

1N14-mt-7516

NL 820 Φ 120



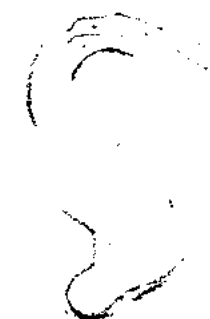
MALIGNE EPITHELIALE TUMOREN

VAN DE

GLANDULA PAROTIS

3/11-12

3 x 3.5 cm
22.5 mm
1.5 mm
1.5 mm



Maligne
epitheliale
tumoren

O.A.M. LANGEZAAL

MALIGN EPI THELIALE TUMOREN
VAN DE
GLANDULA PAROTIS

Errata:

blz. 2, 5e alinea: Rafla (1972) moet zijn: Rafla (1973)
blz. 4, 3e alinea: pag. 00 moet zijn: pag. 53
blz. 6, 4e alinea: de perifere tumor moet zijn: de periferie van de tumor
blz. 37, 3e regel: In 1975 moet zijn: In 1973
blz. 73, laatste regel: kolom II.31 moet zijn: kolom II.28

NICOLAI STENONIS
OBSERVATIONES
ANATOMICÆ,

QUIBUS

Varia Oris, Oculorum, & Narium
Vasa describuntur, novique salivæ, lacry-
marum & muci fontes deteguntur,

ET

Novum Nobilissimi

B I L S I I

De lymphæ motu & usu
commentum

Examinatur & rejicitur.



LUGDUNI BATAVORUM,

Apud JACOBUM CHOUËT.

c1o 1o c LXII.

MALIGNE EPITHELIALE TUMOREN VAN DE GLANDULA PAROTIS

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. D.W. BRESTERS, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA
DER UNIVERSITEIT (TIJDELIJK IN DE LUTHERSE KERK,
INGANG SINGEL 411, HOEK SPUI)
OP DONDERDAG 29 APRIL 1982 OM 17.00 UUR

DOOR

OSCAR ADRIANUS MARIA LANGEZAAL
GEBOREN TE LEIDEN

1982

ELVE/LABOR VINCIT - LEIDEN

PROMOTOR: PROF. DR. E.A. VAN SLOOTEN
COPROMOTOR: DR. J.F.M. DELEMARRE
COREFERENT: PROF. DR. J. OLDHOFF

**Een klinisch-pathologische studie van patiënten uit het
Academisch Ziekenhuis Groningen en het
Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (het Nederlands Kanker Instituut)
van 1954 tot 1972**

Comment unifier leurs efforts s'ils ne s'entendent pas sur les mots
qu'ils s'emploient.

Masson, 1924

In dank aan mijn ouders

Ter herinnering aan Oom Chris

Dankwoord

Het schrijven van een woord van dank is een delicate opgave. Niet alleen zal een dankwoord op deze plaats nooit volledig kunnen zijn, maar ook zal het slechts op onvolkomen wijze uiting geven van mijn erkentelijkheid jegens diegenen wier inzet voor de tot standkoming van dit proefschrift van zo groot belang is geweest. Toch wil ik een poging wagen.

Zeer erkentelijk ben ik de Hooggeleerde van Slooten voor zijn vertrouwen en inspiratie die ik als bijzonder stimulerend heb ervaren.

Heel veel dank ben ik verschuldigd aan de Zeergeleerde Delemarre. Zijn voortdurende inzet, steun en aanmoediging zijn voor mij van onschatbaar belang geweest. In zijn persoon dank ik tevens alle medewerkers van de Afdeling Pathologische Anatomie van het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis voor hun gastvrijheid en hulpbetoon.

Het geduld en de moeite die de Gestrenge Hart zich voor mij getroost heeft om mij wegwijs te maken in het voor mij onbekende gebied van de statistische analyse, is bewonderenswaardig te noemen.

Ook de Hooggeleerde Tierie, die veel waardevolle elementen voor dit proefschrift heeft aangedragen, mag niet onvermeld blijven.

During the initial years of this study, pathology was to me of the greatest importance. In this respect, the experienced advice of Professor A.C. Thackray and Professor R.B. Lucas proved invaluable. I sincerely hope that the continued sage advices offered in the joint study of the slides have stood the present thesis in good stead. I finally wish to thank Professor and Mrs. Thackray for their kind hospitality offered to me and my wife.

Mijn oprechte dank gaat uit naar de Hooggeleerde Heren Oldhoff, Vermeij, Vermeij en Hoedemakers voor het mogen bewerken van het patiëntenmateriaal, hun adviezen en de genoten gastvrijheid in Groningen.

Onontbeerlijk was de hulp van de Heer Lie en zijn medewerkers van de bibliotheek, en die van Tineke Konert-Veldman van de Medische Registratie van het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis. De hulp van de audiovisuele dienst was van wezenlijk belang voor het welslagen van mijn proefschrift.

Nancy Engelbert van Bevervoorde wil ik bedanken voor het altijd weer blijmoedig (her)typen van het manuscript.

Mijn schoonmoeder Mevrouw A.C. Ehbets-Nijenhuis dank ik voor de nauwgezette correctie der zetproeven.

De Heer en Mevrouw de Graaff-van Wingen wil ik danken voor de uitvoering en de zo fraaie vormgeving van dit proefschrift.

Katelijne, dank voor je geduld en voor 'het stil zijn' gedurende zoveel weekenden. Op jouw vraag, aan mijn werktafel staande: 'Pap, wat *is* een proefschrift eigenlijk?', kan ik op dit moment nog geen antwoord geven.

Inhoud

Inleiding	XI
Hoofdstuk 1	1
Anatomie, diagnostiek, klinische indeling, behandeling	
Anatomie	2
Diagnostiek	2
Klinische indeling	3
Behandeling	5
Hoofdstuk 2	11
Klinisch beeld en pathologische anatomie	
Mucoepidermoidtumor (MET)	12
Acinusceltumor (ACT)	23
Adenoidcystisch carcinoom (ACC)	30
Adenocarcinoom (AC)	36
Plaveiselcelcarcinoom (PC)	38
Ongedifferentieerd carcinoom (OC)	40
Carcinoom in pleomorf adenoom (CPA)	43
Hoofdstuk 3	49
Materiaal, begrippen en methoden	
Materiaal en follow-up	50
Beschrijving gebruikte begrippen	71
Methode van analyse	72
Hoofdstuk 4	75
Het relatieschema	
Factoren samenhangend met de patiënt	75
Factoren samenhangend met de tumor: klinisch	76
Factoren samenhangend met de tumor: pathologisch-anatomisch	81
Factoren samenhangend met de behandeling	87

Hoofdstuk 5	93
Analyse	
Tumorvrije periode	94
Lokaal recidief	98
Regionale metastasering	113
Metastasen op afstand	120
Overleving	122
 Hoofdstuk 6	 127
Samenvatting en conclusies	127
Summary and conclusions	131
 Literatuur	 135

Inleiding

Het doel van dit onderzoek is een inzicht te krijgen in de problematiek die voorkomt bij het beloop en de behandeling van maligne epitheliale parotistumoren.

Deze problemen zijn:

1. de keuze van de juiste pathologisch-anatomische indeling;
2. het vaststellen van pathologisch-anatomische criteria voor het bepalen van de grens tussen goed- en kwaadaardigheid, en voor de bepaling van de graad van maligniteit;
3. de beoordeling van de lokale uitbreiding en de verspreiding vóór de eerste behandeling;
4. de beoordeling van de gegeven behandeling(en);
5. het vaststellen van het beloop na de behandeling.

Indien er voldoende duidelijkheid is over deze punten, kan beoordeeld worden welke invloed de behandeling en het natuurlijk beloop hebben.

Het gevarieerde pathologisch-anatomische beeld dat de meeste epitheliale parotistumoren kenmerkt, had tot gevolg dat het in een groot aantal gevallen niet duidelijk was of de aard van de betrokken tumor goed- of kwaadaardig was. Soms paste het celbeeld duidelijk bij een carcinoom met een dienovereenkomstig gedrag. In een aantal gevallen ging het om een tumor met een goedaardig celbeeld, soms met een weliswaar 'pleomorf' aspect, maar toch redelijk omkapseld met een geringe neiging tot infiltratie in de kapsel. Daarnaast waren er tumoren met een goedaardig celbeeld, zelfs een regelmatige architectuur, echter zonder kapsel en met een sterke infiltratie in de omgeving. Het beloop werd vaak nog gecompliceerd door een plotselinge omslag van betrekkelijk goedaardig klinisch gedrag in agressieve groei, gewoonlijk gepaard gaande met duidelijke veranderingen in de histologische structuur.

Tot voor kort was er geen uniforme pathologisch-anatomische indeling. In 1972 werd de WHO-classificatie van speekselkliertumoren gepubliceerd (Thackray en Sobin 1972).

Een algemeen aanvaarde TNM-classificatie bestond niet. Pas vrij recent zijn mogelijk meer geaccepteerde richtlijnen vastgesteld, zodat er een grotere vergelijkbaarheid van gegevens over groepen patiënten die op ver-

schillende plaatsen behandeld zijn, mogelijk wordt. Daarnaast zijn de verstrekte gegevens van de technische aspecten van vooral de chirurgische behandeling in vele publikaties vaak gebrekkig en summier. De chirurgische benadering werd niet alleen beïnvloed door gebrek aan kennis omtrent de eigenschappen van de verschillende soorten tumoren, maar ook door de moeilijke anatomie vooral ten aanzien van het verloop van de N. facialis.

Om een inzicht te verkrijgen in de bovengenoemde problematiek leek een retrospectief onderzoek van een zo groot mogelijk materiaal gewenst.



EXPLICATIO FIGURARUM.

Fig. I.

- a. Parotis conglomerata.
- b. Parotis conglobata.
- c. Lymphaticum ex conglobata deorsum tendens.
- d. Radices ductus salivaris exterioris.
- e. Truncus ductus salivaris.
- f. Vena jugularis rami exteriores.
- g. Nervi qui ut intra glandulam & caput, sic & extra illum locum ut, in h. sibi innectuntur.
- i. Nervei funiculi ductum salivarem comitantes.

HOOFDSTUK I

Anatomie - Diagnostiek - Klinische indeling Behandeling

1.1. ANATOMIE

In Amsterdam werd in 1661 door Niels Stensen de afvoergang van de parotis in een schaapskop ontdekt en beschreven. In 1662 volgde de publikatie en 'disputatie' te Leiden. Niet alleen was dit in Nederland de eerste wetenschappelijke publikatie over de glandula parotis, maar waarschijnlijk ook in Europa. De anatomie zal besproken worden in zoverre het voor dit werk van belang is.

De parotis bestaat uit kleine kwabjes met daartussen losmazig bindweefsel. De kwabjes bestaan uit sereuze klieracini die het speeksel afvoeren via de intralobulaire gangen. Er zijn twee soorten intralobulaire gangen: de z.g. schakelgangen en de gestreepte gangen. De intralobulaire gangen staan via de interlobulaire gangen in verbinding met het gangensysteem dat uitmondt in het orificium externum. De acini zijn opgebouwd uit twee soorten cellen: een laag cilindervormige cellen gelegen rond het lumen van de acinus, daaromheen een laag afgeplatte myoepitheelcellen. Ook de intralobulaire gangen zijn bekleed met twee lagen cellen, waarvan de buitenlaag gevormd wordt door myoepitheel; de binnenlaag van de 'schakelgang' bestaat uit kubische cellen, de 'gestreepte' gang heeft rond het lumen lage cilindervormige cellen met een fijne overlangse streping. De wand van de interlobulaire gangen is enige cellen dik en bestaat uit een basale laag, soms een parabasale laag en voorts cilindervormige cellen rond het lumen. Naar het orificium externum toe wordt het gangensysteem bekleed met gelaagd riveiselcelepitheel waaromheen een laag reservecellen en basale cellen.

De parotis ontstaat in de zesde week van de ontwikkeling van het embryo door ingroei van ectoderm van de mondbocht in het mesenchym van de tweede kieuwboog. Deze ingroei gaat vrij langzaam tussen de N. facialis door waarvan de takken als uitgespreide vingers door de parotis heen lopen. Er is geen anatomische verdeling in een laterale of oppervlakkige

en een diepe kwab. Ongeveer 80% van het parotisweefsel ligt lateraal van de N. facialis; 20% ligt er mediaal van. De 'oppervlakkige kwab' van de parotis ligt eigenlijk direct onder de huid en de subcutis.

Aan de voorzijde ligt de parotis over de musculus masseter en loopt naar voren door, soms met een uitbreiding langs de afvoergangen. Aan de achterzijde overdekt de parotis het bovenste deel van de musculus sternocleidomastoideus, meer naar boven toe wordt de begrenzing gevormd door de kraakbenige en benige gehoorgang. Een deel van de parotis buigt om de mandibula heen naar mediaal en wordt begrensd door de processus styloideus aan de achterzijde en aan de bovenkant door de schedelbasis. Mediaal grenst de parotis aan de laterale pharynxwand.

De N. facialis loopt vanuit het foramen stylomastoideum naar lateraal en naar voren de parotis in en splitst zich dan spoedig in twee takken die lateraal van de arteria temporalis en van de vena facialis posterior blijven en zich na enkele millimeters verdelen in de takken van de aangezichtsspieren. Deze takken anastomoseran vrij vaak, zodat er wijde mazen ontstaan. Het hele systeem blijft min of meer in één vlak, vrijwel parallel aan de huid.

De lymfklieren in en bij de parotis worden verdeeld in de oppervlakkige paraglandulaire en de diepe intraglandulaire klieren. De oppervlakkig gelegen klieren draineren het voorste deel van de oorschelp, de temporaalstreek, het voorhoofd en het oog (Rankow 1973). Er zijn individueel grote verschillen in het aantal lymfklieren in en rond de parotis. De lymfbanen volgen het oppervlakkige en diepe veneuze systeem. De lymfvaten uit de oppervlakkig gelegen klieren lopen mee met de vena facialis posterior naar de vena jugularis externa; de diepe klieren draineren direct naar de bovenste cervicale en jugulodigastrische klieren gelegen langs de vena jugularis interna.

Rafla (1972) beschrijft dat de drainage van de diepe parotisklieren kan lopen via de klieren rond de glandula submandibularis naar de diepe middelste cervicale groep, eveneens gelegen langs de vena jugularis interna.

1.2. DIAGNOSTIEK

Op de verschillende diagnostische mogelijkheden zal worden ingegaan in zoverre dit relevant is. In de dissertatie 'Diagnostiek van speekselklierafwijkingen' (Kraayenhagen 1974) zijn deze uitvoerig aan de orde geweest. Enige opmerkingen lijken echter noodzakelijk.

Vaak heeft men te doen met een zwelling in de parotisstreek zonder ver-

dere symptomen. Het belangrijkste is dan dat er gedacht wordt aan een tumor in de parotis. De neiging tot entmetastasering is bij speekselkliertumoren zeer groot. Een voor een parotistumor inadequate excisie kan, wanneer een tumor voor een atheroomcyste of lymfklierzwelling gehouden wordt, groot onheil aanrichten. Om deze reden is ook een incisie biopsie te veroordelen.

Cytologisch onderzoek van een zwelling in de parotisstreek mag alleen door zeer geoefende handen en met alle voorzorgsmaatregelen worden uitgevoerd. Aldus kunnen er op eenvoudige en zeer weinig belastende wijze waardevolle gegevens worden verkregen.

Bij klinische verdenking op een parotistumor is de oppervlakkige parotidectomy op geleide van de N. facialis de juiste diagnostische procedure. Bij grote tumoren met een sterk kwaadaardig aspect kan, als cytologisch onderzoek geen duidelijk beeld geeft, een incisie biopsie overwogen worden. Deze moet dan zo uitgevoerd worden dat bij een eventuele chirurgische behandeling deze plaats omsneden kan worden. Met de CT-scan, eventueel aangevuld met sialografie, is het de laatste jaren mogelijk uitbreiding in de diepte goed te beoordelen. Op deze wijze kunnen parotistumoren uitgaande van de 'diepe' kwab, van andere parapharyngeale tumoren gedifferentieerd worden (Rice 1980 en Som 1980).

1.3. KLINISCHE INDELING

Voor de beoordeling van het resultaat van een behandeling is het niet alleen van belang het tumortype te kennen, maar ook de eventuele lokale uitbreiding en metastasering bij de eerste behandeling. In 1945 stelde Denoix voor om de tumor en zijn uitbreiding te stageren in een z.g. TNM-indeling. De T(tumor) geeft de grootte van de tumor aan, de N(nodes) de uitbreiding van de regionale kliermetastasen, de M(etastasering) het al dan niet aanwezig zijn van metastasering op afstand. De UICC (Union Internationale Contre le Cancer) nam dit idee over en ontwikkelde voor verscheidene tumoren TNM-classificaties. Voor speekselkliertumoren bestaat geen internationaal aanvaarde TNM-classificatie. Dit leidde er toe dat met name in Amerika voor speekselkliertumoren de TNM-stagering van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied gevolgd werd. De classificatie van het plaveiselcelcarcinoom, zoals door de AJCCS (American Joint Committee for Cancer Staging and end results reporting) voorgesteld, is als volgt: 0-3 cm voor het T1-stadium en 3-6 cm voor het T2-stadium. Ook bij de N-stagering werd van de grootte van de lymfklieren

uitgegaan. De UICC hanteerde de volgende T-indeling voor speekselkliertumoren: T1-stadium: 0-2 cm, T2-stadium: 2-4 cm en T3-stadium: 4-6 cm.

Het gevolg was dat beide indelingen door elkaar gebruikt werden.

In 1977 paste het AJCCS de T-stagering voor speekselkliertumoren aan en nam de voorlopige indeling van de UICC over. Gehandhaafd bleef de N-stagering zoals deze werd toegepast voor het plaveiselcelcarcinoom.

Door het ontbreken van een internationaal aanvaarde TNM-classificatie voor speekselkliertumoren werden wij genoodzaakt een eigen classificatie (zie pag. 00) te gebruiken, die was afgeleid van de door de UICC voorgestelde classificatie. De door Spiro (1975) aan de AJCCS voorgestelde voorlopige classificatie werd door ons niet gevolgd. De T-indeling van de UICC is wat betreft de tumorgrootte beter bruikbaar voor parotistumoren. Daarnaast is de indeling van de AJCCS niet goed te hanteren in dit onderzoek, gezien het feit dat de grootte van de lymfklieren dikwijls niet in de klinische status vermeld werd. Bovendien leek de grootte van de klinisch aanwezige halskliermetastasen, voor zover vermeld, bijna altijd minder dan 3 cm te zijn. Mogelijk was de oorzaak hiervan dat het niet alleen plaveiselcelcarcinomen betrof, maar een histologisch veel gevarieerdere groep met een ander klinisch gedrag en ook een andere vorm van regionaal metastaseren. Bij het T-stadium werd gepoogd de grootte van de tumor en de relatie van de tumor met zijn omgeving vast te leggen. Bij het N-stadium werd gelet op de plaats en de fixatie van de verdachte klieren.

Levitt (1981) publiceerde het resultaat van een retrospectief onderzoek van 861 patiënten met een maligne epitheliale tumor van de grote speekselklieren; 708 hiervan (82,7%) hadden maligne epitheliale parotistumoren. Het doel was de formulering van een stageringssysteem. De vijfjaars overleving was 66%. Naar tumortype ingedeeld was deze overleving van de hele groep als volgt:

Mucoepidermoidtumor	> 70 en < 89%
goed gedifferentieerd	
Acinusceltumor	84%
Adenoidcystisch carcinoom	71%
Adenocarcinoom	54%
Plaveiselcelcarcinoom	52%
Ongedifferentieerd carcinoom en	23%
slecht gediff. mucoepidermoidtumor	
Carcinoom in pleomorf adenoom	65%

Na analyse bleek de vijfjaars overleving grotendeels gerelateerd te zijn aan de grootte, maar daarnaast ook aan de uitbreiding van de tumor in de omgeving.

De vijfjaars overleving was 72% indien de uitbreiding van de tumor zich beperkte tot de parotis. Bij een N. facialisuitval daalde dit percentage tot 48. Indien er uitbreiding in de omgeving was, waarbij de tumor in de N. facialis, in bot en in huid infiltreerde, daalde de vijfjaars overleving tot 19%. Het T-stadium bepaalde Levitt aan de hand van de grootte en de uitbreiding van de tumor. De T1-T3 stagering is gelijk aan onze stagering, met dien verstande dat tumoren volgens zijn indeling in het T3-stadium tussen 4 en 6 cm groot zijn. Het T4-stadium is verdeeld in T4a en T4b. De tumoren groter dan 6 cm zonder lokale uitbreiding worden tot het T4a-stadium gerekend. Tumoren met een diepe uitbreiding in de omgeving behoren onafhankelijk van de grootte van de tumor tot het T4b-stadium. Dit laatst genoemde stadium komt overeen met het door ons gehanteerde T4-stadium.

Bij de criteria die het N-stadium bepalen werden door Levitt niet de plaats of het niveau van de kliermetastasen in de hals betrokken; evenmin werd de grootte van de halskliermetastasen geanalyseerd. Onderzocht werden de criteria: palpabel, verdacht, fixatie, aantal halskliermetastasen en contralaterale halskliermetastasen. Na analyse bleek dat alleen de criteria 'verdacht' en 'palpabel' prognostische waarde hadden.

De differentiatiegraad is in zijn materiaal niet geanalyseerd. Wel meent Levitt dat tumoren met een lage differentiatiegraad een slechte prognose hebben onafhankelijk van de grootte en de uitbreiding. De vijfjaars overleving van de als T1 gestageerde patiënten was 90%, van de T2-groep 86% en van de T3-groep 57%. Het T4-stadium zonder of alle T1-T4 stadia met verdachte halskliermetastasen hadden een vijfjaars overleving die varieerde tussen 45 en 10%.

1.4. BEHANDELING

Operatie primaire tumor

Pas na de Tweede Wereldoorlog werden er operatietechnieken gepubliceerd door o.a. Redon in Frankrijk en Patey in Engeland, die er op gericht waren enerzijds de N. facialis zo mogelijk te sparen en anderzijds een verantwoorde tumoroperatie te verrichten. Deze techniek, die 'oppervlakkige parotidectomie op geleide van de N. facialis' genoemd wordt, is de standaardoperatie in de parotischirurgie. De techniek van Redon verschilt in

zoverre met die van Patey dat Redon de art. carotis externa en de art. temporalis onderbindt. Deze beide handelingen zijn niet noodzakelijk om toch in een redelijk bloedingsvrij operatiegebied te kunnen opereren.

Naast de parotidectomie op geleide van de N. facialis is er de 'radicale' parotidectomie. Hierbij wordt de N. facialis doorsneden en worden als regel de omgevende structuren, die mogelijk door tumor zijn geïnfiltreerd, verwijderd. Op de operatietechniek zal hier niet verder worden ingegaan. Deze is uitvoerig besproken door o.a. Redon (1955), Conley (1975) en Attie (1981).

Kenmerkend voor de operatie is: het ruim openleggen van het operatieterrein, de systematische identificatie van de N. facialis en het waar mogelijk op geleide van de N. facialis verwijderen van de tumor met een dusdanige marge normaal weefsel eromheen dat van een veilige tumoroperatie gesproken kan worden.

De belangrijkste vraag is: wanneer kan de N. facialis gespaard worden?

Uit de waarneming tijdens de operatie, dat de zenuw verplaatst wordt door de tumor of in de tumor zelf loopt, meent Patey (1966) te kunnen opmaken of het een expansief of een infiltratief groeiende kwaadaardige tumor betreft. Als takken van de N. facialis verplaatst zijn maar toch door de kapsel of de perifere tumor heen lopen, kan dit berusten op een ontstekingsreactie zoals deze bijvoorbeeld rond sommige mucoepidermoidtumoren kan optreden. Het lijkt verantwoord in deze gevallen de N. facialis te sparen. Berust dit echter op een tumor die naast expansieve groei ook in geringe mate infiltratief groeit, zoals dit kan optreden bij de weinig kwaadaardige tumoren, dan is het mogelijk onverantwoord de zenuw te sparen.

Beahrs (1972) vond dat bij 43 (27%) van de 162 primair geopereerde patiënten met maligne epitheliale parotistumoren de N. facialis niet gespaard kon blijven. De beslissing hiertoe was genomen op de lokale bevindingen bij de operatie. Dit hield in dat alleen bij de carcinomen waartoe ook de slecht gedifferentieerde MET behoren, de N. facialis geofferd werd.

