



Advanced Larynx Cancer. Trends and Treatment Outcomes  
*A.J. Timmermans*

# SAMENVATTING

In de laatste 20-30 jaar is er veel veranderd wat betreft de behandeling van patiënten met een voortgeschreden (T3 en T4) larynx carcinoom strottenhoofdanker). Tot circa 30 jaar geleden werden patiënten met een voortgeschreden larynx carcinoom vrijwel uitsluitend behandeld met een totale laryngectomie, waarbij het gehele strottenhoofd verwijderd wordt. Meer recent echter, worden patiënten steeds vaker orgaan sparend behandeld met bijvoorbeeld radiotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie. In dit proefschrift beschrijven we zowel de behandelresultaten in het Antoni van Leeuwenhoek als de landelijke behandelresultaten van het voortgeschreden larynxcarcinoom na orgaan offerende (totale laryngectomie) en orgaan sparende ((chemo)radiotherapie) behandeling . Daarna gaan we in op een aantal aspecten die (kunnen) spelen na een totale laryngectomie, zoals het ontwikkelen van een faryngocutane fistel (verbinding tussen keelholte en huid) en de spraakrevalidatie na een totale laryngectomie.

In **hoofdstuk 1** geven we een introductie tot de epidemiologie, stadiering en oncologische resultaten van (gevorderd) larynx carcinoom. Daarnaast wordt kort ingegaan op spraak revalidatie na een totale laryngectomie waarin we focussen op mogelijke relaties tussen stemkwaliteit en chirurgische karakteristieken en op biofilm groei op de klep van een stemprothese. Groei van een biofilm op de klep is een belangrijke reden van lekkage door een stemprothese.

**Deel I** gaat in op de behandel- en overlevingstrends voor het voortgeschreden larynx carcinoom.

Doel van **hoofdstuk 2** was het in kaart brengen van de oncologische resultaten van patiënten met een voortgeschreden (T3-T4) larynx carcinoom in het Antoni van Leeuwenhoek (1999-2008). De algehele overleving, locoregionale controle en het laryngectomie-vrije interval (LVI) na behandeling met radiotherapie, chemoradiatie of totale laryngectomie voor een T3 of T4 larynx carcinoom werden bepaald. Van de 182 patiënten, die in die periode behandeld zijn, ondergingen 102 radiotherapie (82.4% T3), 20 chemoradiotherapie (60.0% T3), en 60 patiënten een totale laryngectomie meestal met postoperatief radiotherapie (91.7% T4). De 5-jaars algehele overleving per tumor classificatie was 52% voor patiënten met een T3 larynx carcinoom en 48% voor patiënten met een T4 larynx carcinoom, en uitgesplitst per behandelmodaliteit 50% na radiotherapie, 43% na chemoradiotherapie en 52% na totale laryngectomie met/zonder radiotherapie. De 5-jaars LVI was 72% na RT en 83% na chemoradiotherapie. De overleving bleek dus niet verschillend, niet per T-classificatie (T3 versus T4), en niet per behandelmodaliteit (totale laryngectomie versus (chemo)radiotherapie). Dat er geen verschil werd gezien in overleving (maar ook niet in locoregionale controle) per T-classificatie was een onverwachte bevinding, omdat de T-classificatie over het algemeen een prognostische waarde heeft. De vraag rees daarom of het tumor volume een rol heeft in ons patiënten cohort. Die vraag onderzochten we vervolgens in **hoofdstuk 3**. Voor 166

van de 182 patiënten was beeldvorming beschikbaar van voldoende kwaliteit voor radiologische beoordeling van het tumor volume. Dit patiënten cohort was niet significant anders dan het totale cohort van 182 patiënten, ondanks dat 9% van de tumor volumina niet berekend kon worden. Tumor volume bleek echter ook niet significant geassocieerd te zijn met lokale controle, locoregionale controle en algehele overleving in de chirurgisch behandelde groep. In de groep behandeld met radiotherapie was er ook geen statistisch significante associatie, maar er werd wel een trend gezien tussen lokale controle en tumor volume. Alleen in de groep patiënten behandeld met chemoradiotherapie werd een significante invloed van tumor volume op lokale controle gevonden, wat betekende dat in deze kleine subgroep de grotere tumoren het slechter deden. De reden waarom wij geen invloed van tumor volume op oncologische uitkomst vonden – behalve voor de associatie met lokale controle in de chemoradiotherapie-groep – is onduidelijk. Misschien is het echter toch niet zo verrassend gezien onze initiële bevinding, waar wij ook geen verschil in prognose vonden tussen de (kleinere) T3 tumoren en de (grotere) T4 tumoren. Waarschijnlijk heeft selectie bias een belangrijke rol gespeeld in het uitblijven van een volume-effect: de patiënten met een groter volume werden behandeld met een totale laryngectomie (mediaan volume T4 15.8 cc; mediaan volume totale laryngectomie 19.7 cc), waardoor de kleinere tumoren orgaan sparend behandeld werden (mediaan volume T3 8.1 cc; mediaan volume radiotherapie 7.4 cc; mediaan volume chemoradiatie 13.5 cc). Daardoor hadden we geen volledig ‘arsenaal’ aan tumor volumes en heeft dat mogelijk een significant volume effect in de radiotherapie groep versluierd (alhoewel we wel een trend vonden). Een andere reden zou het kleine aantal patiënten kunnen zijn. In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van een landelijke studie gepresenteerd. Het doel van deze studie was om de trends te bepalen voor primaire behandeling van gevorderd larynx carcinoom, algehele overleving en laryngectomie-vrije interval in de laatste 20 jaar in Nederland. Alle Nederlandse patiënten die werden gediagnosticeerd met een plaveiselcelcarcinoom van het strottenhoofd tussen 1991 en 2010 werden geïnccludeerd. Twee unieke Nederlandse databases vormden de basis voor deze studie: de database van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) en van PALGA ("Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief"). We vonden dat in deze 2 decennia voor zowel T3 als T4 larynx carcinoom de toepassing van totale laryngectomie als proportie van alle met T3 of T4 gediagnosticeerde patiënten daalde, terwijl de toepassing van radiotherapie toenam. De afname in het aantal totale laryngectomieën was niet geheel onverwacht, aangezien in 1999 een consensus document verscheen van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren waarin de behandelrichtlijnen werd veranderd, met name voor T3 larynx carcinoom. Voor het T3 larynx carcinoom werd toen geacceleerde radiotherapie de behandeling van eerste keus. De algehele overleving van patiënten met T3 of T4 larynx carcinoom in dit grote cohort van 3794 patiënten verschilde significant (44% en 39% respectievelijk na 5 jaar). Wanneer we per behandelmodaliteit

