

Introductie

Het plaveiselcelcarcinoom van de bovenkaak (de Engelse afkorting is MSCC) is een zeldzaam type mondholttekanker ^[1]. Omdat MSCC zo zeldzaam is, worden patiënten met MSCC in onderzoek vaak gecombineerd met patiënten die mondholttekanker hebben op andere plekken in de mond, zoals de tong, of de mondbodem ^[2-4]. Omdat er weinig patiënten zijn met MSCC is dit ook begrijpelijk. Hierdoor kan echter bias ontstaan, waardoor de resultaten van onderzoek over MSCC verkeerd geïnterpreteerd kunnen worden. In deze dissertatie werden meerdere aspecten van het behandeltraject van patiënten met MSCC onderzocht, met als doel om hiermee de zorg voor deze patiënten te verbeteren.

Belangrijkste bevindingen en implicaties

Botinvasie vaststellen

MSCC groeit vaak in naastliggend bot, in de sinonasale holtes van het aangezicht, of zelfs daar doorheen ^[5]. Chirurgische resectie van MSCC is de eerste keuze van een in opzet curatieve behandeling. Het doel van deze behandeling is om de tumor volledig te verwijderen ^[6, 7]. Als de tumor in naastliggend bot gegroeid is, zal ook een deel van het bot verwijderd moeten worden. Het is daarom belangrijk vast te stellen of er sprake is van ingroei in het bot ^[8-11].

In hoofdstuk 1 van deze dissertatie werd onderzocht of met spiraal-CT en MRI kan worden vastgesteld of botinvasie van de bovenkaak aanwezig was. In eerdere onderzoeken was het herkennen van botinvasie met spiraal-CT en MRI onderzocht in heterogene patiëntengroepen ^[9, 11], of onderzocht op patiënten met kanker van de onderkaak ^[8, 10]. In hoofdstuk 1 werd aangetoond dat zowel met spiraal-CT, als met MRI, botinvasie van de bovenkaak herkend kon worden. Daarom zal de keuze voor de beeldvorming afhankelijk zijn van situationele factoren. Zo is spiraal-CT meer geschikt voor minder coöperatieve patiënten of voor patiënten met claustrofobie, omdat scans gemakkelijker en sneller gemaakt kunnen worden. Tevens is spiraal-CT goedkoper dan MRI. Het voordeel van MRI is dat het een lagere stralingsbelasting heeft en dat er minder vaak beeldartefacten ten gevolge van dentale restauraties ontstaan, die de interpretatie bemoeilijken ^[12-14]. Daarnaast geeft MRI meer informatie over uitbreiding van de tumor in de weke delen.

Een interessante ontwikkeling in CT-beeldvorming is de Cone Beam CT (CBCT). Het voordeel van CBCT-beeldvorming is dat het vervaardigen van een scan minder tijd kost dan het vervaardigen van een spiraal-CT. Ook heeft CBCT een lagere stralingsbelasting, een hogere resolutie en is bovendien beschikbaar in de meeste kaakchirurgische poliklinieken. Bovendien kan de scan zittend worden gemaakt met het hoofd van de patiënt in een natuurlijke rustpositie ^[15]. In hoofdstuk 2 van deze dissertatie werd onderzocht of botinvasie van de bovenkaak gedetecteerd kon worden met CBCT ^[16, 17].

De resultaten van hoofdstuk 2 laten zien dat met een CBCT zeer nauwkeurig botinvasie vastgesteld kan worden. De resultaten waren echter observant-afhankelijk. Er zijn twee

oorzaken waarom resultaten observant-afhankelijk kunnen zijn. De eerste reden is training en ervaring. Hoe meer training en ervaring een observant heeft, hoe beter de interpretatie zal zijn ^[18-20]. De tweede reden is dat er voor CBCT momenteel nog geen gestandaardiseerde wijze van beoordelen bestaat. Uit onderzoek blijkt dat gestandaardiseerde scoreformulieren helpen met correcte interpretatie van medische beeldvorming. Specifieke criteria dragen bij aan de nauwkeurigheid van de interpretatie en verslaglegging ^[21-23]. Momenteel zijn er geen wetenschappelijke richtlijnen voor de interpretatie van CBCT-scans. Een suggestie voor een standaard CBCT-verslag is wel gepubliceerd ^[24], maar nooit gevalideerd. Dit format is gemakkelijk te combineren met de minimaal vereiste beschrijving van de tumor voor CT- en MRI-verslagen ^[23] en is derhalve een interessant onderwerp voor toekomstig onderzoek.