Halskliedissectie (HKD)

Op de techniek van de halskliedissectie zal hier niet worden ingegaan. Nadat Langenbeck in 1875 hierover als eerste publiceerde, werd in 1906 door Crile de techniek uitvoerig beschreven. Sindsdien is niets essentieels aan deze techniek toegevoegd (Beahrs 1955).

De indicaties voor een electieve halskliedissectie zullen in hoofdstuk 5 nader worden toegelicht. Haagensen (1972) vond bij 33 patiënten met een HKD wegens een parotiscarcinoom de volgende verdeling van histologisch

positieve halsklieren: hoogjugulair 79, midjugulair 27, laagjugulair 15, submandibulair 33 en in de achterste halsdriehoek eveneens 33. Na blokkering van de hoogjugulaire en de midjugulaire klieren door de tumorcellen zou een retrograde metastasering naar de submandibulaire en de achterste halsdriehoek kunnen plaatsvinden. Contralaterale halskliermetastasen kwamen bij parotiscarcinomen nooit primair voor. Rafla (1973) vond dat halskliermetastasen in tweederde van de gevallen uitsluitend hoog in de hals voorkwamen. Regionale metastasering verloopt van proximaal naar distaal. Metastasering naar het submentale gebied kan volgens Rouvière (1932) langs de perineurale lymfvaten van de ramus mandibularis van de N. facialis verlopen.

Uit de weg die de lymfafvloed van de parotis volgt, blijkt dat bij operatie van een parotistumor de eerste klierstations gemakkelijk bereikbaar zijn en er reeds bij het begin van de operatie klierbiopsieën genomen kunnen worden.

Radiotherapie

De eerste berichten over gunstige resultaten van gefractioneerde bestraling van tumoren in het hoofd-halsgebied verschenen in de dertiger jaren (Coutard 1932).

Tot ongeveer 1964 werd als regel orthovolt apparatuur (200-250 KV) gebruikt. Deze heeft het nadeel dat er ernstige beschadiging van overliggende weefsels optreedt bij voldoende hoge dosis.

Radiotherapie werd in deze periode meestal toegepast als een op zichzelf staande therapie, dus niet in combinatie met chirurgie, voor niet operabele primaire tumoren, maar ook voor de behandeling van grote en diffuse lokale recidieven. De relatief lage dosering die bereikt kon worden en het grote volume dat bestraald moest worden, leidden ertoe dat de resultaten onbevredigend waren, omdat maligne parotistumoren niet bijzonder stralengevoelig zijn. Sinds de invoering van megavolt therapie in 1964 werd het mogelijk een groter volume tot een hogere dosis en met minder beschadiging van de huid te behandelen.

Snelle neutrontherapie is van 1975 tot 1981 toegepast in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis.

Batterman (1981) meldde goede resultaten bij de behandeling van grote inoperabele speekselkliertumoren, waarbij complete regressies werden bereikt. Deze resultaten zijn in overeenstemming met die van Catterall (1977), die bij 17 grote (T3 en T4) parotistumoren 15 maal een complete regressie bereikte.

Ongeveer gelijktijdig met het invoeren van de megavolt bestraling werden schema's voor combinatietherapie bij grote parotistumoren ontworpen. Met radiotherapie alléén werd namelijk lang niet altijd een bevredigend resultaat bereikt, terwijl het bijna onmogelijk was om grote maligne parotistumoren chirurgisch radicaal te behandelen zonder ernstige mutilatie. Men verwachtte dat het effect van de radiotherapie beter zou zijn als kleine, na operatie overblijvende tumorresten bestraald zouden worden.

Hoewel Batsakis (1979) nog stelde dat maligne parotistumoren niet stralengevoelig zouden zijn, toonde Blanck al in 1967 aan dat kleine volumina adenoidcystisch carcinoom dit wél waren.

Stewart (1968) stelde dat chirurgie en radiotherapie tezamen onmisbaar zijn voor een optimale behandeling van maligne speekselkliertumoren, omdat het vaak zo moeilijk, soms zelfs onmogelijk is, om bij operatie vrije resectievlakken te verkrijgen. Omdat de overleving met tumor bij sommige speekselkliertumoren, zoals het adenoidcystisch carcinoom, zo lang kan zijn, is de controle van het primaire tumorproces van groot belang. Een aantal publikaties uit het M.D. Anderson Hospital (Alaniz 1965, King 1971, Guillaumondegui 1975 en Fletcher 1977) tonen het nut aan van post-operatieve radiotherapie bij patiënten met microscopisch en macroscopisch residu bij de laag maligne groep, zoals de mucoepidermoidtumor en de acinusceltumor. De dosishoogte was 5000 tot 6000 rad en werd gegeven in 5 tot 6 weken. De hoog maligne tumoren werden altijd nabestraald. Hierbij ontstonden, in de periode waarin geen radiotherapie werd gegeven, lokale recidieven in 29,5% en na invoering van radiotherapie als routine in 11,5% van de gevallen.

Fu (1977) vond dat de kans op lokaal recidief afhankelijk was van de hoeveelheid achtergebleven tumorweefsel na operatie. Bij microscopisch residu bleven 16 van de 18 patiënten met tumoren van de grote speekselklieren lokaal tumorvrij (89%), bij macroscopisch residu 3 van de 5 en bij radiotherapie alléén 4 van de 11 patiënten (32%). In de laatste categorie werden echter enkele patiënten palliatief bestraald. Fu vond dat het effect van de radiotherapie niet alleen afhankelijk was van de hoeveelheid residu, maar ook van de dosishoogte. Bij een dosis van 1800 rads of meer werd bij een groot tumorresidu vaker een goed lokaal effect verkregen dan bij lagere dosering. Elkon (1978 en 1980) toonde aan dat na combinatie van chirurgie en radiotherapie minder lokale recidieven voorkwamen dan bij chirurgie alleen. Daar er lokale recidieven voorkwamen buiten het bestralingsveld, wees hij met nadruk op het belang van bestralingsvelden met een ruime marge buiten de waarneembare tumorgrenzen. Het nut van voorbestraling is moeilijk te achterhalen. De getallen zijn

klein en de indicaties wisselend. Bartelink (1980) toonde aan dat radiotherapie na halsklierdissecties wegens metastasen van plaveiselcelcarcinomen het aantal recidieven in het operatiegebied deed afnemen, en dat electieve radiotherapie in staat was de kans op uitgroei van klinisch niet aantoonbare (micro)metastasen te verminderen. Ook Schwarz (1981) toonde het nut van post-operatieve radiotherapie in het halsgebied aan.

In ons materiaal werd om onderlinge vergelijking mogelijk te maken de gegeven dosis met behulp van de formule van Ellis omgerekend en uitgedrukt in de Nominal Standard Dose (NSD) (Ellis 1967). De standaard-eenheid is de 'ret'. Voor de volledigheid wordt de formule van Ellis hier vermeld: $NSD \text{ in rets} = D(\text{osis}) \times N^{-0,24} (N = \text{aantal fracties}) \times T^{-0,11}$ ($T = \text{aantal dagen RT}$). Hoewel de formule van Ellis niet geheel en al voldoet voor de bestralingssituatie bij deze tumoren, moest zij wel toegepast worden bij gebrek aan andere mogelijkheden voor standaardisering.

Chemotherapie

Tot dusverre is niet aangetoond dat chemotherapie op het effect van de behandeling van maligne epitheliale parotistumoren een belangrijke invloed heeft. Muggia (1980) constateerde dat incidenteel goede resultaten zijn gerapporteerd over de toepassing van chemotherapie in combinatie met chirurgie en radiotherapie.

Behandeling van het lokale recidief

Over de behandeling van het lokale recidief van een maligne epitheliale parotistumor zijn weinig publikaties. Hanna (1976) vond dat chirurgische behandeling mogelijk was bij 45 van de 47 lokale recidieven van parotistumoren. Bij 24 patiënten moest de N. facialis geheel of gedeeltelijk geofferd worden. De vijfjaars overleving zonder tumor was 37%, de totale vijfjaars overleving was 67%. Na 5 jaar waren 8 patiënten in leven met tumor.



L'Homme à la Tête paralysée.
Niclaes Gerrits' van Leiden 1460. Musée 'Frauenheim', Straatsburg.

HOOFDSTUK 2

Klinisch beeld en pathologische anatomie

INLEIDING

Voorkomen en indeling van de maligne epitheliale parotistumoren

Het voorkomen van speekselkliertumoren wordt opgegeven van 0,4 tot 3 per 100.000 inwoners (Reinfuss 1980, Oldhoff 1978).

In Zweden (Eneroth 1977) komt 0,3‰ van alle geregistreerde tumoren voor in de speekselklieren. Per jaar worden per miljoen inwoners 9 maligne speekselkliertumoren gevonden.

Van alle speekselkliertumoren komt het grootste deel (80 tot 90‰) in de parotis voor (Blanck 1967, Seifert 1976).

Van de epitheliale tumoren in de parotis is het percentage maligne tumoren ongeveer 17 (Eneroth 1970, Thackray 1974). In de regio Twente en de Gelderse Achterhoek werden 169 epitheliale parotistumoren gediagnostiseerd in de periode 1970-1976. Hiervan waren er 24 maligne (16‰) (Kuipers 1981).

In de periode 1970-1980 vonden wij bij 40 epitheliale parotistumoren 4 maligne tumoren (10‰), waaronder 1 carcinoom in een pleomorfe adenoom, 1 ongedifferentieerd carcinoom, 1 mucoepidermoidtumor en 1 acinusceltumor (St Elisabethziekenhuis Leiderdorp 1980).

Bij de indeling volgens tumortype werden de criteria gevolgd zoals door Thackray aangegeven in de 'International histological classification of tumours No 7' (WHO 1972) en in de tumoratlas van de Armed Forces Institute of Pathology 'Tumors of the major salivary glands' (1974). Meer uitgebreide indelingen, zoals bijvoorbeeld door Batsakis (1979) gegeven, worden niet gevolgd.

Een indeling moet eenvoudig, bruikbaar en overzichtelijk zijn. Aan deze criteria voldoet de WHO-indeling. Een uitbreiding naar een groter aantal tumortypen kan misschien histogenetisch gezien juist zijn, maar is zeker voor de kliniek niet te hanteren. Om inzicht te krijgen in het gedrag en de behandelingsresultaten bij deze groep ingewikkelde tumoren is het nood-

zakelijk dat overal dezelfde uniforme indeling en de daarbij aangegeven criteria worden gebruikt.

Na revisie van het pathologisch-anatomische materiaal werden bij 101 maligne epitheliale tumoren de tumortypen bepaald en vergeleken met enige andere series (Eneroth 1972, Thackray 1974, Skolnik 1977, Levitt 1981 en eigen serie 1981) (zie tabel 2.1). Daarna worden de zeven verschillende typen maligne epitheliale parotistumoren afzonderlijk besproken.

Tabel 2.1. Procentuele verdeling van de verschillende typen maligne epitheliale parotistumoren in een aantal series.

	Eneroth (1972)	Thackray (1974)	Skolnik (1977)	Levitt* (1981)	Eigen serie (1981)
aantal patiënten in serie	378	110	112	861	101
Tumortype:					
MET	23	14	22	27	10
ACT	17	7	7	8	6
ACC	13	20	7	13	11
AC	14	6	24	18	10
PC	2	6	20	5	16
OC	22	22	13	4	29
CPA	9	25	7	18	19

* 7% van de tumoren uit deze serie was niet benoemd.

1. MUCOEPIDERMOIDTUMOR

1.1. Definitie

De mucoepidermoidtumor (MET) wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van plaveiselcellen, mucus secernerende cellen en cellen van het intermediaire type (Thackray 1974).

1.2. Geschiedenis

De geschiedenis van de MET is in twee belangrijke periodes te verdelen. Allereerst de 'naamloze' periode tot 1945, het jaar waarin Stewart en

Foote deze tumor als een apart type beschreven en de naam mucoepidermoidtumor voorstelden. Ongeveer vanaf de eeuwwisseling tot 1945 is deze tumor in een aantal publikaties beschreven, maar werd meestal gerangschikt onder de andere tumortypen. Misschien is een van de belangrijkste hiervan wel de publikatie van Schilling (1921). Hij beschreef een maligne parotistumor die naar zijn opvatting van epitheliale oorsprong was en waarin naast een 'mucus' secernerende cel ook een 'epidermoid' cel te zien was, lijkend op de cellen van het stratum spinosum van de epidermis. Hij rekende deze tumor tot het pleomorfe adenoom, in die tijd nog mengtumor geheten, hoewel in de tussenstof het myxochondroïde element ontbrak dat zo typisch is voor het pleomorfe adenoom. Het ontbreken van deze typische tussenstof meende hij te kunnen verklaren uit het feit dat het hier een 'jonge' tumor betrof. De beschreven tumor was in 1 tot 2 jaar ontstaan, terwijl de anamnese bij een pleomorf adenoom van vergelijkbare grootte meestal veel langer is.

De periode na 1945 tot nu toe kenmerkt zich door steeds wisselende meningen over de correlatie tussen het pathologisch-anatomische beeld, het klinische gedrag en de afgrenzing van deze tumoren van het plaveiselcelcarcinoom en het adenocarcinoom.

Na een zorgvuldige studie van 700 speekselkliertumoren meenden Stewart en Foote in 1945 dat zij voldoende argumenten hadden om de tumoren met de bovengenoemde karakteristiek als een apart type te beschouwen, en de naam mucoepidermoidtumor te geven. Er werd qua klinisch gedrag een indeling in twee histologische groepen gemaakt, waarvan de ene groep zich tot dusverre benigne had gedragen en de andere groep maligne, op grond van het feit dat deze laatste groep regionale metastasen en/of metastasen op afstand had gegeven. Dat deze scheiding nog geen absolute was, maakten zij duidelijk door te stellen dat zij liever spraken over een 'relatief gunstige' en een 'zeer ongunstige' groep.

In 1954 konden Foote en Frazell tenslotte aantonen dat bij de groep die zich tot de publikatie in 1945 klinisch goedaardig had gedragen, in een aantal gevallen metastasering was opgetreden. Sindsdien werd de hele groep MET als potentieel kwaadaardig beschouwd. Zij deelden de opvatting van Schilling en anderen dat deze tumoren hun ontstaan zouden vinden in de grote uitvoergangen van de speekselklieren.

1.3. Lokalisatie en voorkomen

Van alle MET komen de meeste voor in de parotis. Foote en Frazell (1954), Thorvaldsson (1970) en Batsakis (1978) vonden 90% van alle MET in de parotis. Volgens Healey (1970) kwamen er in een serie van 60 MET

ongeveer 70% in de parotis voor, ongeveer 8% in de glandula submaxillaris en de overige in de kleinere speekselklieren van mond en neusbijholten.

Het percentage MET van alle in de parotis voorkomende tumoren dat door verschillende auteurs wordt opgegeven, varieert sterk. Dit komt doordat de MET moeilijk af te grenzen is van het plaveiselcelcarcinoom en het adenocarcinoom. Jakobsson (1968) en Blanck (1971) vonden dat slechts 3 tot 4% van alle tumoren in de parotis MET zijn. Spiro (1975) vond 145 MET in een groep van 917 parotistumoren, d.w.z. 15 à 16%. Het bleek dat dit ongeveer de helft was van het aantal maligne tumoren uit deze groep: 145 van de 300. Volgens Jakobsson daarentegen zijn slechts 20% van alle maligne parotistumoren MET.

Healey stelt dat de MET bij iedere leeftijdsgroep kan voorkomen, echter weinig bij zeer jonge mensen en op hoge leeftijd. Bij 60 patiënten werd in 21 gevallen de diagnose vóór het 40e jaar gesteld. Thorvaldsson vond een gemiddelde leeftijd van 49 jaar. De jongste patiënt was 5, de oudste 81 jaar. Er was een sterke daling van het aantal gevallen beneden de 30 en boven de 65 jaar. Over de tussenliggende leeftijden waren de tumoren gelijkelijk verdeeld. Foote en Frazell vonden de meeste MET bij patiënten tussen 40 en 60 jaar.

Uit de verschillende publikaties lijkt het MET wat meer voor te komen bij vrouwen (Jakobsson, Thorvaldsson). Bhaskar (1962) vond echter 74% mannen in een groep van 109 patiënten met MET.

In onze serie maligne epitheliale parotistumoren vonden wij 10% mucoepidermoidtumoren. Van de 10 patiënten waren er 4 jonger dan 40 jaar, 4 tussen 40 en 70 jaar en 2 ouder dan 70 jaar. De jongste patiënt was 16 en de oudste 83 jaar. De groep bestond uit 7 mannen en 3 vrouwen.

1.4. Klinische beschrijving

Meestal zijn er erg weinig specifieke verschijnselen en is de enige klacht een langzaam in grootte toenemende vaste of elastische zwelling achter of in het gebied van de kaakhoek (Foote en Frazell 1954, Potdar 1968, Healey 1970).

Jakobsson (1968) vond een interval tussen eerste symptoom en eerste behandeling van gemiddeld 6,4 jaar, waarbij geen verschil was tussen de hoog en laag maligne groep. Thorvaldsson (1970) vond een delay van gemiddeld 1 jaar.

Soms bestaat er pijn en/of een partiële of volledige uitval van de N. facialis. Jakobsson vond bij 63 patiënten 5 maal een uitval van de N. facialis.

Een groeiversnelling kan optreden en duidt dan meestal op een meer kwaadaardig karakter van de tumor.

In onze serie is er 5 maal sprake van een delay dat kleiner is dan 1 jaar, van de overige 5 patiënten hebben er slechts 2 een delay langer dan 2 jaar. Er was geen N. facialisuitval, wel was er 2 maal sprake van een groeiversnelling.

1.5. Macroscopie

Meestal is de MET een goed omschreven maar niet omkapselde tumor: op doorsnede grijswit en vaak cysteus. De consistentie is vast, mits de tumor niet te grote cystes bevat. De in grootte zeer wisselende cystes bevatten helder tot geel gekleurd vocht dat vaak sanguinolent gekleurd is. De grootte van de tumor is wisselend.

1.6. Microscopie

De MET bestaat uit mucus secernerende cellen, epidermoid- en/of plaveiselcellen en intermediaire cellen. Naast de drie genoemde celtypen kunnen in de MET ook talgkliercellen, oncocyten en heldere cellen aanwezig zijn (Bhaskar 1962). Mucoide en myxochondroide veranderingen in het stroma zoals bij het pleomorfe adenoom zijn niet aanwezig (Thackray 1972, 1974). Het fibreuze stroma kan soms opvallend collageenrijk zijn. Het epitheel en het stroma worden gescheiden door een basale membraan. — De mucus secernerende cellen zijn van het cilindervormige, kubische of zegelringvormige type en hebben donkere basale kernen met een basofiel cytoplasma (Azzopardi 1959). Zij begrenzen cystevormige ruimtes of liggen langs op afvoergangen gelijkende structuren die met mucus gevuld zijn. Vaak liggen de mucus secernerende cellen in grote velden. Mucine kan dan intracytoplasmatisch aangetoond worden. De mucus secernerende cellen langs de cysten en afvoergangen kunnen in één of meer lagen liggen en regelmatig of onregelmatig gerangschikt zijn, vaak met papillaire uitgroei in de cysten. Ook kan het mucus in het stroma terecht komen door het barsten van overvulde cystes of cellen, waardoor een ontstekingsreactie in het stroma kan ontstaan. Hierdoor bestaat ook de mogelijkheid dat tumorcellen versleept worden.

— De epidermoidcomponent wordt gevormd door op plaveiselepitheel gelijkende cellen, die vaak gemakkelijk te herkennen zijn doordat zij grote solide velden vormen waarin de cellen als in een mozaïek gerangschikt liggen. Zij kunnen een gelaagde bouw vertonen al dan niet met ui-struc-

tuur. Het cytoplasma van deze cellen is vaak eosinofiel hydropisch gezwollen en helder van aspect. Dikwijls blijken ze glycogeen te bevatten.

— Het derde type cel is de intermediaire cel. Dit zijn kleine kubische cellen met weinig cytoplasma en donkere kernen. Meestal liggen zij in solide velden of strookvormig tussen de twee andere soorten cellen in. Het lijkt zeker mogelijk dat de intermediaire cel een voorloper is van de beide andere celtypen. Seifert (1976) wijst erop dat het plaveiselepitheel in de MET een verschillende differentiatie kan tonen, zoals basale cellen, intermediaire cellen en glycogeenrijke cellen. Hübner (1971) zegt dat "in deze tumor de differentiatiemogelijkheden van het stamweefsel van de parotis, dat in het plaveiselepitheel van de mondbocht te zoeken is, op 'vielfältige' wijze gerealiseerd zijn".

Hoewel deze beschrijving erg eenvoudig lijkt, blijkt er een aantal problemen te zijn die het niet gemakkelijk maken om de MET af te grenzen van het adenocarcinoom en van het plaveiselcelcarcinoom.

Wat de epidermoidcomponent betreft zijn er twee mogelijkheden: of men eist voor de diagnose epidermoidcomponent die kenmerken, die men stelt aan het plaveiselcelcarcinoom, of men benoemt als epidermoidcomponent ook de grote blazige hydropisch gezwollen eosinofiele of heldere cellen die in een mozaïek gerangschikt liggen en door een zekere gelaagdheid een gelijkenis tonen met de stratificatie van het plaveiselepitheel.

Door de definiëring van de plaveiselcelcomponent respectievelijk de adenocomponent wordt bepaald bij welk type een bepaalde tumor hoort.

Slechts enkele auteurs, onder wie Blanck (1971), menen dat er een echte differentiatie van plaveiselepitheel aanwezig moet zijn in de MET. Met nadruk wijst Blanck erop dat solide epitheelvelden met grote cellen en helder gekleurd cytoplasma niet tot de epidermoidcomponent van het MET behoren. Op deze wijze heeft hij uit een tevoren als MET beschreven groep een aantal tumoren gelicht die niet aan zijn criteria wat betreft de epidermoidcomponent voldoen. Hij noemde deze groep het mucus producerende adenopapillair carcinoom (non-epidermoid) en rekende deze groep tot het adenocarcinoom.

Een tweede probleem vormt de vraag welke histologische criteria men aan de mucoidcomponent moet stellen. Gray (1963) stelt dat tumoren met een overwegend plaveiselcelachtig groeipatroon, waarin verspreid cellen voorkomen met excentrische kernen en mucikarmijn positief cytoplasma, geen MET zijn. De mucine bevattende of mucine producerende cellen moeten ten minste actief prolifereren en microcysten vormen. Hij baseert dit onder andere op een studie van Hamperl (1957), waarbij 100 ongeselec-

teerde plaveiselcelcarcinomen van de cervix uteri werden bestudeerd na PAS-kleuring en diastase voorbehandeling. In al deze carcinomen werd mucine gevormd. Niet alleen in de weinig gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, de zgn. 'heldere cel' carcinomen, maar ook in het verhoord plaveiselcelcarcinoom werd mucus gezien. Bij 93 van de 100 cervixcarcinomen kwam de mucusproduktie verspreid in enkele cellen voor, zonder dat er aan de plaveiselcelachtige structuur van de tumor iets veranderde. In 7 gevallen echter waren de mucus producerende cellen zo talrijk dat de histologische structuur van de tumor ingrijpend veranderde en het gerechtvaardigd leek deze groep als MET aan te duiden. Niet alleen werd er mucine intercellulair gevonden, maar er werden ook centrale lumina gevormd waaromheen de mucus producerende cellen gerangschikt lagen zoals bij een echte klierbuis.

Jakobsson (1968) stelt dat er van adenocomponent gesproken kan worden als er druppels secreet in goed af te grenzen vacuoles binnen de cellen aanwezig zijn.

De architectuur van de MET kan wisselen van grote met slijm gevulde cysten, omgeven door epidermoid- en intermediaire cellen, gelegen in fibreus stroma, tot solide velden bestaande uit weinig gedifferentieerde cellen waarin met moeite een differentiatie in de richting van de plaveiselcel of mucoidcel is aan te tonen.