keken, was de algehele overleving voor patiënten met een T3 larynx carcinoom hetzelfde na een totale laryngectomie, radiotherapie of chemoradiotherapie. Voor T4 tumoren was de algehele overleving na een totale laryngectomie met postoperatief radiotherapie significant beter dan na radiotherapie of chemoradiotherapie (hazard ratio (HR) voor overlijden; totale laryngectomie: HR 1.00 (referentie), radiotherapie: HR 1.50 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.33-1.71;  $p < 0.0001$ ) en chemoradiotherapie: HR 1.27 (95% BI 1.01-1.59;  $p = 0.04$ )). De overlevingscijfers uit deze landelijke studie kunnen de arts helpen om de patiënt beter voor te lichten over de voor- en nadelen van de drie behandelopties (totale laryngectomie, (chemo)radiotherapie), zodat de patiënt een meer weloverwogen besluit kan nemen.

In **deel II** bespreken we de uitkomsten na een totale laryngectomie in het voor het voortgeschreden larynx carcinoom veranderde 'behandellandschap'. **Hoofdstuk 5, 6 en 7** beschrijven een cohort patiënten die behandeld zijn met een totale laryngectomie in de periode van 2000-2012 in het Antoni van Leeuwenhoek. In dit cohort ging onze aandacht uit naar de patiënten die een totale laryngectomie ondergingen vanwege een disfunctioneel strottenhoofd na een eerdere orgaan sparende behandeling. Daarna onderzochten we welke factoren voorspellend zijn voor het ontwikkelen van een faryngocutane fistel (FCF) en evalueerden we of de timing van het starten van orale intake na een totale laryngectomie het ontwikkelen van een FCF beïnvloed. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een retrospectieve analyse van de relevante klinische en functionele karakteristieken van 25 patiënten die een totale laryngectomie ondergingen in verband met een disfunctioneel strottenhoofd. Voor deze 25 patiënten, die 11% van het totale 10-jaars cohort betreffen, werd de indicatie tot operatieve behandeling relatief laat gesteld. De meeste patiënten hadden daarvoor al verschillende ernstige complicaties, zoals een aspiratie pneumonie. Dertien en 20 patiënten waren afhankelijk van respectievelijk een permanente tracheotomie en permanente sondevoeding. Ook ernstig gewichtsverlies en de daarmee slechtere conditie (de helft van de patiënten had een BMI van  $< 18$ ) wijst erop dat de keuze voor chirurgie relatief laat gesteld werd. In retrospect is dat niet verrassend aangezien alle patiënten in complete remissie waren en waarschijnlijk zowel patiënt als arts er naar toe moest 'groeien' dat een totale laryngectomie onvermijdelijk was geworden om enige kwaliteit van leven te behouden. Helaas vonden we een relatief hoge incidentie complicaties (56%) en mortaliteit (8%), wat overigens in overeenstemming bleek te zijn met de literatuur. Wel hadden de meeste overlevende patiënten een redelijke postoperatieve kwaliteit van leven en hadden zij geen aspiratie problemen meer. Daarna bestudeerden we in **hoofdstuk 6** het gehele cohort van patiënten die een totale laryngectomie ondergingen tussen 2000 en 2010. We onderzochten welke factoren voorspellend waren voor het ontwikkelen van een faryngocutane fistel (FCF). Een FCF is een veel voorkomende complicatie na een totale laryngectomie. In 217 opeenvolgende patiënten vonden wij een incidentie van FCF van 26.3%.