Risicofactoren en behandeluitkomsten

Hoofdstuk 3 beschrijft een systematische review en meta-analyse over MSCC. De meeste artikelen hadden vergelijkbare cijfers van lokale tumor recidieven. Uit de meta-analyse bleek dat de samengenomen vijfjaarsoverleving 53.7% was. Sommige studies hadden echter duidelijk lagere overlevingscijfers. Dit kan worden verklaard door een groot percentage aan patiënten die ofwel niet chirurgisch behandeld zijn aan hun tumor ^[25-27], ofwel omdat zij een tumor hadden in een vergevorderd stadium ^[26-29].

Tevens toonden meerdere studies een associatie van lymfekliermetastasen in de hals met lagere overlevingscijfers. Bij afwezigheid van lymfekliermetastasen in de hals (cN0) tijdens de preoperatieve stadiëring werd electieve halsklierdissectie geassocieerd met een betere kans op overleving ^[30, 31].

Bovendien bleek uit een subgroep analyse dat patiënten die behandeld werden met chirurgische resectie en (neo)adjuvante therapie vanwege ongunstige tumor eigenschappen, een statistisch vergelijkbare overlevingskans hebben als patiënten die alleen chirurgisch behandeld zijn. Er lijkt voorts nog geen verschil te zijn in effectiviteit tussen verschillende varianten van (neo)adjuvante therapie ^[32-34].

Thans is er door meerdere studies een MSCC-specifieke risicofactor geïdentificeerd die een negatieve invloed lijkt te hebben op de overleving: posterieure tumor uitbreiding, gedefinieerd als groei in het palatum molle, fossa infratemporale, muscoli pterygoidei en de processus pterygoideus ^[26, 33, 34].

Lokaal recidief en salvage-chirurgie

De meeste recidieven na maxillectomie bleken lokaal voor te komen, dat wil zeggen in het gebied van de primaire resectie. Complete verwijdering van een MSCC-tumor wordt bemoeilijkt door de complexe anatomie, beperkte visualisatie en beperkte toegankelijkheid. In hoofdstuk 4 werden lokale recidieven en salvage-chirurgie besproken. In onze studie was vaso-invasie bij MSCC significant geassocieerd met een verhoogde kans op lokaal recidief. Chirurgie wordt beschouwd als beste behandeloptie voor een recidief ^[35]. Chirurgie van recidief tumor gaat echter vaak ten koste van de kwaliteit van leven, doordat de chirurgische

resectie meestal groot is. ‘Salvage’ chirurgie bij een recidief tumor verlengt algehele overleving alleen bij kleine tumoren; het resultaat bij grote recidieftumoren is dubieus. Uitgebreide salvage chirurgie zou daarom met enige terughoudendheid geadviseerd moeten worden. Verlies van kwaliteit van leven in de laatste fase van het leven is een belangrijke factor bij de overweging om al dan niet salvage chirurgie te verrichten.

De ontwikkeling en interne validatie van een predictiemodel dat overleving kan voorspellen

Klinische parameters en de TNM-classificatie zijn eerder gebruikt voor de ontwikkeling van predictiemodellen die overleving voorspellen van patiënten met hoofdhalshaker [36-39]. Er zijn echter geen predictiemodellen ontwikkeld voor de overlevingskansen van patiënten met MSCC. Noch zijn er studies die histopathologische factoren incorporeren in hun modellen [36-41]. Daarom zijn in hoofdstuk 5 statistisch significante predictiemodellen gecomputeerd, zodat de 2- en 5-jarige overlevingskansen van patiënten met MSCC voorspeld kunnen worden met klinische en histopathologische variabelen. De modellen zijn gecorrigeerd voor medische voorgeschiedenis en comorbiditeit middels de inclusie van de Charlson’s comorbidity index in het model [42]. De ontwikkelde predictiemodellen scoren gemiddeld tot goede testresultaten op nauwkeurigheid en zijn gecalibreerd met de ‘heuristic shrinkage factor’ [43-48]. Deze predictiemodellen zijn ontwikkeld op basis van data van louter patiënten met MSCC. Het risico op foutieve resultaten op basis van selectiebias is dan ook op zeer laag ingeschat. De predictiemodellen zijn te gebruiken via de website: mscc.oncologyheadneck.com.