Bij de revisie van ons eigen materiaal werden tumoren met een echte plaveiselcelstructuur, en waarin mucus in enkele cellen intracellulair aanwezig was, niet tot de MET gerekend maar tot de plaveiselcelcarcinomen. Tumoren waarin mucus zeer duidelijk extracellulair was aan te tonen of intracellulair in kenmerkende cellen (zoals beker- en zegelringcellen) lag, maar waar de plaveiselcelcomponent niet was te bewijzen, werden tot de adenocarcinomen gerekend.

Naast de typische rangschikking moeten er intercellulaire bruggen aangetoond kunnen worden. De grote ellipsvormige eosinofiele cellen, zonder verdere kenmerken van plaveiselepitheel, zijn niet voldoende voor het stellen van de diagnose MET.

Bij de 10 MET in onze serie was de plaveiselcelcomponent 4 maal matig en 2 maal slecht gedifferentieerd; bij 4 MET was er sprake van een epidermoidcomponent. Opvallend was dat bij deze 4 tumoren de adenocomponent matig tot goed gedifferentieerd was.

1.7. Histogenese

Reeds Schilling (1921) nam als oorsprong van deze tumor de grotere af-

voergangen van de speekselklieren aan. In de tumor die hij beschreef zag hij uitgezette afvoergangen van waaruit de tumor zijn oorsprong scheen te nemen. Van alle zijden zijn argumenten aangevoerd die steeds de mening van Schilling onderstreept hebben. In de grotere afvoergangen van de speekselklieren komen muqueuze cellen voor. De mucine geproduceerd door deze cellen is identiek aan de mucine van de MET (Azzopardi 1959). Bij ontstekingen van de speekselklier wordt in de grote afvoergangen een vermeerdering gezien van zowel muqueuze als intermediaire cellen; ook treedt differentiatie op in de richting van het plaveiselepitheel. Schilling en vele anderen beschreven waarnemingen in het dierexperiment, waarbij na ligering van de grote afvoergangen van een der speekselklieren een dergelijke metaplasie ontstond in het epitheel van de grote afvoergangen. Hübner en Kleinsasser (1970) en Hübner (1971) kwamen op grond van elektronenmicroscopisch onderzoek eigenlijk tot dezelfde conclusies. Centraal staan de weinig gedifferentieerde cellen die middelgroot zijn en een matig chromatinerijke kern hebben. Tussen de cellen in vonden zij desmosomen met intralende tonofibrillen. Het was opvallend dat de samenhang tussen tonofibrillen en ribosomen dezelfde is als bij de cellen van de epidermis. Fijnstructureel lijken zij het meest op de basale cellen van het mondslijmvlies en het vagina-epitheel. Waarschijnlijk hebben Foote en Frazell in 1954 aan deze cellen de naam intermediaire cellen gegeven. De intermediaire cel is de stamcel van de MET waaruit door differentiatie de andere cellen kunnen ontstaan. Lichtmicroscopisch is het moeilijk hun identiteit te bepalen. Vaak bestaan de kleine solide velden bijna geheel uit deze cellen. In de grotere velden vormen zij meestal de parabasale en basale cellagen die zich door glycogeenstapeling tot heldere cellen kunnen differentiëren. Ook kunnen zij slijmvacuolen vormen en dan tot cilindrische cellen of bekercellen worden. Bij de MET is er volgens Hübner zeker geen sprake van een metaplasie als uiting van een abnormale differentiëring, maar komen bij deze tumoren de verschillende differentiatiemogelijkheden van de grote gangen van de speekselklieren tot uiting.

1.8. Differentiële diagnose

De afgrenzing van het plaveiselcelcarcinoom en het adenocarcinoom is reeds uitvoerig besproken in het voorafgaande, evenals de hiermee gepaard gaande moeilijke vergelijkbaarheid van de series MET die in de literatuur beschreven zijn. De differentiële diagnose t.a.v. het pleomorfe adenoom wordt bepaald door het al of niet aanwezig zijn van de myxochondroïde tussenstof en het myoepitheel.

1.9. Relaties tussen histologisch beeld en prognose

Zoals in het voorgaande vermeld verdeelden Stewart en Foote (1945) de MET op grond van het histologische beeld in een benigne en een maligne groep. Uit hun beschrijving krijgt men de indruk dat een scherpe histologische grens tussen de maligne en de benigne groep zeker niet te trekken is. Ook in 1954 komt Foote hier niet uit.

Klinisch valt de groep MET uiteen in twee groepen: de groep die zich klinisch en histologisch als maligne manifesteert, en de groep die zich aanvankelijk klinisch en histologisch als een benigne tumor voordeed maar waarvan een aantal zich later toch kwaadaardig gedraagt. Op grond van het histologische beeld blijkt het niet mogelijk te zijn het gedrag in deze groep te voorspellen. Bhaskar (1962) meende dat de mate van de differentiatie en de sterkte van de polymorfie bepalend waren voor de prognose. Bij een sterke polymorfie en veel solide velden van weinig gedifferentieerde cellen werden bijna altijd metastasen gevonden en was de afloop vrijwel altijd fataal. De beter gedifferentieerde tumoren hadden een goede prognose.

Jakobsson (1968) onderscheidde op basis van de infiltratieve groei twee groepen MET. Hij verdeelde 63 MET van de parotis op deze wijze in 20 hoog maligne en 43 laag maligne tumoren. In de hoog maligne groep stierven 8 patiënten door de tumor, in de laag maligne groep 2. Ook op deze wijze werd geen groep met een absoluut goede prognose gevonden. Andere histologische criteria die een betere groepsverdeling wat betreft de prognose gaven, konden niet door hem worden aangetoond. Evenals Stewart (1945), Foote (1954) en Bhaskar (1962) meende hij dat cysten en goed gedifferentieerde klierbuizen bij de laag maligne groep voorkomen en solide velden te vinden zijn bij de hoog maligne groep. De prognose van patiënten met duidelijke tekenen van maligniteit (zoals een sterke polymorfie, hoge mitosefrequentie en een sterke infiltratie in de vorm van perineurale groei) was slecht. Wat betreft de metastasering valt uit deze publikatie op te maken dat alle patiënten met regionale lymfkliermetastasering binnen drie jaar na het verschijnen daarvan overleden. Tenslotte werden alle tumoren naar hun polymorfie ingedeeld in drie groepen. In de groep met slechts geringe polymorfie overleden geen patiënten.

Healey (1970) maakte een indeling naar maligniteitsgraad op basis van een aantal histologische kenmerken, zoals infiltratie, mitose-activiteit en differentiatiegraad. Hij beschreef een serie van 60 MET waarvan er 42 in de parotis gelegen waren. Op grond van zijn criteria bleken 14 tumoren te behoren tot de weinig kwaadaardige groep, 19 tumoren behoorden tot de matig kwaadaardige groep en 9 tumoren tot de sterk kwaadaardige groep.

Aan de tumor overleden 7 patiënten: 6 hiervan uit de sterk kwaadaardige groep en 1 patiënt uit de weinig kwaadaardige groep. Deze laatste patiënt overleed 35 jaar na de eerste behandeling van zijn tumor. De tumor was bij de eerste behandeling niet radicaal verwijderd, daarna werd verscheidene malen een lokale re-excisie gedaan.

De vijfjaars overleving is in de sterk kwaadaardige groep 28%, in de beide andere groepen 100%. De weinig en matig kwaadaardige groepen vertoonden geen regionale metastasen. In de sterk kwaadaardige groep metastaseerden 5 van de 9 tumoren naar de regionale lymfklieren.

Als wij de mate van infiltratie enigszins kunnen aflezen uit de bereikte radicaliteit bij de eerste operatie, blijkt het aantal niet-radicale operaties bij de weinig en matig kwaadaardige groepen respectievelijk 21 en 25% te bedragen; in de sterk kwaadaardige groep is dit echter 100%.

Uit de vijfjaars overleving lijkt een duidelijke klinische verdeling in twee groepen mogelijk, die wat biologisch gedrag betreft totaal verschillen. De sterk kwaadaardige groep heeft snel regionale metastasen en infiltreert dusdanig dat radicaliteit bij de operatie moeilijk te bereiken valt. Bijna alle patiënten uit deze groep overleden vrij snel met metastasen op afstand. In de andere groep lijkt bijna altijd een goede prognose mogelijk, mits er radicaliteit wordt bereikt bij de eerste operatie. Histologisch is de afgrenzing tussen de twee groepen moeilijk. De sterk kwaadaardige groep heeft een duidelijke polymorfie met talrijke mitosen en prominente nucleoli. Solide velden van intermediaire en epidermoidcellen moeten overwegen, hoewel klierbuisstructuren kunnen voorkomen. Er is een diepe infiltratie in de omgevende weefsels.

Thorvaldsson (1970) komt tot dezelfde conclusies als Healey en Bhaskar. In een groep van 107 MET van de grote speekselklieren maakt hij op grond van differentiatiegraad een histologische indeling in drie groepen, waarbij hij ongeveer dezelfde criteria lijkt te gebruiken als Healey. Van de 93 patiënten uit de eerste twee groepen overleed er slechts 1, en wel aan metastasen op afstand; in de sterk kwaadaardige groep waren dit er 8 van de 14.

Conclusie

Op grond van het klinische gedrag lijkt een indeling in twee groepen gerechtvaardigd. De sterk kwaadaardige groep is met behulp van de differentiatiegraad en de infiltratieve groei te identificeren. Van de overige MET zal het grootste deel zich goedaardig gedragen mits een adequate therapie van de primaire tumor mogelijk is. Een klein aantal gevallen in

deze groep zal toch metastaseren zonder dat dit op grond van het pathologisch-anatomische beeld voorspelbaar is.

In de slecht gedifferentieerde groep mucoepidermoidtumoren is het vaak moeilijk om de diagnose MET pathologisch-anatomisch te stellen. Valt deze groep weg omdat hij niet voldoet aan strikte criteria, dan wordt de prognose van de groep MET opeens veel beter. Grote verschillen in aantal en in prognose tussen op verschillende plaatsen bewerkte series kunnen daarmee verklaard worden.

Daarnaast is het de vraag of de MET waarbij de epidermoidcomponent een goed geordend fraai beeld te zien geeft, tot de slecht gedifferentieerde tumoren gerekend moet worden. Immers, de plaveiselcelachtige differentiatie is niet of nauwelijks aan te tonen (zie pag. 16).

Op grond van de overwegingen in het voorgaande werd het patiëntenmateriaal uit onze groep ingedeeld naar de differentiatiegraad van de adenocomponent.

1.10. Metastasering en beloop

Regionale metastasering naar de halslymfklieren treedt op bij vele weinig gedifferentieerde MET. Meestal zijn dit tumoren met een uitgesproken diepe infiltratie in de omgevende weefsels, waarvan het celbeeld de kenmerken van een carcinoom heeft. Healey (1970) vond regionale metastasen bij 5 van de 9 weinig gedifferentieerde MET. Thorvaldsson (1970) vond deze bij 3 van de 14. Bij de beter gedifferentieerde tumoren werd door deze twee auteurs geen regionale metastasering gevonden.

Metastasen op afstand komen voor bij de weinig gedifferentieerde tumoren. Ook bij de beter gedifferentieerde tumoren kunnen echter metastasen op afstand voorkomen, die soms pas geruime tijd na de excisie van een histologisch weinig kwaadaardige MET worden vastgesteld. Metastasen op afstand werden beschreven in botten, longen en hersenen.

Van de 10 patiënten uit onze groep kregen 2 patiënten een lokaal recidief, halskliermetastasen en metastasen op afstand. Het lokaal recidief ontstond na respectievelijk 1 en 7 maanden; de halskliermetastasen bij de ene patiënt direct na de eerste behandeling, bij de andere na 24 maanden. De ene tumor was slecht, de andere matig gedifferentieerd.

Het percentage patiënten met MET dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling, daalde tot 80 na 7 maanden en bleef daarna gelijk. De 8 overige patiënten hadden een follow-up van 40 tot 216 maanden.



Acinuseeltumor.
Atlas du Cancer 1924. Masson. Epithélioma glandulaire trabeculaire.

2. ACINUSCELTUMOR

2.1. Definitie

De acinusceltumor (ACT) is opgebouwd uit cellen die een sterke gelijkenis tonen met de cellen van de sereuze acini van de parotis. De ronde of polygonale cellen die gerangschikt zijn in velden of acini, hebben over het algemeen een karakteristiek basofiel cytoplasma met granulae.

2.2. Geschiedenis

Deze tumor werd waarschijnlijk voor het eerst beschreven door Nasse in 1892. Hij beschreef vier adenomen van de parotis, die hij tezamen met een aantal carcinomen tot de epitheliale gezwellen rekende. Het pleomorfe adenoom, toen mengtumor geheten, rekende hij tot de mesenchymale gezwellen. De vier adenomen waren alle gelobd en omgeven door een zeer dun bindweefselkapsel. Op doorsnede waren zij rood tot geelgrauw en op vele plaatsen bruin gepigmenteerd ten gevolge van oude bloedingen. Door kleine cysten en spleten leek het sneevlak spongies; in een van de adenomen bevond zich een grote cyste. De sneevlakken waren iets grofkorreliger dan die van een normale speekselklier. De hoeveelheid stroma was gering, soms waren er echter duidelijke bindweefselschotten. De cellen waren groot, polygonaal tot kubisch, nooit cilindrisch. Het protoplasma was donker basofiel gegranuleerd. De grote kern lag excentrisch dicht bij de celbasis. De cellen vormden alveoli, die echter onregelmatiger van vorm waren dan bij de normale klieracini. Door de geringe hoeveelheid stroma was het vaak moeilijk de aparte alveoli te onderscheiden. Het lumen in de alveoli was weinig opvallend; soms echter was er een samenvloeiing waardoor grote cysten konden ontstaan. De inhoud van de alveoli was slijmig sereus, soms met bijmenging van bloed. Nergens werd in deze vier tumoren slijm, kraakbeen of hyaline gevonden. Nasse beschreef hier een tumor waarvan de cellen leken op die van de sereuze acini in de parotis. Uit zijn beschrijving blijkt nergens dat hier sprake is van infiltratieve groei en ook niet van carcinomateuze ontaarding.

Deze 'zuivere adenomen' die Nasse tegenover carcinomen stelde, stonden naast de groep van volgens hem mesenchymale gezwellen, waarvan de grootste groep de mengtumoren vormden.

Ook Masson beschreef en illustreerde in 1924 twee tumoren uitgaande van de parotis als het 'épithélioma glandulaire' (afbeelding 1). De histologische beschrijving komt overeen met die van Nasse. Duidelijk beschreef Masson het fijngegranuleerde basofiele cytoplasma. Opvallend was echter dat hij vond dat deze tumoren infiltratief in de omgeving groeiden en een

ervan zelfs aanleiding gaf tot huidulceraties. Nadien werd over het algemeen aangenomen dat deze tumor zich goedaardig gedroeg en tot de monomorfe adenomen gerekend kon worden.

In 1953 beschreef Buxton een aantal van deze tumoren onder de naam sereuze celadenomen en sereuze celcarcinomen. Het pathologisch-anatomische beeld van beide groepen was identiek; enige van deze tumoren gedroegen zich echter klinisch kwaadaardig, zodat hij meende een scheiding in twee groepen te moeten maken.

Godwin (1954) beschreef dat er in een groep van 27 ACT één patiënt regionale metastasen ontwikkeld had, en dat er bij anderen metastasen op afstand waren opgetreden. Op grond van het histologische beeld had hij deze metastasen niet verwacht. Hij noemde deze tumor sindsdien het acinusceladenocarcinoom.

Evenals Godwin ontdekten Foote en Frazell in 1954 dat deze tumoren op afstand konden metastaseren en zij meenden dat de naam acinusceladenocarcinoom beter was dan de naam acinusceltumor. Ondanks het feit dat deze tumoren lokaal kunnen infiltreren en metastasen op afstand kunnen geven, stelde Thackray (1974) dat het beter is om te spreken van acinusceltumor en niet van acinuscelcarcinoom, omdat op het histologische beeld niet altijd te voorspellen is hoe deze tumor zich klinisch zal gedragen.

2.3. Lokalisatie en voorkomen

De ACT komt bijna uitsluitend voor in de parotis. Clarke (1969) vond 92% van de ACT in de parotis en slechts zeer zelden een ACT in de glandula sublingualis of submandibularis.

Godwin (1954) vond op 900 tumoren van de grote speekselklieren 22 ACT die uitsluitend in de parotis gelokaliseerd waren. De ACT vormen 2 tot 4% van alle in de parotis voorkomende tumoren en 7 tot 19% van alle maligne parotistumoren. Bij Eneroth (1966) waren deze percentages respectievelijk 2,2 en 12. Het percentage ACT in series maligne parotistumoren wordt zeer wisselend opgegeven. Chong (1974) vond 18% ACT; Levitt (1981) 8,4% op een verzamelde serie van 861 maligne epitheliale tumoren.

Bilaterale speekselkliertumoren zijn zeldzaam; bilaterale ACT komen echter voor en zijn al in 1953 door Bauer en Bauer beschreven. Batsakis (1979) rapporteerde 5 bilaterale gevallen. Eneroth (1966) vond 3 bilaterale gevallen in een serie van 63 ACT.

De tumor komt 2 tot 3 maal meer voor bij vrouwen dan bij mannen. Hoewel de ACT in alle leeftijdsgroepen voorkomt, ook bij kinderen, ziet

men de meeste gevallen toch tussen 40 en 70 jaar. Eneroth vond in zijn serie patiënten een gemiddelde leeftijd van 45 jaar, bij Chong was dit 52 jaar.

In onze serie kwamen er 6 ACT op 101 primaire maligne parotistumoren voor. Van de 6 patiënten waren er 3 tussen 40 en 60 jaar en de verdeling tussen mannen en vrouwen was gelijk. Bilaterale tumoren kwamen niet voor.

2.4. Klinisch beloop

De voorgeschiedenis varieert zeer in duur en kan lopen van 7 weken tot 40 jaar (Chong 1974). Omdat de zwelling in de parotis vaak een onschuldige indruk maakt en slechts zeer langzaam in grootte toeneemt, is het tijdsinterval tussen eerste symptoom en eerste behandeling vaak lang. Het klinische beeld verschilt in principe niet van dat van de benigne parotistumoren, zoals het pleomorfe adenoom. In een aantal gevallen wordt pijn als bijkomend symptoom gevonden. Chong vond bij 38% van zijn patiënten pijn, Abrams (1965) bij 44% en Kleinsasser (1967) geeft aan dat de helft van zijn patiënten dit symptoom heeft. De pijn wordt aangegeven als een diffuse pijn in de parotis. De pijnlokalisatie is door de patiënt vaak niet goed aan te geven; een enkele maal was de pijn heftig en leek dan uit te gaan van het temporomandibulaire gewricht. Partiële of algehele N. facialisuitval is een enkele maal primair beschreven (Bird 1979), meestal echter secundair na een irradicale ingreep.

Wat betreft de aard van de zwelling spreken de meeste auteurs over een vaste of elastische zwelling die goed verschuifbaar is. Kleinsasser spreekt van een harde hoekige tumor die slecht beweeglijk is. Thackray (1974) daarentegen meent dat de tumor niet zo vast aanvoelt als de meeste pleomorfe adenomen.

In ons eigen materiaal was bij 3 van de 6 patiënten de voorgeschiedenis langer dan 2 jaar, bij 2 hiervan zelfs langer dan 10 jaar. Geen van deze patiënten had een N. facialisuitval, noch klinisch vaststelbare halskliermetastasen noch metastasen op afstand. Wel gaven 3 patiënten aan dat de tumor pijnlijk was.

2.5. Macroscopie

De ACT is meestal een goed omschreven gelobde tumor, vaak omgeven door een kapsel dat soms uit fibreus weefsel bestaat, maar soms ook gevormd wordt door een laagje samengedrukt omgevend weefsel. De consis-

tentie is vast elastisch, behalve wanneer er cystevorming is. Er is eigenlijk niets toe te voegen aan de beschrijving zoals deze door Nasse gegeven werd en geciteerd is bij de geschiedenis van het ACT (2.2).

In ons eigen materiaal vonden wij bij 3 van de 6 patiënten een duidelijk omkapselde tumor.

2.6. Microscopie

De ACT is voornamelijk opgebouwd uit polygonale cellen, die geïjkenis tonen met de cellen van de normale acini van de sereuze speekselklieren. Het cytoplasma is korrelig, basofiel en PAS + (diastaseresistent). Mucikarmijn en alcian bluekleuring zijn veelal negatief, hetgeen erop wijst dat er geen mucusvorming in de cellen is. De korreling in het cytoplasma is soms heel fijn, soms echter zo grof dat de kerngrenzen overdekt worden. Abrams (1965) beschrijft verschillende celtypen die in een ACT kunnen voorkomen. Naast de boven beschreven sereuze 'acinuscel' staat de schakelgangcel, die kleiner is en kubisch van vorm met een centraal gelegen kern. De granulering van het cytoplasma ontbreekt vaak, evenals de basofilie; het cytoplasma is amfoetier of eosinofiel. Naast deze twee soorten cellen treft men allerlei andere celtypen aan, onder andere een gevacuoliëerde cel met soms zeer kleine intracellulaire cysten. Ook kunnen in de ACT 'heldere' cellen voorkomen. De zymogeen granulae van zowel de normale acinuscel als de ACT-cel zijn labiel en kunnen door de fixatie verloren gaan waardoor de heldere cel ontstaat (Thackray 1974). Tenslotte kunnen er op oncocyten gelijkende cellen aanwezig zijn, die eosinofiel, PAS + en diastaseresistent zijn. De verschillende celtypen kunnen naast elkaar in dezelfde tumor voorkomen.

De cellen liggen gerangschikt in acini die meestal groter zijn dan de acini van de normale speekselklier. Deze acini vormen grote velden waarin een fijn fibreus stroma ligt dat lymfocytenophopingen kan bevatten. De tumor is sterk gevasculariseerd waardoor veel bloedingen worden gezien. De cellen der acini liggen langs fijne fibreuze septa in een palissade rangschikking. Het lumen van de acini is gewoonlijk klein. Afvoergangen ontbreken in de ACT. Wanneer de tumorcellen geen secreet vormen, ontstaat een solide beeld. Deze solide opbouw komt in de serie van Abrams (1965) bij 44 van de 77 tumoren voor. Zowel door Abrams als door Kleinsasser (1967) zijn ook andere vormen van tumoropbouw beschreven, welke ontstaan door ophoping van secretieprodukten die niet afgevoerd kunnen worden. Thackray (1974) steunt deze opvatting door er op te wijzen dat

dergelijke histologische beelden ook ontstaan door het inspuiten van contrastmedium in de afvoergang van de normale speekselklier. Abrams en Kleinsasser komen tot ongeveer een zelfde indeling.

De gedachtengang volgend van Abrams, Kleinsasser en Thackray is het voorstelbaar dat door zuiver mechanische oorzaken vanuit het solide type het microcystische, het papillaircystische en het folliculaircystische type kunnen ontstaan. De microcystische vorm (Abrams) of vacuolaircystische vorm (Kleinsasser) ontstaat door celwandruptuur en het samenvloeien van oorspronkelijk intracellulaire vacuolen. Zo ontstaan er multiële kleine cysten waaromheen cellen liggen zonder duidelijk celmembraan, die als het ware in elkaar overlopen en een syncytium vormen. Er ontstaat een onregelmatige op 'kant' gelijkende structuur.

De papillaircystische vorm zou volgens Kleinsasser op dezelfde wijze ontstaan. Hij rekende deze dan ook niet tot een aparte groep. Abrams deed dit wel en vond deze structuur in 28 van de 77 tumoren. Bij 13 van deze tumoren werd de histologische opbouw er zelfs door bepaald.

Het folliculaircystische type lijkt sprekend op thyreoidfollikels. De 'follikels' zijn gevuld met homogeen op colloid gelijkend PAS + materiaal. Dit beeld wordt verklaard door de overmatige uitzetting van de acini waarin het secreet wordt afgescheiden.

Hanson (1975) legde er de nadruk op dat de ACT zich kan manifesteren als een cisteuze tumor bestaande uit een dikke fibreuze cystewal waarbinnen zich papillaire woekeringen bevinden die vaak bestaan uit de typische cellen zoals boven zijn beschreven. Verschillende celtypen en vormen van tumoropbouw worden naast elkaar in één soort tumor gezien.

De groeiwijze van de ACT is meestal expansief, soms infiltratief. De tumoren zijn meestal goed gedifferentieerd en weinig polymorf.