De FCF-incidentie was lager na een primaire totale laryngectomie (17.1%) dan na een totale laryngectomie voor een recidief carcinoom na voorgaande (chemo)radiotherapie, na eerdere behandeling voor een andere hoofd-hals maligniteit, of na totale laryngectomie voor een disfunctionele larynx na (chemo)radiotherapie (incidenties waren respectievelijk 25.5%, 37.5% en 44.0%). Voorspellende factoren voor het ontwikkelen van een FCF waren hypofarynx carcinoom, een albumine van 40 g/L of minder, eerdere behandeling met chemoradiotherapie, een meer uitgebreide farynx resectie en farynx reconstructie. In tegenstelling tot chemoradiotherapie, zorgde eerdere behandeling met radiotherapie niet voor een toename in incidentie FCF in deze studie. Het effect van de timing van starten met postoperatieve orale intake op het ontwikkelen van een FCF werd onderzocht in **hoofdstuk 7**. Sommige studies suggereren dat vroeg starten met orale intake mogelijk een predisponerende factor is voor het ontwikkelen van een FCF. Daarom wordt het starten van orale intake meestal tot de 10<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> postoperatieve dag uitgesteld met als achterliggende gedachte dat dit de FCF-incidentie beperkt. Echter, vroeg starten met orale intake kan ook voordelig zijn vanuit een psychisch perspectief: het kan de patiënt het gevoel geven dat hij/zij het 'normale leven' eerder kan oppakken. Daarnaast kan het kosten reduceren, mits het niet tot een hogere incidentie FCF leidt. Het effect van timing van orale intake op de incidentie FCF is retrospectief onderzocht in 247 opeenvolgende patiënten die binnen een periode van 12 jaar werden gelaryngectomeerd in het Antoni van Leeuwenhoek. Gedurende de eerste 6 jaar was er sprake van het 'late' orale intake protocol (start op 10<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> postoperatieve dag), in de daarop volgende periode was het 'vroeg' orale intake protocol (start op 2<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> postoperatieve dag) van kracht, waarbij de FCF-resultaten continue gemonitord werden. We vonden dat de incidentie van FCF niet significant verschilde tussen de twee groepen. Deze studie suggereert daarmee dat vroeg starten met orale intake na een totale laryngectomie veilig is en niet zorgt voor een stijging in het aantal FCF.

In **deel III** bespreken we postlaryngectomie revalidatie aspecten. Tracheoesofageale spraakrevalidatie met een stemprothese is in Nederland de gouden standard geworden. In **hoofdstuk 8** wordt een overzicht gegeven over spraakrevalidatie na een totale laryngectomie. In **hoofdstuk 9** beschrijven we in een retrospectieve studie de postlaryngectomie stem- en spraakkwaliteit en bespreken we mogelijke correlaties tussen stem- en spraakkwaliteit en chirurgisch en medische karakteristieken in een cohort van 76 gelaryngectomeerde patiënten. We vonden dat de variatie in stemuitkomsten na een totale laryngectomie gerelateerd zijn aan variabelen zoals radiotherapie, neurectomie, halsklierdissectie en reconstructies. In dit patiënten cohort leek het geslacht invloed te hebben op de f0 in lopende spraak (in tegenstelling tot de heersende opvattingen blijken vrouwen toch een hogere minimale f0 te hebben dan mannen). Alles bij elkaar genomen, suggereren onze resultaten dat een nauwere farynx en/of een hoger gelegen neoglottis geassocieerd zijn met een gunstigere stem kwaliteit. Patiënten met een reconstructie van het faryngeale lumen

(zoals door een PM spier-huidlap of een (gebuisde) maag transpositie) hebben de minst goede stem. In een standaard totale laryngectomie, lijkt een neurectomie mogelijk gunstiger. Tot slot, presenteren we in **hoofdstuk 10** een studie over groei van biofilm op de (klep van de) stemprothese. Biofilm-groei is een belangrijke oorzaak van falen van deze semipermanente implantaten. We bestudeerden de Provox ActiValve, waarin we focusten op de samenstelling en ingroei van de biofilm op de 2 verschillende materialen die deze prothese bevat, namelijk silicone en fluoroplastisch. De technieken die gebruikt worden om verschillende bacteriën en schimmels in een biofilm te identificeren zijn *Illumina paired-end RNA sequencing* (IPES), *fluorescence in situ hybridization* (FISH) en *confocal laser scanning microscopy* (CLSM). Drieëndertig disfunctionele Provox ActiValves van patiënten werden verzameld. Met IPES vonden we dat de samenstelling van de biofilm op beide materialen van de Provox ActiValve niet significant verschillend was dan dat op een enkel siliconen stemprothese, maar er was wel minder diversiteit in de biofilm op het fluoroplastisch materiaal. Met FISH en CLSM vonden we dat in geen van de stemprothesen ingroei was van *Candida* in het fluoroplastisch materiaal. Daarmee concludeerden wij dat het fluoroplastisch materiaal bestand is tegen destructie door de biofilm/*Candida*. Dit heeft mogelijk consequenties voor toekomstige ontwikkelingen van stemprothesen.

In **hoofdstuk 11** worden de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd en wordt een voorstel voor verder onderzoek geformuleerd.