Figure 1: QR-code waarmee de predictiemodellen gemakkelijk bezocht kunnen worden op mscc.oncologyheadneck.com.

Midfaciaal defect management – Nederlandse enquête

De chirurgische resectie bepaalt de grootte van het defect in het middengezicht. Wanneer het defect in het middengezicht niet goed behandeld wordt zal het verlies van orofaciale functie en cosmetiek leiden tot ernstig verlies in kwaliteit van leven ^[49, 50]. Management van het defect in het middengezicht kan met zowel een obturator-prothese als chirurgische reconstructie middels gesteelde lappen of vrij-gevasculariseerde lappen.

Er zijn momenteel geen richtlijnen waarin ‘evidence-based’ behandeladviezen worden gegeven over de behandeling van defecten in het middengezicht. Daarvoor werd een enquête gemaakt, waaraan 20 Nederlandse medisch specialisten (KNO-artsen en MKA-chirurgen) hebben meegedaan. In deze enquête werden onder andere vragen gesteld over de volgende onderwerpen: type protheses, timing van chirurgische reconstructies en type chirurgische reconstructie per klasse defect in het middengezicht.

De surveyanten hadden geen voorkeur voor conventionele protheses of implantaat-gedragen protheses of frame-gedragen protheses. Implantaat-gedragen protheses hebben significant betere verankering en retentie van de prothese ^[51-54]. Het is voorsnog onduidelijk of een implantaat-gedragen prothese daadwerkelijk de kwaliteit van leven voor patiënten verbetert ten opzichte van patiënten met een chirurgische reconstructie ^[55, 56]. Chirurgische reconstructie lijkt daarentegen het herstel van de verstaanbaarheid en het kauwvermogen te bespoedigen ten opzichte van obturator-protheses ^[57, 58].

Het merendeel van de surveyanten hadden de voorkeur voor primaire reconstructie ten opzichte van een secundaire reconstructie. Uit onderzoek blijkt dat secundaire reconstructies een hoger risico hebben op complicaties en verlies van reconstructieve lappen ^[59, 60, 61].

De surveyanten gebruikten veel verschillende reconstructieve methodes voor patiënten met MSCC. Voor patiënten met een Brown I defect werden met name gesteelde lappen toegepast. Voor patiënten met Brown II – VI werden met name vrij-gevasculariseerde samengestelde fibula-lappen gebruikt.

Met het oog op de toekomst

Herkennen van botinvasie

Voor de detectie van botinvasie van de onderkaak zijn diverse combinaties van beeldvormend onderzoek onderzocht en zijn algoritmes ontwikkeld. ^[6]. Een dergelijk onderzoek voor invasie van de bovenkaak is nooit uitgevoerd. Een studie die verschillende diagnostische algoritmes met elkaar vergelijkt is een interessant aanknopingspunt voor verder onderzoek om de detectie van botinvasie van de bovenkaak te verbeteren.

In deze dissertatie is ook vastgesteld dat CBCT zeer nauwkeurig is, echter bleek er verschil in nauwkeurigheid te zijn tussen de verschillende beoordelaars. Daarom is een vergelijkende studie naar het effect van gestandaardiseerde scoring en verslagslegging op de nauwkeurigheid van de beoordeling van CBCT een interessant onderwerp voor verder

onderzoek. Hiervoor zouden het concept CBCT-verslag van Miles et al. ^[24] en de basale vereisten voor verslaglegging van orale tumoren ^[23] als basis kunnen dienen.