In ons eigen materiaal kwam het histologische beeld overeen met bovenstaande beschrijving. Weinig infiltratie werd gezien bij 4 patiënten, een duidelijke infiltratie bij 2 patiënten. Bij één van deze twee patiënten was de tumor niet omkapseld, bij de andere infiltreerde de tumor door de kapsel heen.

2.7. Histogenese

Gezien de gelijkenis met de sereuze acinuscellen lijkt het voor de hand te liggen dat de ACT ook uit deze cellen afkomstig is. In de literatuur zijn er wat betreft dit punt weinig problemen. Bijna vanzelfsprekend is altijd aangenomen dat de ACT of uit de sereuze acinuscel of uit de schakelgangcel

zijn oorsprong zou vinden. Ultrastructurele studies van Erlandson (1972), Kay (1972) en Kleinsasser (1967) bevestigen dit.

2.8. Differentiële diagnose

Deze tumor heeft over het algemeen een dermate kenmerkend beeld met zijn typisch gekorrelt basofiel PAS + cytoplasma dat er differentieel-diagnostisch weinig problemen zijn. Moeilijker is het de tumor te herkennen als ACT, indien deze grotendeels is opgebouwd uit 'heldere' cellen. In zo'n geval moet hij gedifferentieerd worden van een metastase van een Gravitumor of een metastase van een bijschildkliertumor.

Ook een MET kan grotendeels uit heldere cellen bestaan. Deze laatste echter zijn glycogeenrijk en dus wel PAS +, maar niet diastaseresistent.

Indien de ACT opgebouwd is uit op oncocyten gelijkende cellen, is differentiatie van het eosinofiel adenoom (oncocytoom) toch mogelijk doordat de architectuur van het oncocytoom over het algemeen meer solide is dan die van de ACT.

2.9. Relatie tussen histologisch beeld en prognose

Evenals bij de MET blijkt er geen duidelijke relatie te zijn tussen het histologisch goedaardig aspect van de tumor en het klinische beloop. In de literatuur wordt de ACT bijna altijd beschreven met de cytologische kenmerken van een goedaardige tumor. Abrams (1965) zocht in een groep van 72 ACT tevergeefs naar een correlatie tussen het klinische gedrag en de histologische kenmerken, zoals verdeling van verschillende celtypen, mitose-activiteit, polymorfie en groeipatroon.

Eneroth (1966) verdeelde 37 ACT in twee groepen. De ene groep van 31 tumoren toonde geen infiltratie of hoge mitosefrequentie, de andere groep van 6 tumoren toonde of een sterke infiltratie of een hoge mitosefrequentie of beide. Hoewel de prognose in de tweede groep uitermate slecht was en 4 van de 6 patiënten ten gevolge van de tumor overleden, bleken er ook van de eerste groep 5 van de 31 patiënten door de tumor te overlijden. In deze hele groep van 37 tumoren bleek geen enkele tumor sterk polymorf te zijn.

De infiltrerende groei en de hoge mitosefrequentie lijken dus belangrijke graadmeters te zijn om de mate van kwaadaardigheid te bepalen. Abrams vond bij 14 van de 77 tumoren infiltratie. Perineurale invasie werd één maal gezien; vasculaire infiltratie werd niet waargenomen. De tumoren die goed omkapseld waren of bestonden uit grote cysten, kregen geen recidieven en metastaseerden niet.

2.10. Metastaseringspatroon en beloop

Onafhankelijk van het histologische beeld kan de ACT hetzij lymfogeen, hetzij haematogeen metastaseren. Metastasen op afstand zijn beschreven naar botten, longen, hersenen en buikorganen.

Het percentage van de tumoren dat metastaseert is moeilijk aan te geven, omdat de meeste series vrij klein zijn. Ook is er bijna nooit een splitsing gemaakt tussen de primair behandelde tumorgroep en een groep die secundair met recidieven ter behandeling kwam.

Bijna nergens werd de radicaliteit van de primaire operatie betrokken op de frequentie van de metastasering. Godwin (1954) rapporteerde 4 tumoren met metastasen op afstand in een groep van 27 patiënten. Eén van deze tumoren was eveneens regionaal gemetastaseerd. In deze groep kwam echter 16 maal een lokaal recidief voor. Abrams (1965) vond in zijn serie van 72 tumoren dat bijna 85% noch metastaseerde noch een lokaal recidief ontwikkelde. Bij 6 patiënten (8,3%) kwam een lokaal recidief voor, terwijl 6,9% metastaseerde. Hij legde verband tussen het lokale recidief, de regionale metastasering en de primaire therapie. Alle 6 patiënten met een lokaal recidief hadden een inadequate primaire therapie ondergaan. Deze bestond uit een enucleatie of het verwijderen van een cysteuze tumor die gedurende de operatie gebarsten was. In twee gevallen waarbij regionale metastasering voorkwam bleek dat herhaalde chirurgische procedures voorafgegaan waren.

Het lijkt dat bij goed te behandelen tumoren het percentage regionale metastasen erg laag moet zijn. De metastasen op afstand kwamen voor bij de twee diep gelegen gefixeerde tumoren.

Eneroth (1966) vond in een serie van 37 patiënten een vijfjaars overleving van 89%, die terugliep tot 56% na 20 jaar. De lokale recidieven kunnen lang op zich laten wachten. Grage (1961) beschreef een patiënt bij wie het recidief pas na 27 jaar ontstond. Spiro (1975) vond een lokaal recidief 19 jaar na de eerste behandeling van de ACT.

In ons eigen materiaal werden bij 6 primair geopereerde patiënten geen regionale metastasen gevonden of metastasen op afstand aangetoond. Eén patiënt verdween na 60 maanden tumorvrij uit de follow-up. Een andere patiënt uit de groep ontwikkelde een lokaal recidief na 62 maanden en overleed aan de tumor. Het percentage patiënten met ACT dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling, daalde tot 80 in 62 maanden en bleef daarna gelijk. De 4 overige patiënten hadden een follow-up van 84 tot 132 maanden.

3. ADENOIDCYSTISCH CARCINOOM

3.1. Definitie

Het adenoidcystisch carcinoom (ACC) is een sterk infiltratief groeiende kwaadaardige tumor met een typisch zeefvormige (cribriforme) architectuur. De tumor is opgebouwd uit cellen van het type dat de proximale afvoergangen bekleedt en uit op myoepitheel gelijkende cellen. Zij zijn gerangschikt als buisvormige structuren of als grote solide velden waarin zich cystische ruimten bevinden (Thackray 1974).

Kenmerkend is de sterk infiltratieve groei, de hoge differentiatiegraad en de groeiwijze in velden waarin ronde gaten te vinden zijn. Deze gaten gevuld met hyaline tussenstof hebben de tumor de vroegere naam 'cylindroom' gegeven.

3.2. Geschiedenis

Billroth (1856) behoorde tot de eerste auteurs die deze tumor beschreef. In zijn 'Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße' zag Billroth in dit 'cylindroom' hyaline cylinders. Hij meende hierin de ontwikkeling van de bloedvaten te kunnen bestuderen. Deze glasheldere cylinders en kolven waren karakteristiek voor deze tumor en vormden een samenhangend netwerk waaromheen zich een ander systeem van uit cellen bestaande cylinders slingerde. De eerst genoemde cylinders zouden uit structuurloos bindweefsel bestaan dat de cellen omgaf en er het stroma van vormde; tevens vormden zij de weg die de vaten moesten nemen.

Billroth beschrijft de kliniek en de behandeling van een tumor, die gelokaliseerd was in de laterale ooghoek tussen bulbus en orbita en waarschijnlijk uitging van de traanklier. Het 'cylindroom' was 3 jaar voor behandeling ontstaan bij een 22-jarige man en sindsdien langzaam gegroeid. Bij operatie barstte de tumor, hoewel hij gemakkelijk uit te pellen was. Tussen de eerste operatie in 1852 en de dood van de patiënt in 1855 ontstond 7 maal een lokaal recidief. Er werden telkens groter wordende operaties uitgevoerd. Twee maanden na een op zich goed geslaagde maxillaresectie overleed hij onder verschijnselen die deden denken aan een doorgroei naar de hersenen.

Uit dit verhaal blijkt de sterk infiltratieve groeiwijze van de tumor. Door het ontbreken van lymfkliermetastasen en de verdere goede gezondheidstoestand van de patiënt wilde Billroth deze tumor geen carcinoom noemen, mede omdat hij geen metastasen op afstand had kunnen aantonen.

In de eeuw daarna en eigenlijk nu nog geeft de naam 'cylindroom' aanlei-

ding tot veel begripsverwarring, omdat de naam niet duidelijk genoeg het kwaadaardige karakter van het adenoidcystisch carcinoom, voortaan ACC genoemd, aangeeft. Ook in het pleomorfe adenoom komen cylindromateuze structuren voor; deze tumor heeft echter niet het infiltratieve karakter van het ACC. De naam ACC werd in 1930 door Spies, en omstreeks die tijd ook door Ewing, voorgesteld om duidelijk het kwaadaardige karakter van de tumor aan te geven en deze af te grenzen van het benigne pleomorfe adenoom met 'cylindromateuze' partijen. Ook Foote en Frazell spraken in 1954 hun voorkeur voor deze naam uit.

3.3. Lokalisatie en voorkomen

Het ACC komt niet alleen voor in de grote speekselklieren, maar ook in de kleine speekselklieren van de orofarynx en in het slijmvlies van de hele tractus respiratorius tot in de kleinste vertakkingen van de bronchiaalboom toe. Volgens Spiro (1974) vormen de ACC 30% van het totale aantal adenocarcinomen in dit gebied. Er is een vrij groot aantal ACC van de parotis beschreven. Relatief frequenter dan in de parotis komt deze tumor voor in de glandula submaxillaris en in de klieren van het palatum: 16 resp. 20 tot 22% van alle tumoren tegen 2% in de parotis (Eneroth 1970, Spiro 1974).

Van de maligne epitheliale parotistumoren behoort 14% tot het ACC (Conley 1974). Wat betreft het verschil in voorkomen tussen mannen en vrouwen lopen de meningen in de literatuur nogal uiteen. Over het algemeen wordt beschreven dat het ACC iets meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen (Blanck 1967, Spiro 1974, Conley 1974). De tumor komt op alle leeftijden voor, maar uiterst zelden bij personen jonger dan 20 jaar. De gemiddelde leeftijd ligt tussen 40 en 50 jaar. Conley vond 73% van de ACC tussen 40 en 70 jaar.

In ons materiaal vormt het ACC 11% van de parotistumoren. Er waren totaal 11 patiënten, 6 mannen en 5 vrouwen. Van deze groep waren er 5 tussen 40 en 70 jaar, 3 patiënten waren jonger dan 40 jaar.

3.4. Klinische beschrijving

Het ACC van de parotis is een langzaam tot zeer langzaam groeiende maligne tumor. De voorgeschiedenis van het ACC is in vergelijking met het pleomorfe adenoom meestal vrij kort. Spiro (1974) vond dat in tweederde van de gevallen de symptomen korter dan een jaar bestonden. Bij 10 van de 242 patiënten bestonden de symptomen langer dan 10 jaar.

Bij lokalisatie in de parotis manifesteert het ACC zich meestal als een vrij

vaste zwelling achter de kaakhoek. Ook bij klinisch scherp begrensde gevallen kan er al een zeer uitgebreide infiltratieve groei in de omgeving bestaan. Berucht is de niet destructieve groei langs sensibele en motorische zenuwen die door de parotis lopen, waarbij het zelden tot ernstige prikkelings- en uitvalsverschijnselen komt.

Eby (1972) vond bij 12 ACC van de parotis geen enkele maal pijn als klacht en maar één maal een geringe parese van de N. facialis. Marsh (1979) beschreef 13 patiënten met ACC van de grote speekselklieren van wie er 8 pijnklachten hadden; bij 2 van de 5 parotistumoren was er een partiële N. facialisuitval. Perzin (1978) stelde dat de tumor in de parotis bij het ACC meestal pijnloos is, maar wijst er wel op dat pijn en N. facialisuitval als eerste symptoom van een ACC kunnen voorkomen zonder dat er sprake is van een palpabele zwelling in het parotisgebied.

Van onze patiënten hadden er 5 van de 11 een voorgeschiedenis korter dan 2 jaar; bij 2 patiënten was deze langer dan 5 jaar. In deze groep bestond 4 maal een partiële uitval van de N. facialis, terwijl 4 andere patiënten pijn als klacht vermeldden. In de secundair behandelde groep ACC bleek er 1 patiënt te zijn die jarenlang geobserveerd was wegens een onbegrepen N. facialisuitval, die bleek te berusten op een ACC.

3.5. Macroscopie

De consistentie van het ACC is vast. Het sneevlak is grijswit. De grotere tumoren zijn vrijwel altijd onscherp begrensd als gevolg van een diffuse uitbreiding in de omgevende weefsels. De kleinere tumoren lijken soms omkapseld. Bij microscopisch onderzoek blijkt echter dat dit een effect is van compressie van parotisweefsel op enkele plaatsen, maar dat tumorsprietten gewoonlijk tot ver buiten deze zone reiken. De macroscopisch meetbare grootte van deze tumoren ligt meestal tussen 2 en 5 cm (Spiro 1974, Eneroth 1966).

Ook in onze serie bleken 6 van de 8 ACC waarvan de grootte in het pathologisch-anatomische verslag vermeld was, tussen 2 en 4 cm groot te zijn. Bij de microscopische beoordeling bleken 9 van de 11 tumoren zich uit te breiden buiten de parotis.

3.6. Microscopie

Het ACC is opgebouwd uit twee soorten cellen. Meestal overwegen de op myoepitheel gelijkende cellen. Dit zijn ronde tot ellipsvormige cellen met

weinig donker isomorf cytoplasma. De kernen zijn hyperchroom. Het tweede celtype lijkt op de cellen die het lumen bekleden van de proximale gangen dicht bij de speekselklieracini. Het cytoplasma is eosinofiel. De kern is bleek, vesiculair en bevat meestal een duidelijke nucleolus (Stewart 1961, Thackray 1974). Over het algemeen kenmerkt deze tumor zich door grote velden van de op myoepitheel gelijkende cellen. Deze velden omsluiten naast de al beschreven klierbuisjes vooral de scherp begrensde, als het ware uitgeponste pseudocysten. Deze cysten vormen kleine en grote 'gaten' die gevuld zijn met een basofiel mucoid materiaal, dat naar binnen toe meer hyalien en eosinofiel wordt. Vaak wordt dit zeefvormige of cribri-forme patroon niet onder een rechte hoek doorsneden en zijn de 'cylinders' min of meer in lengterichting getroffen, omgeven door strengen myoepitheelcellen. Een enkele maal overweegt in de structuur de vorming van klierbuisjes. Het lumen is dan vaak cystisch verwijd en begrensd door de grotere eosinofiele cellen met daaromheen weer een mantel van op myoepitheel gelijkende cellen. Deze echte klierbuisjeslumina bevatten eosinofiel, PAS + materiaal.

De twee bovengenoemde secretieprodukten zoals die voorkomen in de klierbuizen en in de pseudocysten zijn verschillend van aard. Al in 1942 onderscheidden Hemplemann en Womack in het pleomorfe adenoom een epitheliaal en een mesenchymaal mucine. Azzopardi (1959) werkte dit verder uit, ook voor het ACC. Hoewel de klierbuizen in het ACC veel minder talrijk en opvallend zijn dan in het pleomorfe adenoom, vond hij toch een duidelijk epitheliaal mucine, dat sterk PAS + reageert ook na voorbehandeling met diastase. De alcian bluekleuring is zwak positief, hetgeen erop wijst dat er geen zure mucopolysacchariden aanwezig zijn. De methyleenblauwuitdoving bij een pH van 5,4 wijst eveneens in deze richting.

Het basofiele secretieprodukt en het hyaline materiaal in de pseudocysten en rond de tumor is daarentegen maar zwak PAS +. De sterk positieve alcian bluereactie en de methyleenblauwuitdoving bij lage pH duiden op de aanwezigheid van zure mucopolysacchariden. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat de aanwezigheid van twee soorten cellen al bevestigd lijkt uit de twee soorten secretieprodukten die zijn aangetoond. Het eerste produkt past goed bij een secretieprodukt van epitheliale oorsprong, terwijl het secretieprodukt van de op myoepitheel gelijkende cellen mesenchymaal lijkt. Naast het karakteristieke cribri-forme beeld zien we soms solide velden met maar weinig pseudocysten en cylinders. In deze grote velden kunnen ook haarden coagulationecrose optreden. Het celbeeld kan een dedifferentiatie tonen waardoor het beeld van de

kleine donkere cellen met weinig cytoplasma en weinig interstitium verandert tot grotere cellen met grotere vesiculaire kernen en duidelijke nucleoli. Meestal toont het ACC weinig mitosen behalve als er dedifferentiatie optreedt.

Kenmerkend voor het ACC zijn het ontbreken van een kapsel en de sterk infiltratieve groeineiging vooral in de lymfescheden langs de zenuwen en in de scheidingsvlakken tussen de weefsels.

Bij het microscopisch onderzoek kan het lijken of de tumor expansief groeit. Bij verder zoeken blijkt dan bijna altijd dat de tumor toch infiltreert langs zenuwen. Blanck (1967) vond bij 28 van de 35 ACC van de parotis duidelijke infiltratie in de parotis zelf en/of in de omgeving. In 20 gevallen was er een duidelijke perineurale of intraneurale groei. Zelfs bij de tumoren die meer expansief dan infiltratief leken te groeien, bleek toch dat er enkele waren die perineurale groei toonden. Bij geen van de 35 tumoren werd primair intravasculaire groei gevonden.

Ook kan een sterke botinfiltratie optreden zonder destructie of reactieve botvorming, doordat de tumor gebruik maakt van bestaande wegen zoals de Haversse kanalen.

3.7. Histogenese

Het ACC bestaat evenals het pleomorfe adenoom uit myoepitheelcellen en basale cellen die waarschijnlijk ontstaan zijn uit de cellen van de proximale afvoergangen van de acini.

3.8. Differentiële diagnose

De differentiële diagnose tussen het ACC en het pleomorfe adenoom kan moeilijk zijn, daar beide tumoren uit zowel epitheel als myoepitheel bestaan. De tussenstof bij het ACC, bestaande uit mucoid basofiel materiaal overgaand in een meer eosinofiel hyalien materiaal, kan veel gelijkenis vertonen met het myxochondroïde materiaal in het pleomorfe adenoom. Bij het pleomorfe adenoom echter liggen de cellen verspreid in het myxochondroïde materiaal; bij het ACC daarentegen is er een scherpe scheiding tussen cellen en mucoid materiaal. Hoewel er histologisch zeker overgangsvormen zijn tussen het ACC en het pleomorfe adenoom, stelden Hübner (1971) en Feyrter (1961) dat ze in ieder geval als klinisch afgrensbare groepen te onderscheiden zijn.

Het kan moeilijk zijn het ACC te onderscheiden van het adenocarcinoom. Afgezien van het feit dat in het adenocarcinoom de typische tussenstof van het ACC ontbreekt, zijn de cellen in het adenocarcinoom meer polymorf en is het aantal mitosen vaak talrijk (Evans 1970).

Het basaalceladenoom kan verward worden met het ACC, maar is veel scherper omschreven en toont geen infiltratie.

3.9. Relatie tussen histologisch beeld en prognose

Al in 1961 vestigde Stewart er de aandacht op dat in sommige ACC de cellen opvallend groot zijn met vesiculaire kernen en prominente nucleoli. In deze tumoren zag hij necrose en veel infiltratie. Opvallend was het snelle fatale beloop.

Eby (1971) trachtte in een groep van 54 patiënten met ACC een relatie te vinden tussen het histologische beeld en de prognose. Het klinische beloop van deze ACC overziend viel hem op dat er naar het gedrag duidelijk twee groepen te onderscheiden vielen, waarvan één groep een snel en ernstig beloop had. Naast het normale zeefvormige beeld waren in deze laatste groep solide velden met kleinere of grotere haarden coagulatieneecrose, wijzend op snelle groei. De cellen in deze velden hadden of een 'basaloïd' patroon of waren 'anaplastisch'. Het basaloïde patroon kenmerkte zich door cellen met weinig cytoplasma die vaak kleine cystische ruimten omgaven. Er was nauwelijks tussenstof aanwezig. De kernen waren donker, zonder nucleoli en toonden geen mitosen. Het anaplastische type bestond uit ternauwernood samenhangende cellen met vesiculaire kernen en duidelijke nucleoli. De boven beschreven beelden vond Eby bij 7 van de 9 patiënten bij wie het ziektebeloop snel en ernstig verliep.

Hiernaast onderscheidde hij een groep waarbij het beloop gunstig was zonder recidieven of metastasering. Deze groep toonde een regelmatig zeefvormig beeld waarbij de hyaline cylinders omgeven waren door een mantel van een of meer lagen gelijkvormige cellen. Er was geen duidelijke infiltratie, wel expansieve groei.

Op basis van deze studie verdeelde Spiro (1974) 242 ACC in drie groepen. Merkwaardig is dat Eby zelf in zijn publikatie geen strikte scheiding in drie groepen maakt, maar alleen de groep met de duidelijk slechte prognose probeert aan te wijzen. Spiro concludeert dat deze indeling geen significante verschillen in prognose te zien geeft. Hij meent dat de klinische staging (T-stadium) een betere leidraad voor de prognose is. Evenals Eby meende Thackray (1960) dat er een correlatie was tussen de histologie en het klinische gedrag. Eneroth (1968) deelde 37 ACC van het palatum in naar het overwegen van de cribriforme structuur of het overwegen van de solide structuur en vond dat tumoren met een cribriforme structuur een betere prognose hadden dan de tumoren met een overwegend 'solide' patroon. Perzin (1978) meende dit te kunnen bevestigen. Daarnaast meent

hij evenals Spiro dat ook de uitgebreidheid van de tumor en de kwaliteit van de primaire chirurgische behandeling prognosebepalend is.

3.10. Metastasering en beloop

De groeiwijze en de langzame groei maken dat het jaren kan duren voordat een lokaal recidief na een inadequate ingreep manifest wordt en dan vaak ver buiten het oorspronkelijke operatiegebied blijkt te reiken. Regionale metastasering is ongewoon, wel is er vaak een directe ingroei in aangrenzende lymfklieren. Metastasen op afstand kunnen pas na vele jaren manifest worden. Er is een voorkeur voor metastasering naar de longen. Door de vaak langzame groeiwijze van de tumor is de overleving na het constateren van metastasen op afstand nog lang.

In ons eigen materiaal ontstonden bij 5 van de 11 patiënten lokale recidieven; bij 3 binnen twee jaar, bij de laatste na 68 maanden. Halskliermetastasen ontwikkelden 2 patiënten, beiden lang nadat metastasen op afstand waren ontstaan. Van de 11 patiënten ontwikkelden er 6 metastasen op afstand. Bij de laatste patiënt werden deze aangetoond na 68 maanden.

Het percentage patiënten met ACC dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling daalde na 68 maanden tot 36 en bleef daarna gelijk. Van de 4 overige patiënten zonder tumor overleed er één na 109 maanden intercurrent. De overige 3 bleven 156, 196 en 204 maanden tumorvrij in de follow-up. De overleving van de patiënten met tumor was lang en bedroeg bij 5 patiënten tussen 74 en 127 maanden.

4. ADENOCARCINOOM

4.1. Definitie

Het adenocarcinoom (AC) is een maligne epitheliale tumor die adeno- of papillaircysteuze structuren vormt. Resten van een pleomorf adenoom mogen niet aanwezig zijn. De tumor moet bestaan uit één celtipe. Mucussecretie kan aanwezig zijn (Thackray 1974).

