in de nasofarynx, orofarynx (of hypofarynx)
2. Indicaties voor chirurgie:
halskliermetastasen, afkomstig van tumoren, gelokaliseerd in de mondholte, larynx, huid en lip, hoog of goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen van tonsil en tongbasis
3. Indicaties voor een combinatiebehandeling met radiotherapie en chirurgie:
 - A. chirurgie na radiotherapie:
 1. een palpabele tumorrest in de hals 6 weken na afloop van de bestraling
 2. bij meting gevonden langzame regressie van de halskliermetastasen tijdens de radiotherapie
 3. gefixeerde halskliermetastasen (indien mogelijk na tumorregressie)

- B. radiotherapie na chirurgie:
1. macroscopisch of microscopisch irradicale operatie
 2. aanwezigheid van kapselruptuur
 3. aanwezigheid van tumorembolieën in de afferente lymfbanen
 4. 3 of meer histologisch bewezen lymfkliermetastasen
 5. lymfkliermetastasen groter dan 3 cm
4. Indicaties voor electieve bestraling van halsklierstations:
1. bij patiënten met een halskliermetastase dient behalve gerichte bestraling tot een hoge dosis, daarnaast ook een electieve bestraling van de klinisch niet aangedane lymfklierstations plaats te vinden
 2. patiënten die na curatieve behandeling van de primaire tumor een kans hebben van 15% of meer op het uitgroeien van kliermetastasen in de vervolgperiode
5. Bestralingstechniek:
1. radiotherapie alleen:
er dient gestreefd te worden naar een dosis equivalent aan 70 Gray in 7 weken ter plaatse van de palpabele halskliermetastasen; het overige deel van de hals dient electief bestraald te worden tot 50 Gray in 5 weken (na 40 Gray eventueel het myelum afschermen en gebruik maken van elektronen).
 2. preoperatieve radiotherapie + een radicale halsklieruitruiming bij patiënten met gefixeerde halskliermetastasen:
bestraling van de gehele aangedane zijde tot 30 à 40 Gray in 3 à 4 weken
 3. postoperatieve radiotherapie:
Bestraling van de hals aan de geopereerde zijde tot een dosis van 50 Gray in 5 weken. Daarna wordt een extra dosis van 15 Gray gegeven op de plaats van de irradicaliteit of de kapselruptuur. In die gevallen waarin de primaire tumor tegelijk met de halskliermetastasen chirurgisch werd verwijderd, dient het gehele operatieterrein bestraald te worden; hierbij is dus het gebied van de primaire tumor inbegrepen.