Prognose berekenen in de toekomst

Hoewel de ontwikkeling van de predictiemodellen in deze dissertatie succesvol zijn verlopen, is het noodzakelijk dat de predictiemodellen worden getoetst aan de hand van een externe dataset. Dit zal echter een uitdaging zijn, gezien de lage incidentie van MSCC.

Daarentegen kan de gebruikte methode van modelontwikkeling ook toegepast worden bij andere patiëntgroepen met mondholtetekanker. Zowel de patiënt als de arts zouden gebaat zijn bij het bestaan van dergelijke specifieke modellen; ieder model toegespitst op een subtype van mondholtetekanker.

Dergelijke predictiemodellen zouden kunnen dienen als handige hulpmiddelen bij de behandeling van mondholtetekanker, mits er bij de ontwikkeling voldoende aandacht is voor eigenschappen als gebruikersgemak, nauwkeurigheid en kalibratie.

Algemene limitaties

Onderzoek naar MSCC is uitdagend, omdat de incidentie van MSCC erg laag is ^[1]. In algemene zin heeft dit twee consequenties: de meeste studies hebben een kleine groepsgrootte en de meeste studies zijn retrospectief van aard.

De grootste groep uit deze dissertatie bestaat uit 95 geanalyseerde patiënten (hoofdstuk 4, 5). Hoewel een aantal van 95 patiënten met tumor van de bovenkaak relatief veel is vergeleken met andere onderzoeken, is 95 voor statistische analyse een klein aantal. Tumoren van de bovenkaak komen niet veel voor, hetgeen ook blijkt uit het feit dat deze 95 patiënten verzameld zijn van operatielijsten van de afgelopen 15 jaar (2000-2015). Anders gezegd, gemiddeld worden 6,3 patiënten met MSCC per jaar behandeld in het UMC Utrecht. Het meeste onderzoek was ook nog eens retrospectief onderzoek, hetgeen onderhevig is aan informatiebias met lagere bewijslast. Voor onderzoek met hogere bewijslast is een prospectieve opzet nodig met meer patiënten, waarvoor samenwerking met andere hoofd-hals centra vereist is. In Nederland is de zorg voor hoofdhalsskankerpatiënten gecentraliseerd binnen de 8 hoofdcentra en 6 zogenaamde 'preferred partner' centra van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT), waarbinnen veel multicenter-onderzoek plaatsvindt. Bepaalde centra zouden kunnen worden aangewezen als expertisecentra met toegewijde behandelteams voor patiënten met maxilla-tumoren. Het is immers vastgesteld dat de zorgkwaliteit in gespecialiseerde centra verbetert en leidt tot hogere overlevingscijfers [62-64]. Zo kan niet alleen de zorgkwaliteit verbeterd worden, maar vergemakkelijkt dit ook het verrichten van prospectief multicenter-onderzoek ^[65, 66].

Algemene conclusies

Verscheidene aspecten van klinische zorg voor patiënten met MSCC zijn aan bod gekomen in deze dissertatie. Het doel van deze dissertatie was verbetering van de zorg voor patiënten met MSCC:

- Zowel CT als CBCT bleken zeer nauwkeurige beeldvormende technieken te zijn om botinvasie van de maxilla mee vast te stellen. MRI blijft echter een geschikt alternatief indien contra-indicaties voor CT aanwezig zijn of reeds een MRI vervaardigd is voor andere indicaties.
- De beste behandeling voor MSCC is momenteel chirurgische resectie van primaire tumor gecombineerd met halsklierdissectie en adjuvant (chemo)radiatie.
- ‘Salvage’ chirurgie bij een recidief tumor verlengt algehele overleving alleen bij kleine tumoren; het resultaat bij grote recidieftumoren is dubieus.
- Predictiemodellen waarmee de 2- en 5-jaars overlevingskans voorspeld kunnen worden zijn met succes ontwikkeld en intern gevalideerd.
- Er worden veel verschillende manieren van midfaciale reconstructie gebruikt, maar gesteelde lappen voor Brown I en vrije samengestelde fibulalappen voor Brown II-VI worden het meest toegepast.