4.2. Geschiedenis

Onder de naam adenocarcinoom vielen oorspronkelijk tumoren van zeer verschillende aard. Dit was het gevolg van de niet vaststaande criteria voor het adenocarcinoom. In de Amerikaanse literatuur worden ook weinig of niet gedifferentieerde tumoren, indien ontstaan in een klierbuis-

vormend orgaan zoals de speekselklier, adenocarcinoom genoemd. Foote en Frazell (1954) rekenden het trabeculaire en slecht gedifferentieerde carcinoom onder het AC. In 1975 werd er een trabeculair 'adenocarcinoom' uitgaande van de glandula sublingualis beschreven (Mehrhof 1973). Daarnaast is het een probleem of tumoren met mucus secernerend epitheel en/of zegelringcellen waarin mucus kan worden aangetoond met behulp van de PAS- of de mucikarmijnkleuring tot het adenocarcinoom gerekend dienen te worden. Tumoren die nu als aparte typen worden beschouwd, zoals het adenoidcystisch carcinoom of de acinusceltumor, werden vroeger niet als zodanig herkend en vaak tot de AC gerekend (bijv. bij Foote en Frazell). De op klierbuizen gelijkende structuren van het adenoidcystisch carcinoom zijn geen echte klierbuizen; de acinusceltumor vormt evenmin klierbuizen. Blanck (1971) beschreef het mucus producerende adenopapillaire carcinoom als een aparte groep. Uit een vroeger als mucoepidermoidtumoren beschreven groep zonderde hij een aantal mucus producerende adenocarcinomen af. Door de opbouw uit verschillende typen cellen voldoet deze tumor echter niet aan de door Thackray gestelde eisen van het AC. Het klinische gedrag van deze groep leek toch het meest op dat van de MET.

4.3. Voorkomen, klinisch gedrag, microscopie, beloop en prognose

Uit het voorgaande is duidelijk dat er door de geringe eenvormigheid in de histologische criteria ternauwernood goed vergelijkbare groepen AC zijn beschreven. Patey (1965) beschrijft op 85 maligne epitheliale parotistumoren 11 AC, waarvan er 5 tevens de structuur van het pleomorfe adenoom toonden. Conley (1975) vindt 14% AC in een groep maligne epitheliale parotistumoren. Hij stelt dat deze groep AC een gevarieerd histologisch beeld hebben, maar niet passen bij de overige door hem apart beschreven typen parotiscarcinomen.

Het microscopische beeld kan wisselen van velden mucus producerende cellen tot goed gedifferentieerde adenopapillaire beelden. Over het algemeen is de differentiatiegraad slecht, ook in ons materiaal.

Bij de differentiële diagnose is het van belang het AC te onderscheiden van het carcinoom in pleomorf adenoom en de mucoepidermoidtumor. In het AC komt maar één type cel voor en ontbreekt ook de hyaline tussenstof die voorkomt in het CPA.

In 1968 werd door Kleinsasser het 'ductcarcinoom' beschreven. Het microscopische beeld lijkt op dat van het ductcarcinoom van de mamma.

Deze tumor is opgebouwd uit buizen waarvan de wand bestaat uit twee celtypen. De binnenste laag bestaat uit epitheel, de buitenste uit myoepitheel. Meestal wordt beschreven dat de epitheellaag woekert en infiltreert. Thackray (1974) vond dat ook het myoepitheel kon prolifereren en infiltreeren. De tumor gedraagt zich als een carcinoom. Het is de vraag of deze tumor misschien niet tot het CPA of het ACC gerekend moet worden. Het maligne 'oncocytoom' wordt regelmatig in de literatuur beschreven. Oncocyten komen voor in de grote speekselklierorganen (Hübner 1971). Thackray meent dat soms in een AC een zo groot aantal oncocyten kan voorkomen dat de diagnose maligne oncocytoom voor de hand lijkt te liggen.

Het AC metastaseert snel, zowel regionaal als op afstand, en heeft een snel fataal beloop.

In ons materiaal waren 10 adenocarcinomen, waarvan 5 bij mannen en 5 bij vrouwen. De gemiddelde leeftijd van deze groep was significant hoger dan van de overige 91 patiënten met maligne epitheliale parotistumoren. Negen van de tien patiënten waren ouder dan 60 jaar.

De voorgeschiedenis was meestal zeer kort: bij 5 patiënten korter dan 6 maanden, bij 3 korter dan 12 maanden. Bij de overige 2 patiënten was de voorgeschiedenis echter langer dan 10 jaar; bij beiden trad een groeiversnelling op. Een N. facialisuitval kwam bij 5 van de 10 patiënten voor. Regionale metastasering trad op bij 5 patiënten, van wie 4 reeds bij de eerste behandeling halskliermetastasen hadden. Bij 2 electieve HKD werden één maal halskliermetastasen door de hele hals gevonden.

Het percentage patiënten met AC dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling daalde tot 24 in 40 maanden en bleef daarna gelijk. De 2 overige patiënten hadden een follow-up van respectievelijk 61 en 62 maanden.

5. PLAVEISELCELCARCINOOM

5.1. Definitie

Het plaveiselcelcarcinoom (PC) is een tumor waarvan de cellen keratine vormen of intercellulaire bruggen hebben. Er mogen geen mucus secernerende cellen voorkomen (Thackray 1974).

5.2. Geschiedenis

Het was en is nog steeds een omstreden punt in de literatuur of tumoren die alle kenmerken van het plaveiselcelcarcinoom vertonen, maar waarin enige cellen voorkomen met intracellulair gelegen mucus, wel tot de plaveiselcelcarcinomen gerekend kunnen worden. Nog moeilijker wordt het als er mucus secernerende cellen aanwezig zijn. Eneroth (1970) vond bij 345 maligne epitheliale parotistumoren slechts 7 PC zonder mucusproductie. Het aantal MET (mucoepidermoidtumoren) in deze groep was echter 80 (24,5%).

5.3. Voorkomen, klinisch gedrag, microscopie, histogenese en beloop

Het percentage plaveiselcelcarcinomen van het totaal aantal maligne epitheliale parotistumoren is laag. Conley (1975) en Spiro (1975) vonden percentages van respectievelijk 8 en 3. Levitt (1981) vond 4,8%. Wij vonden een percentage van 16.

Een PC in de parotis kan in alle stadia van rijping worden aangetroffen. Naast de individuele celkeratinisatie of het vormen van intercellulaire bruggen kan een rangschikking van cellen in lagen en mozaïeken en 'uien-schil'vorming optreden. Uiteindelijk zien we hoornparelvorming. Een plaveiselcelcarcinoom van de parotis is histologisch niet te onderscheiden van een PC uitgaande van huid of slijmvliezen.

Plaveiselcelepitheel komt normaal in de speekselklieren niet voor, maar ontstaat in de grote afvoergangen van de speekselklier als gevolg van metaplasie. De cellen die de afvoergangen van de parotis bekleden zijn ectodermaal van oorsprong. Deze cellen bezitten de potentie zich te ontwikkelen tot plaveiselcellen, mucus secernerende cellen, talgcellen of oncocyten (Akhtar 1973).

Het is dus zeer goed voorstelbaar dat plaveiselcelcarcinomen die hier ontstaan eveneens mucus secernerende cellen kunnen bevatten.

Niet alleen worden talgkliercellen in de parotis beschreven, maar ook talgcelcarcinomen. Deze tumor werd door Thackray (1974) bij het plaveiselcelcarcinoom ingedeeld.

Het PC is zeer agressief. Het klinische gedrag kenmerkt zich door een snelle groei, soms gepaard gaande met ulceratie en/of N. facialisparese. Bij het eerste onderzoek wordt vaak een harde tumor met duidelijke infiltratie in de omgevende weefsels gevonden. Conley geeft aan dat in zijn serie een kwart van deze tumoren bij eerste behandeling regionaal en op afstand gemetastaseerd was. Spiro vond bij 70% van de gevallen regionale metastasering.

De prognose van deze tumor wordt in de literatuur over het algemeen slecht genoemd (Buxton 1953, Work 1966). Opvallend is dat Conley een vijfjaars overleving van 82% vond. Volgens Spiro is de vijfjaars overleving slecht, namelijk 19%, en zijn de plaveiselcelcarcinomen vaak al groot bij het eerste onderzoek.

In ons materiaal werden 16 PC gevonden, waarvan 12 bij mannen en 4 bij vrouwen. Negen van de 16 patiënten waren ouder dan 60 jaar. Vijf maal was er een N. facialisuitval. De voorgeschiedenis was relatief kort: bij 7 patiënten korter dan 6 maanden, bij 6 patiënten tussen 1 en 2 jaar, en bij de overige 3 patiënten tussen 2 en 5 jaar.

Mucusproductie kon in 3 van de 16 tumoren gevonden worden, maar was dan te weinig om de diagnose MET te stellen.

Bij 8 van de 12 bij de eerste behandeling geopereerde patiënten werd tevens een electieve of selectieve HKD gedaan. Vier van de zeven selectief uitgevoerde halsklierdissecties bevatten halskliermetastasen. Er werd één electieve HKD verricht; hierbij werden positieve klieren in de hele hals gevonden.

Het percentage patiënten met PC dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling daalde tot 19 in 33 maanden en bleef daarna gelijk. De 3 overige patiënten hadden een follow-up van 71 tot 120 maanden.

6. ONGEDIFFERENTIEERD CARCINOOM

6.1. Definitie

Het ongedifferentieerde carcinoom (OC) is een maligne epitheliale tumor die te weinig histologische kenmerken heeft om in een van de hiervoor besproken meer gedifferentieerde groepen geplaatst te kunnen worden.

6.2. Lokalisatie en voorkomen

Blanck (1974) vond 299 maligne tumoren op een groep van 1678 parotistumoren. Van de maligne groep classificeerde hij er 75 (25%) als ongedifferentieerd; dit was 4,5% van de hele groep.

De grootte van de groep OC wordt bepaald door de criteria die men aanlegt. Daarnaast is de grootte van de proefexcisie belangrijk. Als de diagnose bepaald wordt op een kleine biopsie, is de kans dat men in een weinig gedifferentieerde tumor beter gedifferentieerde velden vindt die mogelijk de tumor karakteriseren, veel kleiner dan wanneer men over meer materiaal beschikt.

In de boven genoemde groep toonden 18 van de 75 tumoren toch enige tekenen van differentiatie. In 12 gevallen was er sprake van buisstructuren en er werd 9 maal mucusvorming gevonden. Te verwachten valt dat bij het aanleggen van andere criteria een aantal in beter gedifferentieerde groepen was gekomen. Patey (1965) vond 30 OC op een totaal van 95 maligne parotistumoren. Wanneer wij echter onze criteria aanhouden, bleken er 12 carcinomen uit te gaan van een PA en waren er 2 ACC, waardoor er 16 OC overbleven. Evenals Blanck en Patey vond ook Seifert (1976) dat 17% van de maligne epitheliale parotistumoren niet gedifferentieerd kon worden. In de Amerikaanse literatuur worden lagere percentages opgegeven, doordat het OC vaak tot het AC gerekend wordt. Levitt (1981) vindt 4% ongedifferentieerde carcinomen in een serie van 861 maligne epitheliale parotistumoren van de grote speekselklieren, maar zegt dat het AC, waarbij gerekend de 'ongedifferentieerde carcinomen', 18% van deze groep vormt.

Zowel Patey (1965), Blanck (1973) als Conley (1975) vonden dat het OC iets meer voorkomt bij mannen dan bij vrouwen. Het OC komt vooral op hogere leeftijd voor. Blanck vond een leeftijdsvariatie van 17 tot 84 jaar met een gemiddelde van 57,6 jaar.

In onze serie werd in vergelijking met de literatuur een hoog percentage (29%) patiënten met ongedifferentieerde carcinomen gevonden. Dit betrof 22 mannen en 7 vrouwen. Het grootste deel, 22 van de 29 patiënten, was ouder dan 60 jaar; 5 waren tussen 40 en 60 jaar, 2 waren jonger dan 40 jaar.

6.3. Klinisch gedrag

De voorgeschiedenis van het OC is vaak kort. De tumor groeit snel. Meestal presenteren deze carcinomen zich als grote gefixeerde tumoren waarbij vaak pijn en N. facialisparalyse voorkomen. Blanck (1974) vond dat 50% van de OC bij palpatie vast van consistentie was en gefixeerd aan de weefsels die de parotis omgeven. Pijn en een spontane N. facialisparalyse kwamen bij 25% voor; bij 12% bestond er ulceratie. Conley (1975) vond een N. facialisparalyse bij 33% van zijn patiënten; bij 41% breidde de tumor zich klinisch uit tot buiten de parotis.

Wij vonden bij onze 29 patiënten een delay dat 15 maal korter was dan een half jaar en 10 maal tussen een half jaar en twee jaar lag. Van de 4 overige patiënten hadden er 2 een voorgeschiedenis die langer was dan 5 jaar. Een N. facialisuitval bestond bij 10 patiënten.

6.4. Macroscopie

Op doorsnede ziet men meestal een infiltrerende grijze vaste tumor waarin necrosehaarden kunnen voorkomen.

6.5. Microscopie

Het OC kan naar het celttype ingedeeld worden in een rondcellige vorm of een spoelcellige vorm. Het verschil in celvorm houdt mogelijk verband met het ontstaan uit respectievelijk de cellen die het lumen van de afvoergang bekleden, of uit de myoepitheelcellen die daaromheen liggen (Thackray 1974). De ronde of spoelvormige cellen zijn gerangschikt in onregelmatige solide velden. Het tussenliggende fibrovasculaire stroma kan vrij losmazig zijn, soms is er echter een duidelijk stroma dat zelfs hyalien van karakter kan zijn. Lymfocyten kunnen soms als ontstekingsreactie in het bindweefsel rond de tumor voorkomen.

Interessant is de lymfoepitheliale tumor waarin de epitheelcomponent ontspoord is. Deze wordt als aparte vorm van het OC beschreven door Arthaud (1972) en Sinha (1975). Deze tumor met spoelvormige cellen en onregelmatige kernen komt voor bij de inheemse bevolking van Alaska en Canada en dan vooral op jongere leeftijd.

De zeldzame basaalcelcarcinomen worden door Thackray (1974) gerangschikt onder het OC.

Naast de bovengenoemde drie typen (rond, spoelvormig, basaloid) kunnen de cellen zeer onregelmatige vormen aannemen met een sterke hypochromasie van de kernen. De celgrootte is zeer wisselend. Basofilie en eosinofilie komen beide voor.

6.6. Beloop en metastasering

Patey (1965) stelde dat de prognose van dit carcinoom slecht was ongeacht het celttype en de behandeling. Blanck (1974) vond een gecorrigeerde vijfjaars overleving van 33%. Alle patiënten met een N. facialisparalyse of een duidelijke intravasculaire groei waren binnen 5 jaar overleden. Blanck en Conley (1975) vonden bij eerste onderzoek in 30% van de gevallen regionale metastasen. In de loop van de follow-up kreeg nog eens 30% van de patiënten metastasen, zowel regionaal als op afstand.

In ons materiaal van 29 patiënten met ongedifferentieerde carcinoomen werden bij 10 patiënten bij de eerste behandeling halskliermetastasen aangetroffen. In de periode daarna ontwikkelden 6 patiënten halskliermetastasen en werden bij 15 patiënten metastasen op afstand aangetoond. Lokaal recidief ontstond bij 59% van de patiënten.

Het percentage patiënten dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling daalde tot 15 in 78 maanden en bleef daarna gelijk. De 2 overige patiënten hadden een follow-up van 84 en 168 maanden.

7. CARCINOOM IN PLEOMORF ADENOOM

7.1. Definitie

Het carcinoom in pleomorf adenoom (CPA) is een tumor die duidelijk kenmerken van kwaadaardigheid vertoont, zoals infiltratie, destructieve groei en celverandering, die horen bij een carcinoom. Delen van de tumor moeten nog als pleomorf adenoom te herkennen zijn (Thackray 1974).

7.2. Geschiedenis

Billroth (1859) beschreef een aantal parotistumoren met knollige structuur omgeven door een bindweefselkapsel. Dit type tumor werd in 1874 door Minssen 'mengtumor' genoemd om aan te geven dat het tumorweefsel uit epitheel en mesenchym bestond. In 1953 noemde Willis deze tumor 'pleomorf adenoom' om aan te duiden dat het om een epitheliale tumor ging met een veelvormig histologisch beeld. Het klinische gedrag van deze tumoren werd als zeer wisselvallig ervaren. Er was verschil van mening wat betreft de goed- of kwaadaardigheid van deze tumor. Dit leidde tot het invoeren van het begrip semi-maligniteit (Malassez 1883). Door Ahlbom (1935) werd een aantal histologische kenmerken van semi-maligniteit beschreven, zoals een grote celrijkdom, cylindromateuze aspecten en een onvolledige omkapseling. In 1968 toonde Eneroth aan dat deze kenmerken van potentiële kwaadaardigheid niet steekhoudend waren. Hij meende dat alleen infiltratief destructieve groei de kwaadaardigheid van een pleomorf adenoom bepaalt.

Reeds Masson (1924) gaf aan dat het veelvuldig optreden van lokale recidieven na 'enucleatie' van een pleomorf adenoom veroorzaakt wordt door de groeiwijze van deze tumor en niet berust op een multifocale ontstaanswijze. Evenmin betekent het dat de tumor kwaadaardig is. Evenals Foote en Frazell (1954) meent hij dat een carcinoom in pleomorf adenoom kan ontstaan door verandering van biologische eigenschappen, zich vaak uitend in een groeiversnelling. Er is geen antwoord te vinden op de vraag of een CPA primair maligne is of dat deze tumor secundair ontstaat uit het pleomorfe adenoom.



Carcinoom in pleomorfe adenoom.

Atlas du Cancer 1924. Masson. Epithélioma dans une tumeur mixte.

7.3. Lokalisatie en voorkomen

In de grote speekselklieren komt 92% van de pleomorfe adenomen voor. Van de 8% in de kleinere muqueuze klieren vindt men 4% in het palatum (Kristen en Kleinsasser 1972). Het grootste deel van de pleomorfe adenomen in de grote speekselklieren wordt gevonden in de parotis (80%). Het percentage van de pleomorfe adenomen waarin carcinoom ontstaat wordt in de literatuur zeer wisselend opgegeven en kan variëren van 1 (Gleave 1977, Eneroth 1968) tot 25 (Lentrodts 1972). Thackray en Lucas (1974) menen dat dit percentage ongeveer 5 is.

Deze grote variatie in voorkomen wordt veroorzaakt doordat vroeger andere criteria van kwaadaardigheid werden gehanteerd (zie 7.2). Ook kreeg een aantal pleomorfe adenomen de tijd om maligne te ontaarden door steeds optredende lokale recidieven of doordat zij niet behandeld werden. Tevens hangt de diagnose CPA af van de zorgvuldigheid waarmee de patholoog-anatoom zoekt naar resten van een pleomorf adenoom in een maligne speekselkliertumor. Het adenoomweefsel kan voor het grootste deel overwoekerd zijn door carcinoom. Lentrodts vond dat 15 van 27 door hem beschreven CPA uit lokale recidieven ontstaan waren.

Het percentage CPA in een groep maligne epitheliale parotistumoren geeft Levitt (1981) aan als 17.7. Het CPA komt iets meer voor bij vrouwen dan bij mannen (Thackray 1974). Gleave vond een verhouding mannen - vrouwen van 1 op 1,6. Eneroth (1968) en Gerughty (1969) daarentegen vonden een omgekeerde verhouding. Eneroth zag bij 21 CPA een verdeling van 14 mannen en 7 vrouwen.

Een van de argumenten dat het CPA uit het pleomorfe adenoom zou kunnen ontstaan, is de hogere gemiddelde leeftijd waarop het CPA gevonden wordt. In bijna alle series is het verschil in leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, tussen het CPA en het PA gemiddeld 10 jaar. Foote en Frazell (1954) vonden een gemiddelde leeftijd bij het CPA van 60 jaar en bij het PA van 50 jaar. Gerughty vond een gemiddelde leeftijd van 38 jaar. Hier dient bij vermeld te worden dat het grootste deel van zijn CPA als primaire tumor ter behandeling kwam.

Het aantal primair behandelde CPA in onze serie was 19 en bedroeg dus 19% van het totale aantal maligne epitheliale parotistumoren. Het betrof 7 mannen en 12 vrouwen. De leeftijdsverdeling was als volgt: 3 patiënten jonger dan 40 jaar, 9 tussen 40 en 60 jaar en 7 ouder dan 60 jaar.

7.4. Klinisch gedrag

Het CPA manifesteert zich meestal als een langzaam groeiende, niet pijnlijke tumor waarin een groeiversnelling kan optreden. De delay is meestal lang en varieerde in de serie van Eneroth (1968) van 9 maanden tot 41 jaar met een gemiddelde van 9,5 jaar.

Behalve de groeiversnelling zijn er vaak weinig klinische verschijnselen die op een kwaadaardige groei wijzen. Pijn, N. facialisparalyse, fixatie en regionale lymfkliermetastasering ontbreken meestal.

Bij 21 patiënten vond Eneroth 3 maal een paralyse van de N. facialis en 5 maal pijn als symptoom. Gerugty (1969) vond 3 maal pijn en geen uitval van de N. facialis bij 25 patiënten.

In onze serie was de delay van het CPA significant langer dan bij de andere typen tumoren. Bij 2 patiënten was de delay korter dan 6 maanden, bij 4 tussen 6 maanden en één jaar en bij 13 langer dan één jaar, waarvan er 5 een delay van meer dan 5 jaar hadden.

Een groeiversnelling werd bij 10 van de 19 CPA waargenomen. N. facialisuitval werd 3 maal gezien. Slechts 2 van de 19 patiënten met CPA hadden respectievelijk 8 en 20 jaar vóór de behandeling van hun tumor in het centrum een excisie van een tumor in hetzelfde gebied ondergaan.

7.5. Macroscopie

Op doorsnede is het CPA een meestal partieel omkapselde solide tumor, waarin bloedingen en necrosehaarden kunnen voorkomen met cysteuze degeneratie. Infiltratie in de omgeving is vaak macroscopisch waarneembaar.

In onze serie bleek dat er bij 4 van de 15 tumoren waarbij dit kon worden nagegaan, een omkapseling was geweest.

7.6. Microscopie

Meestal is er in een pleomorf adenoom maar één celgroep die zich kwaadaardig gaat gedragen. De dedifferentiatie kan gaan naar een adenocarcinoom, een plaveiselcelcarcinoom of een ongedifferentieerd carcinoom, maar ook het beeld van een ACC of MET kan overheersen. In het pleomorfe adenoom moet dus ten minste één epitheelcomponent voldoende anaplasie tonen om deze als carcinoom te classificeren. Deze component kan het pleomorfe adenoom dusdanig overwoekeren dat slechts met veel moeite de myxochondroïde component is terug te vinden.

Infiltratieve groei in het kapsel is niet voldoende om een PA als maligne te bestempelen. Deze groei moet infiltratief en destructief zijn. Naast de ontaarding van de epitheliale component is ook de ontaarding van de myoepitheliale component beschreven (Merino-Li Volsi 1977). Het microscopische beeld lijkt op dat van een sarcoom met spoelvormige cellen, soms in een palissade rangschikking. Ook Foote en Frazell (1954) menen dat 1% van de pleomorfe adenomen dit beeld toont, en beschrijven een kwaadaardige vorm van deze tumor.

In ons materiaal is één tumor (van de 19) met een sarcomatoïde spoelvormige component, gelegen in hyaline tussenstof. Alle andere CPA tonen wisselende beelden van carcinomen waarin soms moeilijk de tussenstof van het pleomorfe adenoom was terug te vinden. Eén tumor gaf het beeld van een ACC; de structuur was echter die van een PA met hyalinisatie van de tussenstof en miste de ordening die meestal bij het ACC is terug te vinden. Ook was er in één tumor een plaveiselcelachtige differentiatie te vinden.

Histologie van de metastasen

Steeds opnieuw worden individuele gevallen beschreven waarin een pathologisch-anatomisch goedaardig pleomorf adenoom metastasen op afstand geeft met een zelfde histologische structuur als de oorspronkelijke tumor. Zowel Foote en Frazell (1954) als Thackray (1974) vonden in dit zeldzame gebeuren geen aanleiding om de groep PA als kwaadaardig te beschouwen.

Moberger (1968) meende in een groot materiaal te kunnen aantonen dat de metastasen van een carcinoom in pleomorf adenoom niet pleomorf zijn maar slechts de carcinoomcomponent van de primaire tumor tonen.

In ons materiaal vonden wij één maal een longmetastase met een histologisch beeld gelijk aan dat van de oorspronkelijke tumor: zowel carcinoom als op pleomorf adenoom gelijkende structuur.

7.7. Histogenese

Algemeen wordt aangenomen dat het pleomorfe adenoom ontstaat uit de cellen van de schakelgang juist proximaal van de acini.

7.8. Differentiële diagnose

Vaak is het moeilijk de diagnose CPA te stellen, omdat er geen of ternauwernood resten van het pleomorfe adenoom zijn terug te vinden. Dat het

carcinoom zich ontwikkeld heeft uit een pleomorf adenoom kan dan alleen maar vermoed worden uit de lange voorgeschiedenis.

7.9. Relatie tussen histologisch beeld en prognose

Patey (1965) meent dat het beloop van alle carcinomen, ook die in het pleomorfe adenoom, slecht is. Spiro (1977) kan geen correlatie vinden tussen histologisch beeld en klinisch gedrag bij 146 patiënten met een CPA waarvan er 107 (73%) in de parotis gelokaliseerd waren. Het lijkt alsof het beloop bij het CPA minder slecht is dan bij het AC, PC en OC.

In onze serie is de overleving gecorrigeerd 41% na 72 maanden en daalt daarna niet meer. De overleving bij het AC, PC en OC is veel slechter (zie grafiek 5.19).

7.10. Metastasering en beloop

Spiro (1977) vond lymfkliermetastasering bij 12% en metastasen op afstand bij 33% van de patiënten. Eneroth (1968) vond bij 21 patiënten 16 lokale recidieven; 9 patiënten ontwikkelden metastasen regionaal en/of op afstand. Uiteindelijk overleden 15 patiënten.

Van de 19 patiënten uit onze serie ontwikkelden er 9 een lokaal recidief. De langste latente tijd was 17 maanden. Zes patiënten kregen halskliermetastasen; deze werden bij 4 patiënten al bij de eerste behandeling ontdekt. Er werden 3 electieve HKD verricht waarbij geen halskliermetastasen werden gevonden. Metastasen op afstand kregen 7 patiënten.

Het percentage patiënten met CPA dat tumorvrij bleef na de eerste behandeling daalde tot 34 in 87 maanden en bleef daarna gelijk. De 5 overige patiënten hadden een follow-up van 96 tot 240 maanden.

HOOFDSTUK 3

Materiaal, begrippen en methoden

Om inzicht te krijgen in het biologische gedrag, het effect van de behandeling en de prognose van de verschillende soorten maligne epitheliale parotistumoren werd een retrospectief onderzoek gedaan van het patiëntenmateriaal van twee kankercentra, n.l. het Academisch Ziekenhuis Groningen en het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, over de periode 1954 tot 1972.

Alle aanwezige microscopische preparaten werden gereviseerd en geëvalueerd volgens de WHO-classificatie (Thackray en Sobin 1972). Ook werd een aantal verderop in dit hoofdstuk te bespreken morfologische kenmerken geregistreerd. Uit de ziektegeschiedenissen werden tumor- en gastheerkenmerken en gegevens over de behandeling vastgelegd. De patiënten werden retrospectief gestageerd.

Op grond van deze bevindingen worden in dit hoofdstuk een aantal kenmerken en 31 geselecteerde factoren vermeld. Deze factoren zijn patiëntgebonden factoren, tumorgebonden factoren (bepaald bij klinisch onderzoek), pathologisch-anatomische factoren en behandelingsfactoren. Aan de hand van een relatieschema (4.5) worden de onderlinge verbanden tussen deze factoren nagegaan (hoofdstuk 4).

Er worden twee groepen patiënten onderscheiden. De eerste groep is de zogenaamde 'primaire' groep, die in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis of in het Academisch Ziekenhuis Groningen voor eerste behandeling werd gepresenteerd. De patiënten van de 'secundaire' groep werden primair in een ander ziekenhuis behandeld en later voor een recidivering c.q. metastasering naar het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis of het Academisch Ziekenhuis Groningen verwezen.

Indien de eerste behandeling van een patiënt in een ander ziekenhuis plaats vond en bestond uit een kleine operatie die te vergelijken was met een proefexcisie, en de verdere behandeling binnen zes weken in één van de twee genoemde centra volgde, werd deze patiënt beschouwd als behorend tot de primaire groep.

Alleen de primair behandelde groep werd uitgebreid geanalyseerd; niet alleen omdat de secundaire groep waarschijnlijk anders van samenstelling is, maar ook omdat een primaire therapie elders mogelijk niet te vergelijken valt met de therapie in een meer gespecialiseerde kliniek.

De primaire groep telde 101 patiënten, de secundaire groep 48 patiënten. In dit hoofdstuk worden de 31 te analyseren factoren van de primaire groep besproken en andere gegevens voorzover zij ons van belang leken. De gegevens van de secundaire groep worden zonodig besproken bij het lokale recidief (hoofdstuk 5).

3.1. MATERIAAL

De 31 factoren worden groepsgewijs op de volgende manier ingedeeld:

A. Factoren samenhangend met de patiënt

1. Centrum: Amsterdam of Groningen. 2. Geslacht. 3. Leeftijd. 4. Uitstel van behandeling of 'delay'.

B. Factoren samenhangend met de tumor: klinisch

5. N. facialisuitval. 6., 7., 8. TNM-stagering. 9. Groeiversnelling. 10. Verwijdering tumor.

C. Factoren samenhangend met de tumor: pathologisch-anatomisch

11. Pathologisch-anatomisch tumortype. 12. Tumordoorsnede. 13. Aanwezigheid van kapsel. 14. Mate van infiltratie. 15. Uitbreiding tumor: tumor binnen of buiten parotis. 16. Wijze van infiltratie: langs vaten en zenuwen. 17. Intravasculaire groei. 18. Differentiatie. 19. Polymorfie. 20. Resectievlak vrij. 21. Histologisch aangetoonde halskliermetastasen.

D. Factoren samenhangend met de behandeling

22. Operatie als voornaamste behandeling. 23. Sparen N. facialis. 24. Ruptuur tumor. 25. Naspoelen wondbed. 26. Radiotherapie pre-operatief. 27. Radiotherapie post-operatief. 28. Dosis-tijd relatie radiotherapie. 29. Veldgrootte radiotherapie. 30. Chemotherapie bij primaire behandeling. 31. Behandeling halsklieren bij eerste behandeling tumor.

In het hiernavolgende worden de verzamelde gegevens van de primaire groep besproken en in aansluiting daarop de follow-up.

**A. Factoren samenhangend met de patiënt
centrum, geslacht, leeftijd, delay, pijn**

1.* Centrum

De primaire groep was in beide centra even groot: uit Amsterdam (1)** kwamen 51 patiënten, uit Groningen (2) 50 patiënten.

2. Geslacht

De groep bestond uit 62 mannen (1) en 39 vrouwen (2).

3. Leeftijd

Meer dan 50% van de patiënten was ouder dan 60 jaar. De jongste patiënt was 15 jaar, de oudste patiënt 87 jaar. De leeftijdsverdeling is weergegeven in tabel 3.1.

Tabel 3.1. Leeftijdsverdeling in aantal en percentage*.**

Leeftijd in jaren	Aantal
< 40	17
40-59	27
60-69	20
≥ 70	37
	101

4. Delay

Dit is het tijdsverloop tussen het optreden van de eerste verschijnselen en/of klachten en de eerste behandeling.

* De getallen voor de factoren geven aan dat de factor in de analyse is gebruikt en onder dat nummer in schema 4.5 is vermeld.

** De getallen tussen haakjes geven de volgorde van codering aan waarin de desbetreffende factor is onderverdeeld. Dit is van belang bij de interpretatie van schema 4.5.

*** Voorzover niet nadrukkelijk anders vermeld betreffen de tabellen de primair behandelde groep patiënten.

Tabel 3.2. Delay.

Delay in maanden	Aantal
0- 3	16
4- 6	19
7-12	17
13-24	16
25-60	17
> 60	14
	99

Pijn:

Pijn als eerste symptoom werd door 32% van de patiënten in deze groep aangegeven. In de analyse is deze factor niet gebruikt.

B. Factoren samenhangend met de tumor : klinisch

N. facialisuitval, TNM-indeling, groeiversnelling, verwijdering tumor

5. N. facialisuitval

De functie van de N. facialis kan partieel of volledig gestoord zijn al naar gelang er één, enkele of alle takken zijn uitgevallen; ook kan er een parese bestaan. Uit de ziektegeschiedenissen was het vaak moeilijk na te gaan of het een parese, een partiële of een totale uitval betrof. Bij de beoordeling is daarom alleen aangegeven of de functie gestoord was, maar niet in welke mate.

Tabel 3.3. N. facialisuitval.

N. facialisuitval	Aantal
partieel of totaal	28
geen	73
	101

Per definitie is er een samenhang met de T-stagering, aangezien het T-stadium mede gebaseerd is op een eventuele N. facialisuitval. Immers bij

paralyse van de N. facialis komt de tumor in de T4-groep. Er blijkt echter tevens een relatie te bestaan tussen uitval van de N. facialis en de tumor-grootte ($P = 0.0022$). De helft van de patiënten met een tumordoorsnede groter dan 4 cm vertoont een N. facialisparalyse. Bij tumoren kleiner dan 2 cm komt in dit materiaal geen N. facialisuitval voor.

6. T-stadium

Bij de gebruikte T-stagering wordt de grootte van de primaire tumor en de relatie tot de parotis, de N. facialis en de omgeving vastgelegd. Kleine tumoren zijn klinisch meestal goed omgrensd, pas bij de grote tumoren treden eigenschappen als fixatie en infiltratie klinisch duidelijk aan het licht.

T-stadium:

- T1: tumor 2 cm of kleiner.
- T2: tumor groter dan 2 cm, maar niet groter dan 4 cm.
- T3: tumor groter dan 4 cm waardoor vaak uitbreiding buiten de parotis voorkomt, goed af te grenzen, verminderd beweeglijk maar niet gefixeerd aan de omgeving, facialisparese is mogelijk, maar geen paralyse.
- T4: elke tumor met ulceratie en/of fixatie en/of doorgroei in omgevende structuren en/of partiële of gehele N. facialisparalyse.

De T1- en T2-tumoren liggen meestal binnen de parotis, zijn beweeglijk en af te grenzen van hun omgeving. De T3-tumor is een operabele tumor met vaak uitbreiding tot buiten de parotis. Voor de T4-tumor komt op grond van lokale kenmerken operatie minder in aanmerking. In Groningen echter zijn bijna alle T4-tumoren geopereerd.

Tabel 3.4. T-stadium.

T-stadium	Aantal
T1	15
T2	32
T3	23
T4	31
	101

De grootte van de tumor werd, wanneer er geen maten vermeld waren, achteraf geschat op basis van de beschrijving in de klinische status.

Uit tabel 3.5 blijkt dat de klinisch bepaalde grootte zoals weerspiegeld in het T-stadium, redelijk overeenkomt met de bij pathologisch-anatomisch onderzoek gemeten doorsnede ($P < 10^{-4}$).

Tabel 3.5. Samenhang T-stadium en tumordoorsnede.

T-stadium	Tumordoorsnede			
	≤ 2 cm	2,1 - 4 cm	> 4 cm	
T1	8	4	0	12
T2	4	18	4	26
T3	0	7	8	15
T4	0	5	6	11
N = 64				

7. N-stadium

Bij de N-stagering, die ook retrospectief gebeurde, is gelet op de plaats van klieren in de hals en het al dan niet gefixeerd zijn van de klieren.

N-stadium:

N0: geen klinisch positieve klieren.

N1a: klinisch positieve klieren rond de parotis in de bovenste halsdriehoek met als begrenzing het os hyoideum. Dit eerste station bevat de jugulo-digastrische klieren en de diepe cervicale klieren tot aan de mid-jugulaire klieren.

N1b: klinisch positieve klieren distaal van het hyoid in het onderste deel van de hals tot even boven de clavicula en/of in de achterste halsdriehoek.

N2: klinisch positieve contralaterale of bilaterale klieren.

N3: gefixeerde klieren of klinisch positieve klieren doorlopend tot onder de clavicula.

Bij de stagering vertoonden 29 patiënten (29%) klinisch regionale metastasen. In de loop van de follow-up ontwikkelden nog 15 patiënten klinisch halskliermetastasen, zodat in totaal bij 44 patiënten halskliermetastasen

optraden. In de analyse is de N2-groep (1 patiënt) samengenomen met de N3-groep (2 patiënten).

Tabel 3.6. N-stadium.

N-stadium	Aantal
N0	72
N1a	15
N1b	11
N2	1
N3	2
	101

Ter beoordeling van de betrouwbaarheid van deze N-stagering is nagegaan hoe de relatie is tussen het N-stadium en het al dan niet aanwezig zijn van pathologisch-anatomisch bewezen halskliermetastasen bij de eerste behandeling, en het verband tussen het N-stadium en het niveau van de gevonden halskliermetastasen.

Uit tabel 3.7 blijkt dat het al of niet klinisch aanwezig zijn van halskliermetastasen redelijk overeenkomt met de werkelijk gevonden halskliermetastasen. Ook het niveau van de gevonden halskliermetastasen correleert met de N-stagering.

Tabel 3.7. Relatie tussen N-stadium en plaats van de gevonden halskliermetastasen aanwezig bij HKD.

N-stadium	Niveau positieve klieren			
	geen klieren	bovenste halsdriehoek	tot aan clavicula	tot onder clavicula
N0	13	0	4	1
N1a	1	2	8	2
N1b	0	0	1	5
	14	2	13	8
				N = 37

Uit de relaties blijkt dat de N1a- en N1b-classificatie klinisch bruikbaar is.

8. M-stadium

M0: geen aanwijzingen voor metastasen op afstand (1).

M1: aanwijzingen voor metastasen op afstand (2).

Bij het eerste onderzoek waren er 2 patiënten met aangetoonde metastasen op afstand (2%). Deze 2 patiënten werden gestageerd als T3N1bM1 en T4N2M1. Tijdens de follow-up werden bij 35 patiënten metastasen op afstand aangetoond, zodat er zich in totaal bij 37 patiënten in de loop van de ziekte metastasen op afstand ontwikkelden.

9. Groeiversnelling: ja (1); nee (2)

In een jarenlang bijna onmerkbaar groeiende parotistumor kan een groeiversnelling ontstaan. In ons materiaal is dit geconstateerd bij 26 patiënten. Deze groeiversnelling komt vaak voor bij een pleomorf adenoom. Dit duidt op maligne degeneratie van de tumor: er ontstaat een carcinoom in een pleomorf adenoom. Bij 18 carcinomen in een pleomorf adenoom was er 10 maal sprake van een groeiversnelling. Er bestaat een samenhang met het tumortype ($P = 0.046$). Zie tabel 3.8.

Tabel 3.8. Groeiversnelling en tumortype.

Tumortype	Groeiversnelling		
	ja	nee	
MET	2	6	
ACT	2	3	
ACC	0	11	
AC	2	8	
PC	3	13	
OC	7	21	
CPA	10	8	
	26	70	N = 96

10. Verwijdering tumor

Hiermee wordt de mening van de operateur over de bereikte radicaliteit van de operatie weergegeven. De tumor kan naar zijn oordeel 'volledig verwijderd' zijn, er kan 'mogelijk residu' zijn achtergebleven of de tumor is 'niet volledig verwijderd'. 'Mogelijk residu' betekent dat er bijvoorbeeld

'tumor spill' is zoals kan optreden bij het vrijprepareren van de N. facialis uit de rand van de tumor of het kapsel, of bij het vrijmaken van een grote tumor bij de schedelbasis. Bij 'niet volledige verwijdering' is er sprake van macroscopisch residu. Verwijdering tumor wordt bij de klinische factoren samenhangend met de tumor besproken, omdat deze factor grotendeels bepaald wordt door de aard van de tumor.

Tabel 3.9. Verwijdering tumor.

Verwijdering tumor	Aantal	Percentage
volledig	37	45
mogelijk residu	17	20
niet volledig	29	35
	83	100

Naast de mening van de operateur over de bereikte radicaliteit, beoordeelt ook de patholoog-anatoom deze radicaliteit uitgedrukt in de factor resectievlak. Uit tabel 3.10 blijkt dat bij 54 van de 83 geopereerde patiënten (65%) de chirurg en de patholoog-anatoom het eens waren ('mogelijk residu' en 'dubieus' gelijkstellend). Opgemerkt dient echter te worden dat bij 16 van de 37 patiënten (43%) bij wie de chirurg de tumor volledig verwijderd meende te hebben, het resectievlak na pathologisch-anatomisch onderzoek niet vrij bleek te zijn.

Tabel 3.10. Samenhang 'verwijdering tumor' en 'resectievlak'.

Resectievlak	Verwijdering tumor		
	volledig	mogelijk residu	niet volledig
vrij	21 (57%)	3 (18%)	1 (3%)
dubieus	4 (11%)	6 (35%)	1 (3%)
niet vrij	12 (32%)	8 (47%)	27 (94%)
	37	17	29
			N = 83

- C. Factoren samenhangend met de tumor: pathologisch-anatomisch**
 tumortype, tumordoorsnede, kapsel, infiltratie, tumor binnen of buiten parotis, groei langs vaten en zenuwen, intravasculaire groei, differentiatiegraad, mate van polymorfie, resectievlak, histologisch aangetoonde halskliermetastasen

11. Tumortype

Bij de revisie van het pathologisch-anatomisch materiaal werd het tumortype bepaald volgens de criteria zoals door Thackray aangegeven in de 'International histological classification of tumours No. 7' (WHO 1972) en in de tumoratlas van de Armed Forces Institute of Pathology, 'Tumors of the major salivary glands' (1974).

In hoofdstuk 2 zijn de zeven verschillende soorten maligne epitheliale parotistumoren beschreven. De verdeling naar tumortype, na revisie, is beschreven in tabel 3.11.

Tabel 3.11. Tumortype.

Tumortype		Aantal
Mucoepidermoidtumor	(MET)	10
Acinusceltumor	(ACT)	6
Adenoidcystisch carcinoom	(ACC)	11
Adenocarcinoom	(AC)	10
Plaveiselcelcarcinoom	(PC)	16
Ongedifferentieerd carcinoom	(OC)	29
Carcinoom in pleomorf adenoom	(CPA)	19
		101

Er is geen verschil in verdeling tussen de centra Amsterdam en Groningen.

12. Tumordoorsnede

Van 67 tumoren werd de afmeting van de grootste doorsnede in het pathologisch-anatomische verslag vermeld.

De samenhang tussen T-stadium en tumordoorsnede is reeds hiervoor vermeld. In tegenstelling tot het T-stadium heeft de tumordoorsnede geen verband met het tumortype.

Tabel 3.12. Tumordoorsnede.

Doorsnede	Aantal	Percentage
≤ 2 cm	12	18
2,1 - 4 cm	34	51
> 4 cm	21	31
	67	100

13. Kapsel

Met omkapseling wordt bedoeld de condensatie van omgevend weefsel, ontstaan door de expansie van de tumor. Parotiscarcinomen zijn over het algemeen niet omkapseld; uitzonderingen hierop zijn het carcinoom in pleomorf adenoom (CPA) en de acinusceltumor (ACT) die soms omkapseld zijn. Bij 87 tumoren kon nagegaan worden of er een kapsel was.

Tabel 3.13. Omkapseling.

Kapsel	Aantal	Percentage
nee	78	90
ja	9	10
	87	100

14. Infiltratie

De mate van infiltratie is in drie groepen in te delen:

- geringe infiltratie: het algemene beeld is dat van expansieve groei met plaatsen waar een geringe doorgroei in de omgeving bestaat;
- duidelijke infiltratie: er is geen twijfel mogelijk dat de tumor in de omgevende structuren infiltreert; er kunnen nog aanduidingen zijn van expansieve groei;
- sterke infiltratie: de tumor woekert zonder enig respect voor de omgeving tussen en door de weefsels heen.

De mate van infiltratie kon bij revisie bepaald worden bij 97 tumoren.

Tabel 3.14. Mate van infiltratie.

Infiltratie	Aantal	Percentage
weinig	13	13
duidelijk	34	35
sterk	50	52
	97	100

15. Uitbreiding van de tumor: tumor binnen of buiten de parotis

Het is belangrijk om te bepalen of de tumor binnen de parotis blijft of daarbuiten in de omgeving infiltreert. Dit kon nagegaan worden bij 81 van de 101 patiënten.

Tabel 3.15. Uitbreiding van de tumor binnen of buiten de parotis.

Uitbreiding tumor	Aantal	Percentage
binnen parotis	17	21
buiten parotis	64	79
	81	100

16. Wijze van infiltratie: al dan niet infiltrerend langs vaten en zenuwen

Sommige tumoren woekeren bij voorkeur langs vaten en zenuwen, vooral het ACC. De uitbreiding is dan veel groter dan op grond van het klinische beeld is te verwachten.

Van 81 tumoren kon worden nagegaan of er groei was langs vaten en zenuwen.

Tabel 3.16. Wijze van infiltratie.

Wijze van infiltratie	Aantal	Percentage
langs vaten en zenuwen	16	20
niet langs vaten en zenuwen	65	80
	81	100

17. Intravasculaire groei

Ingroei in bloedvaten kon bij 79 patiënten worden nagegaan.

Tabel 3.17. Intravasculaire groei.

Ingroei in vaten	Aantal	Percentage
ja	15	19
nee	64	81
	79	100

18. Differentiatiegraad

De differentiatiegraad werd in vier categorieën ingedeeld: ongedifferentieerd, slecht, matig en goed gedifferentieerd.

Onder differentiatie wordt verstaan een toenemende gelijkenis met het weefsel van oorsprong. Is deze gelijkenis er niet, dan wordt de tumor ongedifferentieerd genoemd. De differentiatiegraad in een tumor kan wisselen en wordt dan benoemd naar de minst gedifferentieerde component. Is er een plaveiselcelcomponent in de tumor aanwezig, dan wordt deze afzonderlijk ingedeeld. Bij de mucoepidermoidtumoren wordt zowel de 'adeno'-component als de 'epidermoid'-component op differentiatiegraad beoordeeld.

De goed gedifferentieerde tumoren tonen een sterke gelijkenis met het oorspronkelijke weefsel. De ongedifferentieerde carcinomen daarentegen tonen behalve een epitheliale rangschikking geen enkele gelijkenis met de plaveiselcel- of adenocomponent.

De **adenocomponent** is naar differentiatiegraad als volgt ingedeeld: het goed gedifferentieerde adenocarcinoom toont een duidelijke buisvorming. Bij het matig gedifferentieerde carcinoom is er slechts af en toe een structuur als klierbuis te herkennen; wel zijn er cystes begrensd door secernerende bekerellen. De slecht gedifferentieerde carcinomen tonen ternauwernood buisvorming; er is wel mucusvorming extracellulair, soms alleen intracellulair aantoonbaar (pos. alcian blue kleuring).

De plaveiselcelcomponent werd apart ingedeeld om de rol van het epidermoid in de mucoepidermoidtumor te verduidelijken. Bij de histologische beoordeling is onderscheid gemaakt tussen die tumoren waarbij histologisch de plaveiselcelcomponent aantoonbaar is, en de groep die er slechts op lijkt, n.l. het epidermoid.

Bij de **plaveiselcelcomponent** zijn de volgende criteria aangehouden (Themans 1970): de goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen hebben duidelijke hoornparelvorming, gelaagdheid en plasmodesmen. Bij de matige differentiatie zijn deze in mindere mate aanwezig, maar toch nog wel terug te vinden. Bij het slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom kan men slechts op enkele plaatsen één of meer specifieke kenmerken, zoals intercellulaire plasmodesmen en/of individuele celkeratinisatie, vinden.

Gelaagdheid en rangschikking in zogenaamde 'schilstructuren' zijn niet voldoende voor de diagnose plaveiselcelcarcinoom. Men spreekt van '**epidermoid**' als de echte kenmerken van het plaveiselcelepitheel niet zijn aan te tonen, maar er wel een gelijkenis is die zich uit in een zekere stratificatie of gelaagdheid in de rangschikking van de cellen. De cellen zijn vaak groot en ellipsvormig met een eosinofiel protoplasma. De velden zijn regelmatig van structuur. Vooral bij de mucoepidermoidtumor worden deze cellen aangetroffen.

In tabel 3.18 wordt de differentiatiegraad van alle typen tumoren beschreven, ook van de plaveiselcelcarcinomen. Bij de mucoepidermoidtumoren is gelet op differentiatie van de adenocomponent.

Bij 98 tumoren kan de differentiatiegraad bepaald worden.

Tabel 3.18. Differentiatiegraad van 98 tumoren.

Differentiatiegraad	Aantal	Percentage
ongedifferentieerd	29	30
slecht	27	28
matig	21	21
goed	21	21
	98	100

De differentiatie van de plaveiselcelcomponent en de epidermoidcomponent was in 25 gevallen mogelijk. Dit betrof 10 mucoepidermoidtumoren, 14 plaveiselcelcarcinomen en één carcinoom in een pleomorf adenoom.

19. Polymorfie

De cellen tonen in de normale weefsels een regelmatig cel- en kernbeeld en een regelmatige rangschikking.

Bij kwaadaardige tumoren treedt vaak polymorfie op, zich uitend in een variatie wat betreft rangschikking, grootte, vorm en kleurbaarheid van de cel. De kern/protoplasma-verhouding kan wisselen. Er is een variatie in vorm en kleurbaarheid van de kern, en het aantal en de grootte van de nucleoli.

De polymorfie is ingedeeld in drie graden. Een tumor die weinig polymorf is, komt in graad I; ernstige vormen van polymorfie komen in graad III; en alles wat daartussen in zit wordt ingedeeld in graad II.

Tabel 3.19. Polymorfie.

Polymorfie	Aantal
gering (graad I)	25
matig (graad II)	29
sterk (graad III)	46
	100

20. Resectievlak

Bij de pathologisch-anatomische revisie werd tevens beoordeeld of het resectievlak vrij was van tumor en de operatie histologisch als radicaal beschouwd kon worden. In 18 gevallen was het bij revisie door de patholoog-anatoom niet mogelijk een uitspraak over de radicaliteit te doen.

Tabel 3.20. Pathologisch-anatomische beoordeling resectievlak.

Resectievlak	Aantal	Percentage
vrij	25	30
twijfelachtig	11	13
niet vrij	47	57
	83	100

Door het oordeel van de chirurg betreffende de radicaliteit van de operatie te betrekken bij het oordeel van de patholoog-anatoom is het mogelijk twee groepen patiënten te onderscheiden, namelijk een groep met macroscopisch residu na operatie en een groep met microscopisch residu na operatie. Dit kan van belang zijn bij de bestudering van het effect van post-operatieve radiotherapie.

21. Histologie halsklieren: pos. (1); neg. (2)

Dit betreft de pathologisch-anatomisch bewezen positieve halsklieren, aangetroffen bij de eerste chirurgische behandeling van de primaire tumor. Deze halskliermetastasen werden aangetoond door een selectieve of een electieve HKD, of ontdekt hoog in de hals bij parotidectomie.

Tabel 3.21. Halskliermetastasen aangetroffen bij eerste chirurgische behandeling tumor (N = 83).

Operatie	Aantal
selectieve halsklierdissectie	18
electieve halsklierdissectie	5
parotidectomie	3
	26

Aangetoonde lymfkliermetastasen in de hals

Bij 36 van de 101 patiënten zijn er pathologisch-anatomisch bewezen halskliermetastasen aangetoond bij eerste behandeling of gedurende de follow-up. Daarnaast werd in de parotis zelf bij één patiënt een lymfkliermetastase ontdekt. Bij 6 van de 36 patiënten (16%) werden de halskliermetastasen gevonden in de bovenste halsdriehoek.

Van de 18 inoperabele patiënten uit de primair behandelde groep waren er 3 bij wie de klieren als N2 of N3 gestageerd werden. Dit werd twee maal histologisch bevestigd door een klierbiopsie uit de hals te nemen. Voor de overige klinisch aanwezige halskliermetastasen (N1a of N1b) werd dit achttien maal bewezen. In de loop van de follow-up werden bij 8 patiënten histologisch bewezen halskliermetastasen gevonden.

Tabel 3.22. Plaats van de gevonden halskliermetastasen bij eerste behandeling en gedurende follow-up bij 36 patiënten.

Plaats positieve halsklieren	Aantal
in bovenste halsdriehoek	6
hals behalve supraclaviculair gebied	15
hele hals, ook supraclaviculair gebied	15
	36

Lymfklierkapsel

Van 33 patiënten met positieve klieren kon worden nagegaan of het klierkapsel door tumor doorbroken was. Het klierkapsel was 12 maal gaaf (36%); in 21 gevallen was het doorbroken (64%).

Differentiatiegraad van de halskliermetastasen

Nagegaan werd of de differentiatiegraad van de halskliermetastasen anders was dan die van de oorspronkelijke tumor. Bij 30 gevallen was er sprake van een gelijke differentiatie, twee maal was deze minder en in één geval was de differentiatiegraad hoger dan die van de oorspronkelijke tumor.

Radicaliteit halsklierdissectie

Op een totaal van 43 HKD bleken er bij revisie van de gegevens (verslagen en coupes) 33 radicaal te zijn en 10 irradicaal. Van de 37 primair verrichte HKD waren er 8 irradicaal.

D. Factoren samenhangend met de behandeling chirurgie, radiotherapie en chemotherapie

22. Operatie: ja (1); nee (2)

Onder operatie wordt verstaan dat de chirurgische behandeling van de primaire tumor de eerste plaats inneemt, maar samen kan gaan met radiotherapie of chemotherapie. Van de 101 primair behandelde patiënten werden er 83 geopereerd en al dan niet bestraald; de overige 18 waren 'inoperabel' en werden uitsluitend bestraald. Van de geopereerde patiënten werden er 67 behandeld met voor- en/of nabestraling, waarvan 13 patiënten tevens met chemotherapie.

Tabel 3.23. Soorten behandeling bij 83 geopereerde patiënten.

Behandeling	Aantal
alleen operatie	16
operatie + radiotherapie	54
operatie + radiotherapie + chemotherapie	13
	83

23. Sparen N. facialis

Nagegaan is of de operatie in principe op geleide van de N. facialis werd verricht en of de N. facialis hierbij gespaard kon blijven. In 74 gevallen werd getracht op geleide van de zenuw te opereren; de N. facialis werd in 32 gevallen totaal gespaard, in 19 gevallen gedeeltelijk gespaard, maar moest in 23 gevallen opgeofferd worden. In 9 gevallen werd niet op geleide van de N. facialis geopereerd, hetgeen in 5 gevallen resulteerde in een partiële of totale beschadiging.

Tabel 3.24. Sparen N. facialis bij 83 operaties.

N. facialis	Aantal
partieel beschadigd of geofferd	47
volledig gespaard	36
	83

24. Tumorrupuur: nee (1); ja (2)

Van een tumorrupuur was sprake bij 18 van de 83 patiënten (22%).

25. Naspoelen wondbed: nee (1); ja (2)

In 65 gevallen kon nagegaan worden of het wondbed was nagespoeld met een celdodende vloeistof, hetzij 'Dakin' (Natrium hypochloriet 0,5%), hetzij 'Sublimaat'.

Bij 54 patiënten werd nagespoeld; in 11 gevallen niet. Bij de 18 overige patiënten was het onduidelijk of er al dan niet nagespoeld was.

Radiotherapie

Het patiëntenmateriaal is te verdelen in de bestraalde 'inoperabele' groep en de geopereerde groep met voor- en/of nabestraling.

Onderzochte factoren zijn: alléén bestraling, voor- en/of nabestraling, dosishoogte en veldgrootte.

26. Voorbestraling 27. Nabestraling

Van de 101 primair behandelde patiënten werden er 18 als inoperabel beschouwd en alleen bestraald. Eénmaal echter werd de combinatie met chemotherapie (infusie) toegepast. Van de geopereerde patiënten werden er 67 behandeld met voor- en/of nabestraling waarvan 13 patiënten tevens met chemotherapie.

Tabel 3.25. Radiotherapie.

Radiotherapie	Aantal
alleen bestraling	18 waarvan 1 met chemotherapie
nabestraling	52 waarvan 7 met chemotherapie
voor- + nabestraling	5
alleen voorbestraling	10 waarvan 6 met chemotherapie
	85

28. Dosishoogte uitgedrukt in rets

De gegeven dosis kon bij 77 patiënten achterhaald worden.

Tabel 3.26. Dosishoogte.

Dosis (rets)	Aantal	Percentage
< 1400	34	44
1400-1600	17	22
> 1600	26	34
	77	100

29. Veldgrootte

Indien radiotherapie gegeven werd bij de eerste behandeling van de tumor, werd altijd het parotisgebied bestraald. In een klein gedeelte van de gevallen werd tevens de bovenste halsdriehoek meegenomen. De gehele homolaterale hals werd bestraald indien er klinisch aanwijzingen waren voor halskliermetastasen en het parotisgebied eveneens primair bestraald werd.

Tabel 3.27. Veldgrootte bij 85 primair bestraalde parotistumoren.

Veldgrootte	Aantal	Percentage
parotis	43	51
parotis + bovenste halsdriehoek	12	14
parotis + hele hals	30	35
	85	100

30. Chemotherapie

Bij de eerste behandeling werd 14 maal chemotherapie in de vorm van cytostatica toegepast; in Groningen als algemene therapie, in Amsterdam als regionale therapie. Regionale therapie gebeurde door infusie van het stroomgebied van de arteria carotis externa. De algemene therapie werd per os en enkele malen intraveneus gegeven.

Regionale behandeling vond drie maal plaats en werd twee maal gevolgd door chirurgie en radiotherapie en één maal door alleen radiotherapie.

Cytostaticum: 2 maal MTX (Methotrexaat) en 1 maal 5 FU (Fluorouracil).

Algemene behandeling vond elf maal plaats waarvan vijf maal post-operatief en zes maal pre-operatief. In alle gevallen werd ook radiotherapie gegeven.

Cytostaticum: 10 maal MTX en 1 maal Endoxan.

Dosering: MTX per os 10 dagen: 3x 2,5 mg dd., daarna onderhoudsdosering 1x 2,5 mg dd. gedurende enige weken.

31. Halsklieren bij eerste behandeling tumor

Bij 52 van de 101 patiënten werden bij de eerste behandeling van de tumor tevens de halsklieren behandeld. De aard van deze behandeling was of electief (25x) indien er geen verdachte klieren in de hals gevoeld werden, of selectief indien er wel klinisch verdachte klieren waren.

Tabel 3.28. N-stadium en soort halsbehandeling.

N-stadium	Eerste behandeling hals			
	HKD	RT	Geen	
electief				
N0	18 (25%)	7 (10%)	47 (65%)	72
selectief				
N1a	13 (89%)	2 (13%)	0	15
N1b	6 (55%)	3 (27%)	2 (18%)	11
N2, 3	0	3	0	3
	37	15	49	N = 101

De indicaties voor de selectieve halsklierbehandeling liggen duidelijk; die voor de electieve zijn moeilijk te achterhalen (zie hoofdstuk 4).

Chirurgie halsklieren

Bij 37 patiënten vond een chirurgische behandeling (HKD) van de halsklieren plaats hetzij electief (de N0-groep) hetzij selectief (de N1a- en N1b-groep). Van deze groep werden 15 patiënten tevens nabestraald op de hals. Een halsklierdissectie (HKD) vond in dit patiëntenmateriaal primair alleen plaats, indien de tumor eveneens chirurgisch werd behandeld. Niet altijd werd een volledige klassieke HKD verricht; twee maal beperkte de halsklierdissectie zich tot het bovenste deel van de hals.

Pathologisch-anatomisch aangetoonde halskliermetastasen werden bij de 19 selectieve HKD 18 maal aangetroffen en bij de 18 electieve HKD 5 maal.

Radiotherapie halsklieren

Primaire radiotherapie van de halsklieren vond 15 maal plaats. Selectieve radiotherapie werd alleen toegepast in combinatie met primaire bestraling van de tumor.

FOLLOW-UP

Het onderzoek werd op 31-12-1977 afgesloten. Alle patiënten die in het onderzoek werden opgenomen (tot 31-12-'72) hadden, indien zij in leven bleven, een minimale follow-up van 5 jaar. In de loop van de follow-up ontwikkelden 65 patiënten (64%) een lokaal recidief, halskliermetastasen of metastasen op afstand.

Bij 47 patiënten trad een lokaal recidief op; een halsrecidief trad op in 29 gevallen. Metastasen op afstand ontwikkelden 37 patiënten. Aan het einde van de follow-up waren 30 patiënten al dan niet met tumor in leven.

Tabel 3.29. Status op einddatum follow-up.

Status	Aantal
in leven zonder tumor	26
in leven met tumor	4
dood zonder tumor	15
dood met tumor	56
	101

Aan het einde van de follow-up waren 41 patiënten of in leven zonder tumor of gestorven zonder tumor.

Tabel 3.30. Tumorstatus aan einde follow-up bij 101 patiënten.

Uitbreiding tumor	Aantal
geen tumor	41
lokaal recidief (ook in hals)	23
metastasering op afstand	16
lokaal + M	21
	101

3.2. BESCHRIJVING GEBRUIKTE BEGRIPPEN

Na bespreking van de relaties tussen de diverse factoren (hoofdstuk 4) zal getracht worden na te gaan welke factoren het ziektebeloop beïnvloeden (hoofdstuk 5). Enerzijds betreft dit het biologische gedrag van de tumor, anderzijds gaat het om de invloed van de verschillende vormen van behandeling op het natuurlijk beloop.

Het klinisch beloop kan op een aantal manieren benaderd worden.

I. De tumorvrije periode is de tijd die verloopt tussen de eerste behandeling en het opnieuw manifest worden van tumor: hetzij als lokaal recidief hetzij als metastasen regionaal of op afstand. Door de tumorvrije periode te beschouwen als een index voor de prognose kan men de prognostische waarde van de verschillende hierop invloed hebbende factoren bepalen.

II. Lokaal recidief. De tijdsduur waarin geen lokaal recidief optreedt, is gebruikt om de effectiviteit van de behandeling en de relatie daarvan met andere factoren te beoordelen. Ook is gepoogd na te gaan of behandeling van het lokale recidief zin heeft door de overlevingsduur na die behandeling te bepalen.

III. Regionale metastasering. Ten aanzien van de regionale metastasering wordt getracht een antwoord te geven op de volgende vragen:

- a. Welke tumoren neigen tot regionale metastasering?
- b. N0-patiënten: bij welke patiënten is regionale metastasering te verwachten (i.v.m. eventuele indicatiestelling voor een electieve behandeling)?
- c. N1-N3-patiënten: welke factoren beïnvloeden het resultaat van de selectieve behandeling?

IV. Metastasen op afstand. In een vroeg stadium is behandeling met 'adjuvant chemotherapie' mogelijk zinvol. Het lijkt dus van groot belang de factoren te kennen die voorspelbare waarde hebben ten aanzien van metastasering op afstand.

V. De overleving wordt behalve door het tumorproces en therapeutisch ingrijpen ook door andere factoren beïnvloed (andere ziekte, psychische gesteldheid etc.). Een diepgaande analyse lijkt daarom weinig zinvol.

3.3. METHODE VAN ANALYSE

De directe relaties tussen de 31 besproken factoren zijn uit schema 4.5 af te lezen.

In het relatieschema 4.5 geven de getallen de P-waarden aan betreffende de betrekking tussen de factoren. Als grenswaarde voor de significantie is genomen $P = 0.05$.

Aangezien er in totaal $30 \times 31/2 - 26 = 439$ verbanden werden getoetst, betekent het gekozen significantieniveau van 0.05 dat er ongeveer $439 \times 0.05 = 22$ statistisch significante uitkomsten te verwachten zijn, wanneer er in feite geen verbanden bestaan.

In totaal werden er 135 P-waarden kleiner dan 0.05 gevonden. Om de kans op één of meer vals significante resultaten beneden de 5% te houden zou gekozen moeten worden voor een significantieniveau van $0.05/439 = 10^{-4}$.

Uit schema 4.5 valt op te maken dat 24 verbanden ook aan dit criterium voldoen.

Het belangrijkste doel van het onderzoek was echter na te gaan in hoeverre verbanden met prognostische gegevens gecorrigeerd moeten worden voor andere factoren (zie pag. 74). Voor deze vraagstelling is het niet zo relevant of een gevonden verband tussen twee factoren toevallig is dan wel 'echt'. Van belang is slechts dat een eventueel gevonden verband met een prognostisch gegeven niet verklaard kan worden door een ongelijke verdeling over een andere relevante factor. Vandaar dat het significantieniveau niet aangepast is voor bovengenoemde meervoudige vergelijking.

Voor de getallen in het relatieschema wordt d.m.v. (+) of (–) of (p) of (n) aangegeven hoe een bepaald verband is. De (–) duidt aan dat geen verband is aangetoond. De (+) geeft aan dat er een verband is. In een aparte noot bij het schema wordt aangegeven hoe dit verband ligt (zie schema 4.5). De (p) en de (n), te weten positief en negatief, wijzen op een glijdend verband. De (p) geeft aan dat, wanneer een factor hoger wordt, de andere mee zal stijgen; bijvoorbeeld bij een hogere T komt een hogere N. De (n) wijst op het omgekeerde: gaat de ene factor omhoog, dan gaat de andere omlaag. Wat wij in een bepaald geval verstaan onder omhoog of omlaag gaan, hangt uiteraard af van de gekozen rangschikking van de niveaus waarin de factor is onderverdeeld.

Uit de tabellen in 3.1 valt de gekozen rangschikking af te lezen; zijn er geen tabellen, dan wordt de gekozen volgorde aangegeven door cijfers (1), (2) etc. bij de desbetreffende factor.

Relaties met prognostische variabelen

In schema 4.5 staan niet alleen de relaties tussen de factoren onderling, zoals in hoofdstuk 4 worden besproken, maar daarnaast ook de relaties van deze factoren met de tumorvrije periode, het lokale recidief, de regionale metastasering etc. zoals aangegeven in de kolommen I tot V.

In kolom I ziet men de samenhang tussen de factoren en de tumorvrije periode. Van belang is om te weten of deze relaties 'direct' of 'indirect' zijn. Het is duidelijk dat de factor die de sterkste relatie heeft met de tumorvrije periode en tevens met vele andere factoren samenhangt, ook de meeste invloed kan uitoefenen op de samenhang van die andere factoren met de tumorvrije periode. Voor de tumorvrije periode is de significantie van het T-stadium het sterkst ($P < 10^{-8}$).

In schema 4.5 kan men tevens aflezen dat het T-stadium met vele andere factoren samenhangt waarvan er een aantal ook weer verband houden met de tumorvrije periode. Het kan dus zijn dat een aantal relaties van die factoren met de tumorvrije periode indirect tot stand zijn gekomen door de invloed van het T-stadium.

Voorbeeld: De infiltratie hangt samen met de tumorvrije periode ($P = 0.0015$), maar ook met het T-stadium ($P = 0.11 \times 10^{-3}$). Tumoren met sterke infiltratie hebben een relatief hoog T-stadium. De samenhang tussen infiltratie en tumorvrije periode zou dus kunnen lopen via het T-stadium. Corrigeren voor het T-stadium betekent: de invloed van het T-stadium op de infiltratie elimineren door bij het beoordelen van de relatie tussen infiltratie en tumorvrije periode achteraf te stratificeren naar het T-stadium. Het blijkt dan dat na deze correctie de samenhang tussen infiltratie en tumorvrije periode weggevallen is. De samenhang tussen infiltratie en tumorvrije periode kan dus verklaard worden via het T-stadium. Deze correctie voor het T-stadium wat betreft de tumorvrije periode is alleen noodzakelijk bij die factoren die zelf ook samenhangen met het T-stadium. Door steeds verder te elimineren blijven dan die factoren over die direct de tumorvrije periode beïnvloeden en dus de prognose bepalen.

Tenslotte moet opgemerkt worden dat, waar in schema 4.5 aangegeven wordt dat geen verband is aangetoond, dit niet betekent dat het betreffende verband in werkelijkheid niet bestaat. Er kan een 'gemaskeerde' relatie bestaan die pas te voorschijn komt na correctie voor de maskerende factor.

Als voorbeeld het volgende: het blijkt dat de NSD niet samenhangt met het lokale recidief (kolom II.31: $P = 0.51$). Men zou echter verwachten dat

het geven van een hogere NSD gepaard gaat met een lagere kans op lokaal recidief. Nu blijkt dat het al dan niet chirurgisch behandelen van de primaire tumor samenhangt met het lokale recidief (kolom II.22: $P < 10^{-4}$) en ook dat operatie samenhangt met de NSD (22; 28: $P = 0.0096$). Wanneer radiotherapie werd gecombineerd met operatie werd er namelijk een lagere NSD gegeven dan bij radiotherapie alléén. De niet geopereerde groep ('inoperabel'), in wezen dus de ongunstige groep, kreeg een hogere NSD. Dit zou kunnen betekenen dat er geen samenhang lijkt te bestaan tussen NSD en lokaal recidief.

Pas na correctie voor T en operatie kan men iets meer zeggen over de NSD. Er blijkt dan dat er sprake is geweest van een gemaskeerde relatie tussen de NSD en het lokale recidief.

Wijze van analyse

Voorzover niet anders vermeld, werd bij het corrigeren gebruik gemaakt van de volgende stapsgewijze procedure.

De factor die de sterkste samenhang vertoonde met de onder studie zijnde prognostische variabele (i.e. tumorvrije periode etc.) werd als eerste corrigerende factor geselecteerd. In geval van twijfel werd de klinisch meest relevante factor gekozen. Vervolgens werden de verbanden met de prognostische variabele van de grootheden die samenhangen met de gekozen factor gecorrigeerd. Van de factoren die ook na een eventuele correctie samenhangen met de prognostische variabele werd opnieuw de belangrijkste gekozen.

Vervolgens werd gekeken welke factoren, indien nodig na correctie voor de eerste corrigerende factor, samenhangen met deze tweede factor. Voor deze factoren vond opnieuw correctie plaats van het verband met de prognostische variabele.

Deze correctieprocedure werd voortgezet tot geen correctie meer nodig of mogelijk was.

Bij dit alles werd gebruik gemaakt van de logranktoets, indien het een verband met een prognostische variabele betrof. De Mantel-Haenszel-procedure of de procedure van Birch werden toegepast indien het een verband tussen factoren onderling betrof (Mantel, Haenszel 1959; Birch 1965).

HOOFDSTUK 4

Het relatieschema

De samenhang tussen de factoren betrekking hebbend op de patiënt, de kliniek van de tumor, de pathologische anatomie en de behandeling is weergegeven in schema 4.5. Dit schema is als hulpmiddel gebruikt om prognostische factoren te zoeken en de waarde van behandelingsfactoren zo mogelijk te bepalen. Het leek niet zinnig op alle gevonden verbanden in te gaan. In dit hoofdstuk zal de nadruk liggen op de factoren die na de analyse een prognostische betekenis bleken te hebben.

De factor tumortype heeft in dit patiëntenmateriaal geen prognostische betekenis, maar wordt wel uitgebreid besproken, omdat in de literatuur en bij de revisie van dit materiaal het tumortype een belangrijke plaats inneemt.

A. Factoren samenhangend met de patiënt

1. Centrum

Het centrum is als factor ingevoerd om te bepalen of tussen de twee centra een verschil in samenstelling van het patiëntenmateriaal of in behandeling invloed gehad kan hebben.

De verschillen die gevonden werden betroffen factoren die geen invloed hadden op het verdere beloop of de prognose. Bovendien heeft het niet in de bedoeling gelegen de behandelingsresultaten van de twee centra te vergelijken. De patiënten zijn dan ook als één groep geanalyseerd.

Verschillen tussen de centra werden gevonden bij:

De leeftijdsverdeling, die in Groningen gelijkmatiger is dan in Amsterdam ($P = 0.019$). In Amsterdam zijn meer patiënten jonger dan 40 en vooral ouder dan 70 jaar. In Groningen heeft de leeftijdsverdeling meer overeenkomst met de literatuur (zie tabel 4.1).

Voorts is er een significant verschil tussen Groningen en Amsterdam wat betreft de **infiltratie** ($P = 0.013$). De tumoren uit Groningen tonen vaker

een sterke infiltrerende groei dan die uit Amsterdam (Groningen 65%, Amsterdam 39%). De reden hiervan is niet duidelijk.

Tabel 4.1. Leeftijdsverdeling Amsterdam-Groningen.

Centrum	Leeftijd				
	≤ 39	40-59	60-69	≥ 70	
Groningen	6 (12%)	19 (38%)	12 (24%)	13 (26%)	50 (100%)
Amsterdam	11 (21%)	8 (16%)	8 (16%)	24 (47%)	51 (100%)
					N = 101

2. Geslacht

Tussen mannen en vrouwen werden geen verschillen gevonden bij patiënt-gebonden factoren en klinische tumorfactoren, maar wel bij pathologisch-anatomisch gebonden factoren.

Hoewel er geen verschil in tumortype bestond ($P = 0.12$), viel op dat er bij vrouwen meer omkapselde tumoren (26%) gevonden werden dan bij mannen (2%) ($P = 0.0045$). De tumoren bij vrouwen toonden minder infiltratie ($P = 0.046$) en een relatief hogere differentiatiegraad ($P = 0.046$).

B. Factoren samenhangend met de tumor: klinisch

5. N. facialisuitval

De helft van de patiënten met een N. facialisuitval ontwikkelt klinisch halskliermetastasen ($P = 0.023$). De differentiatiegraad van de tumor is lager, wanneer er een N. facialisuitval bestaat ($P = 0.014$).

Er is een sterke samenhang tussen de mate van infiltratie ($P < 10^{-4}$) en de N. facialisuitval (zie tabel 4.2).

Tabel 4.2. Samenhang N. facialisuitval en infiltratie tumor.

Infiltratie	N. facialisuitval		
	nee	ja	
weinig	13	0	13
duidelijk	28	6	34
sterk	28	22	50
N = 97			

6. T-stadium

De verdeling over de T-stadia is in het vorige hoofdstuk gegeven en is vrij regelmatig. Daar is ook reeds ingegaan op de samenhang tussen T-stadium en tumordoorsnede. Het T-stadium blijkt tevens sterk samen te hangen met tumor binnen of buiten parotis ($P < 10^{-4}$).

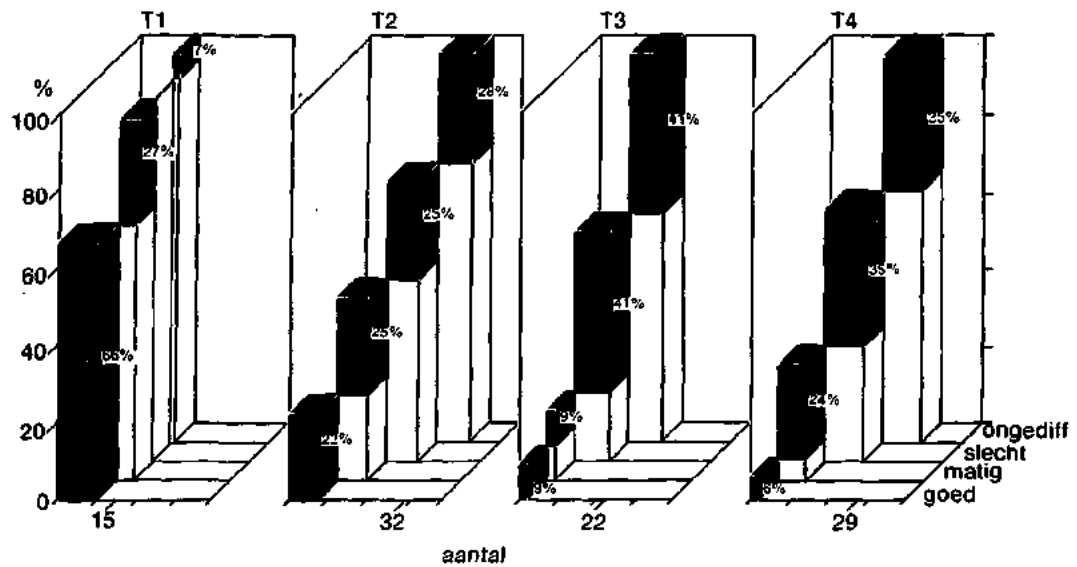
Uit de verdere analyse zal blijken dat de factor tumor binnen of buiten parotis los van het T-stadium een eigen prognostische waarde heeft.

Tabel 4.3. Samenhang T-stadium en tumor binnen of buiten parotis.

T-stadium	Tumor binnen of buiten parotis		
	binnen parotis	buiten parotis	
T1	9	6	15
T2	7	23	30
T3	1	19	20
T4	0	16	16
N = 81			

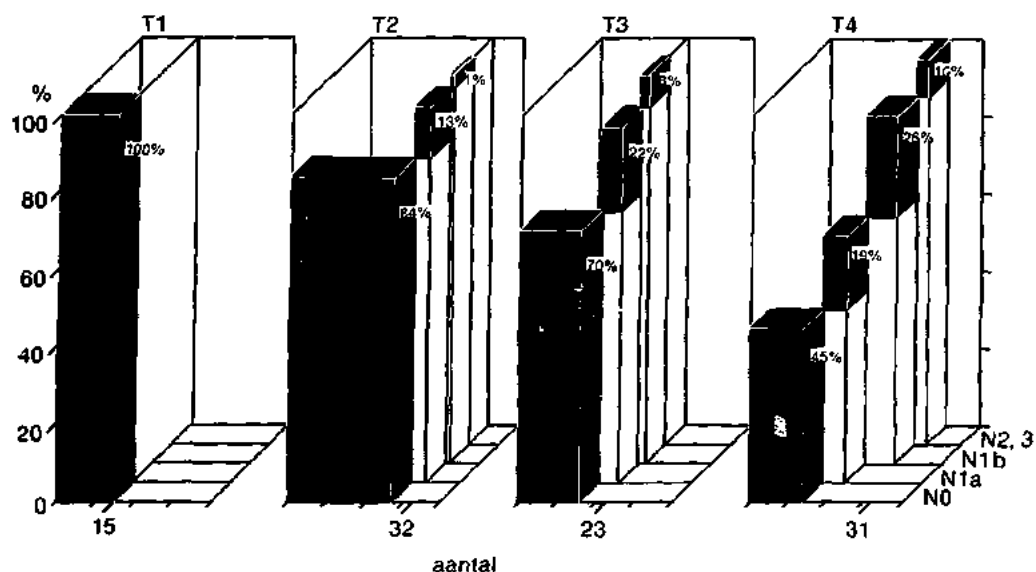
In het T-stadium wordt ook de 'aard' van de tumor in meer of mindere mate uitgedrukt. Factoren als infiltratie, differentiatie en polymorfie zeggen iets over de aard van de tumor en tonen een sterke correlatie met het T-stadium. Een hoger T-stadium gaat samen met een sterkere infiltratie ($P = 0.11 \times 10^{-3}$), minder differentiatie ($P < 10^{-4}$) en een sterkere polymorfie ($P < 10^{-4}$). Gezien het prognostische belang van de differentiatie wordt deze in relatie tot het T-stadium in diagram 4.4 weergegeven.

Diagram 4.4. Samenhang T-stadium en differentiatie.



Naast samenhang met de genoemde pathologisch-anatomische factoren is er een sterke relatie met het N-stadium ($P < 10^{-4}$) (zie diagram 4.5).

Diagram 4.5. Samenhang T- en N-stadium.



Tussen T-stadium en histologie halsklieren (d.w.z. de pathologisch-anatomisch aangetoonde halskliermetastasen bij de eerste behandeling) bestaat een significant verband ($P = 0.00019$).

Positieve halsklieren werden gevonden bij 63% van de T4-tumoren, bij 40% van de T3-tumoren en bij 7% van de T1-tumoren.

7. N-stadium

Evenals bij het T-stadium bestaat er een relatie met de infiltratie, de differentiatie, de polymorfie en de N. facialisuitval. Van deze vier is de relatie met de polymorfie het sterkst ($P = 0.00041$). Bij een hoger N-stadium hoort een sterkere polymorfie.

Tabel 4.6. Relatie tussen polymorfie en N-stadium.

N-stadium	Polymorfie			
	gering	matig	sterk	
N0	24	24	23	71
N1a	0	3	12	15
N1b	0	2	9	11
N2, 3	1	0	2	3
N = 100				

Bij een hoger N-stadium hoort een geringere differentiatiegraad (zie tabel 4.7).

Tabel 4.7. Relatie tussen differentiatiegraad en N-stadium.

N-stadium	Ongediff.	Differentiatiegraad			
		slecht	matig	goed	
N0	18	15	18	20	71
N1a	5	6	2	1	14
N1b	4	5	1	0	10
N2, 3	2	1	0	0	3
N = 98					

C. Factoren samenhangend met de tumor : pathologisch-anatomisch

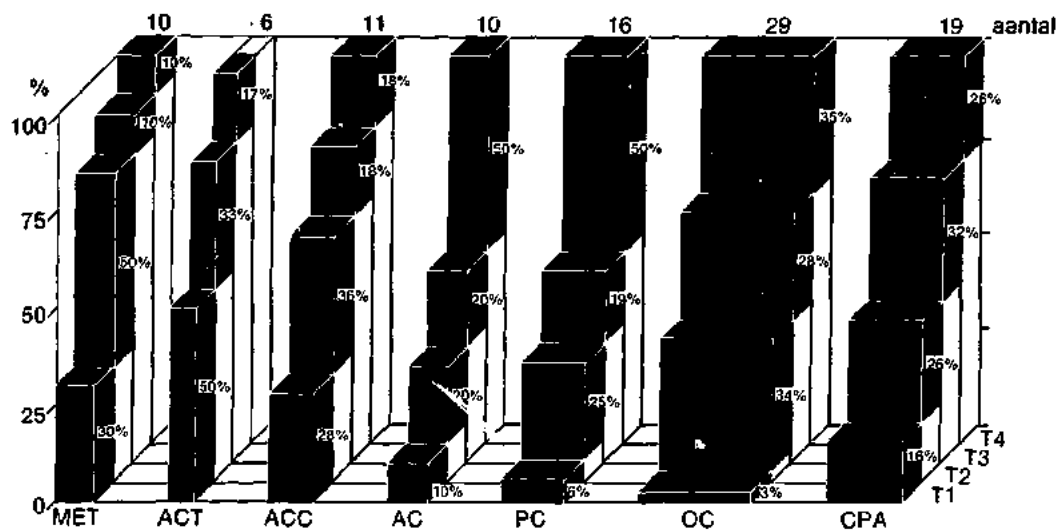
In hoofdstuk 2 zijn de zeven verschillende typen maligne epitheliale parotistumoren beschreven. Relaties tussen het tumortype en factoren als leeftijd, delay en omkapseling zijn in het voorafgaande besproken.

Nu wordt de relatie tussen het tumortype en een aantal andere factoren nagegaan.

6. T-stadium

Het tumortype hangt samen met het T-stadium ($P = 0.0091$) in die zin dat de mucoepidermoidtumoren (MET) en de acinusceltumoren (ACT) bijna uitsluitend tot het T1- en T2-stadium behoren.

Diagram 4.8. Tumortype en T-stadium.



14. Infiltratie

Alleen de ACT toont in het algemeen weinig infiltratie. In tabel 4.9 is de mate van infiltratie bij de verschillende tumortypen af te lezen.

Tabel 4.9. Tumortype en infiltratie bij 97 maligne epitheliale parotistumoren.

Tumortype	Infiltratie			
	weinig	duidelijk	sterk	
MET	3	3	4	10
ACT	4	2	0	6
ACC	1	3	7	11
AC	0	5	4	9
PC	0	5	10	15
OC	2	8	18	28
CPA	3	8	7	18
	13	34	50	N = 97

15. Tumor binnen of buiten parotis

Zowel de MET als de ACT tonen minder doorgroei in de omgeving dan de overige tumorsoorten ($P = 0.0003$).

Tabel 4.10. Tumortype en doorgroei in de omgeving bij 81 maligne epitheliale parotistumoren.

Tumortype	Tumor		
	in parotis	in omgeving	
MET	5	4	9
ACT	5	1	6
ACC	2	9	11
AC	1	7	8
PC	1	10	11
OC	1	18	19
CPA	2	15	17
	17	64	N = 81

18. Differentiatiegraad

Er is een significante samenhang tussen het tumortype en de differentiatiegraad. De mucoepidermoidtumor (MET), de acinusceltumor (ACT), het adenoidcystisch carcinoom (ACC) en het plaveiselcelcarcinoom (PC) zijn veelal matig tot goed gedifferentieerd in tegenstelling tot het adenocarcinoom (AC) en het carcinoom in pleomorf adenoom (CPA), die vaak slecht gedifferentieerd zijn.

**Tabel 4.11. Tumortype en differentiatiegraad
bij 69 maligne epitheliale parotistumoren.**

Tumortype	Differentiatiegraad			
	slecht	matig	goed	
MET	3	3	4	10
ACT	0	1	5	6
ACC	2	4	5	11
AC	7	3	0	10
PC	5	5	4	14
CPA	11	4	3	18

N = 69

N.B.: De ongedifferentieerde tumoren (N = 29) zijn hier weggelaten.

19. Polymorfie

De acinusceltumor (ACT) en het adenoidcystisch carcinoom (ACC) tonen weinig polymorfie ($P < 10^{-4}$).

**Tabel 4.12. Tumortype en polymorfie
bij 100 maligne epitheliale parotistumoren.**

Tumortype	Polymorfie			
	gering	matig	sterk	
MET	3	2	5	10
ACT	6	0	0	6
ACC	7	4	0	11
AC	1	2	7	10
PC	0	7	9	16
OC	4	10	15	29
CPA	4	4	10	18
	25	29	46	N = 100

21. Histologie halsklieren

Vooraf het adenocarcinoom (AC), het plaveiselcelcarcinoom (PC) en het ongedifferentieerde carcinoom (OC) hebben positieve halsklieren ($P = 0.00063$) (zie tabel 4.13).

**Tabel 4.13. Tumortype en halskliermetastasen bij eerste behandeling
bij 83 tumoren.**

Tumortype	Halsklier PA	
	positief (+)	negatief (-)
MET	0	9
ACT	0	6
ACC	0	11
AC	4	4
PC	8	4
OC	10	10
CPA	4	13
	26 (+)	57 (-)

In het voorgaande is reeds de samenhang vermeld tussen aangetoonde halskliermetastasen en het T-stadium. Naast de bovengenoemde samenhang met het tumortype werden bij een sterke infiltratie ($P = 0.0015$), een slechte differentiatie ($P < 10^{-4}$) en een sterke polymorfie relatief vaak positieve halsklieren gevonden.

10. Verwijdering tumor 20. Resectievlak

Het plaveiselcelcarcinoom blijkt 7 van de 12 maal een vrij resectievlak te hebben.

De acinusceltumor is volgens de operateur steeds totaal verwijderd; bij het ongedifferentieerde carcinoom is er bij 11 van de 20 sprake van radicaliteit.

Tumorkarakteristiek

In tabel 4.14 is getracht een karakteristiek op te bouwen waarin pathologisch-anatomische factoren, de groeiversnelling en verwijdering tumor (mening operateur over bereikte radicaliteit) tot uiting komen. Alleen de afwijkingen van de gemiddelde frequentie van een bepaalde eigenschap worden aangegeven. In tabel 4.14 geeft een (+) of een (–) onder het tumortype aan of deze tumorgroep significant verschilt t.a.v. het gemiddelde in de hele groep.

Uit tabel 4.14 volgt dat de onderscheiden tumortypen een verschillend biologisch gedrag kunnen vertonen.

De **mucoepidermoidtumor (MET)** heeft minder ingroei in de omgeving. De differentiatiegraad is meestal goed in vergelijking met andere typen tumoren.

De **acinusceltumor (ACT)** is meestal omkapseld en toont evenals de MET minder groei buiten de parotis, heeft weinig infiltratie, een goede differentiatiegraad en toont weinig polymorfie. De operatie is vaak radicaal volgens de operateur.

Het **adenoidcystisch carcinoom (ACC)** heeft naast een sterke infiltratie en een sterke groei langs vaten en zenuwen over het algemeen een goede differentiatiegraad en weinig polymorfie. Groeiversnelling treedt zelden op.

Tabel 4.14. Samenhang tussen tumortype, pathologisch-anatomische kenmerken, groeiversnelling en radicaliteit van de operatie, in zoverre deze verschillen van het gemiddelde van de hele groep.

	Tumortype						
	MET	ACT	ACC	AC	PC	OC	CPA
kapsel	.	+	.	.	.	.	+
tumor buiten parotis	—	—	.	.	.	.	.
groei langs vaten en zenuwen	.	.	+	.	.	.	.
infiltratie	.	—	+	.	.	.	.
differentiatiegraad goed	+	+	+	—	±	n.v.t.	—
polymorfie gering	.	+	+	.	.	.	.
klier PA +	.	.	.	+	+	+	.
groeiversnelling	.	.	—	.	.	.	+
resectievlak vrij	.	.	.	.	+	.	.
vaker radicaal	.	+	.	.	.	—	.
(+) betekent meer dan het gemiddelde van alle diagnoses (—) betekent minder dan het gemiddelde van alle diagnoses							

Bij het **adenocarcinoom (AC)** is de differentiatiegraad matig tot slecht. Er worden bij 50% van de patiënten met AC positieve halsklieren aangetroffen.

Bij het **plaveiselcelcarcinoom (PC)** is de differentiatiegraad matig tot goed; er bestaat een grote neiging tot metastasering in de hals. De resectievlakken zijn meestal vrij.

Ook bij het **ongedifferentieerde carcinoom (OC)** komen halskliermetastasen veelvuldig voor. Radicaliteit wordt bij de operatie naar de mening van de operateur zelden bereikt.

Het **carcinoom in pleomorf adenoom (CPA)** is meestal omkapseld met een matig tot slechte differentiatiegraad; er is dikwijls sprake van groeiversneling.

D. Factoren samenhangend met de behandeling

Getracht wordt uit de analyse van de diverse factoren, gecorreleerd aan de behandelingsmodaliteiten, af te leiden wat de overwegingen waren om voor een bepaalde behandeling te kiezen.

22. Operatie

In Groningen zijn 48 van de 50 patiënten geopereerd (96%); in Amsterdam 35 van de 51 (69%). Dit berust niet op een verschil tussen het Groningse en Amsterdamse patiëntenmateriaal wat betreft tumortype of T-stadium.

De operatie en het T-stadium hangen uiteraard samen. Alle patiënten met T1- en T2-tumoren zijn geopereerd; in het T3-stadium werden 87% en in het T4-stadium 51% van de patiënten geopereerd. Van de 18 niet geopereerde patiënten behoren er 15 tot het T4-stadium en 3 tot het T3-stadium.

Conclusie: Opvallend is dat patiënten met een T4-stadium in Groningen nog geopereerd werden. In Amsterdam werd het T4-stadium primair bestraald.

23. Sparen van de N. facialis

Bij 36 van de 83 primair geopereerde patiënten (43%) werd de N. facialis gespaard; 32 hiervan werden op geleide van de N. facialis geopereerd.

In Groningen is de N. facialis opgeofferd bij 33 van de 48 geopereerde patiënten (69%), in Amsterdam bij 14 van de 35 patiënten (40%) ($P = 0.017$). Dit verschil zou kunnen berusten op het feit dat bij 28 van de in totaal 36 T3- en T4-patiënten de N. facialis geofferd is ($P = 0.0040$), en dat in Groningen op 2 na alle 25 als T3- en T4-gestageerde patiënten geopereerd zijn. In Amsterdam waren dit er maar 13 van de 29 en kregen de overige 16 patiënten in deze groep radiotherapie. De tumoren in Groningen tonen een sterkere infiltratie; bij een sterke infiltratie wordt de N. facialis vaker opgeofferd ($P = 0.0096$). Bij 39 sterk infiltrerende tumoren moest bij 27

patiënten (67%) de N. facialis geofferd worden. Na correctie voor T-stadium en infiltratie tezamen blijkt echter toch dat de N. facialis in Groningen vaker geofferd werd dan in Amsterdam ($P = 0.048$).

Conclusie: Het lijkt dat de indicatie voor het niet sparen van de N. facialis in beide centra niet gelijk was.

24. Tumorruptuur

Behalve de vanzelfsprekende relatie met resectievlak en verwijdering tumor waren er geen verbanden met andere factoren.

25. Naspoelen wondbed

Dit hangt maar met weinig factoren samen. Er is een significant verband met het T-stadium ($P = 0.032$), het resectievlak ($P = 0.031$) en verwijdering tumor ($P = 0.033$). Vooral na operatie van een tumor met een T2-stadium is nagespoeld. Bij een resectievlak dat niet vrij is, blijkt vaker niet nagespoeld te zijn ($P = 0.031$). Waarschijnlijk is bij tumoren die volgens de chirurg 'niet volledig verwijderd' waren niet nagespoeld ($P = 0.033$).

26. Pre-operatieve radiotherapie

Deze werd bijna uitsluitend in Groningen toegepast en wel bij 14 van de 48 patiënten. In Amsterdam kreeg slechts één van de 35 geopereerde patiënten een voorbestraling. Er is geen relatie tussen T-stadium en voorbestraling, wel tussen N-stadium en voorbestraling ($P = 0.0020$). Bij 8 van de 15 voorbestraalde patiënten bestond klinisch verdenking op halskliermetastasen.

Van de 15 voorbestraalde patiënten werden er slechts 5 nabestraald. Uit de analyse blijkt niet dat door voorbestraling het resectievlak vaker radicaal was. Dit was te verwachten, omdat de NSD bijna altijd kleiner dan 1400 rets was en met deze dosis geen volumereductie optrad.

27. Post-operatieve radiotherapie

Tussen post-operatieve radiotherapie en patiëntenfactoren resp. klinische tumorfactoren is geen samenhang. Wel is er een samenhang met de bevindingen bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat en de factoren samenhangend met de behandeling.

Tevens is er een relatie tussen de nabestraling en het tumortype ($P = 0.0096$). Het ongedifferentieerde carcinoom (OC) en het carcinoom in pleomorf adenoom (CPA) werden vaker nabestraald dan de andere tumoren (zie tabel 4.15).

Tabel 4.15. Relatie tumortype en post-operatieve bestraling.

Post-operatieve radiother.	Diagnose						
	MET	ACT	ACC	AC	PC	OC	CPA
ja	5	2	8	4	5	18	15
nee	4	4	3	4	7	2	2
N = 83							

Bij een als 'dubieus' of 'niet vrij' beoordeeld resectievlak ($P = 0.027$) werd vaak radiotherapie gegeven. Als volgens de operateur de tumor macroscopisch of microscopisch niet totaal verwijderd kon worden, werd echter vaker nabestraling gegeven dan bij een geslaagde operatie ($P = 0.0078$) (zie tabel 4.16).

Tabel 4.16. Relatie radicaliteit operatie volgens operateur en nabestraling.

Post-operatieve radiotherapie	Verwijdering tumor		
	niet volledig	waarsch. residu	volledig
ja	23	15	19
nee	6	2	18
N = 83			

Conclusie: De belangrijkste indicatie voor de nabestraling was de irradicaliteit van de operatie. Opvallend is dat 6 + 2 patiënten geen nabestraling ontvingen ondanks een tumorresidu na operatie.

28. Dosishoogte

De dosishoogte blijkt voor alle vormen van radiotherapie in Groningen lager te zijn dan in Amsterdam ($P = 0.046$).

In totaal werden 18 patiënten als inoperabel beschouwd (16 maal in Amsterdam, 2 maal in Groningen). Deze patiënten kregen een radiotherapeutische behandeling, waarbij de NSD in het algemeen hoger was dan bij voor- of nabestraling bij geopereerde patiënten.

Tabel 4.17. Dosishoogte in rets voor alle vormen van radiotherapie in Amsterdam en Groningen.

		< 1400	1400 - 1600	≥ 1600	
RT voor	A'dam	0	0	1	1
	Gron.	8	0	0	8
RT na	A'dam	9	8	9	26
	Gron.	15	3	7	25
alleen RT	A'dam	1	6	8	15
	Gron.	1	0	1	2

N = 77

Er is een samenhang tussen dosishoogte en T-stadium ($P = 0.0013$). Van de bestraalde tumoren in het T3- en T4-stadium kreeg 50% een dosis hoger dan 1600 rets. In de T1- en T2-groep is dit percentage 15.

De dosishoogte blijkt samen te hangen met resectievlak ($P = 0.0053$) en met verwijdering tumor ($P = 0.0027$).

Tabel 4.18. Dosishoogte in relatie tot verwijdering tumor (oordeel chirurg).

Verwijdering tumor	Dosishoogte			
	< 1400	1400 - 1600	≥ 1600	
volledig	17 (77%)	3 (14%)	2 (9%)	22
waarsch. residu	7 (44%)	4 (25%)	5 (31%)	16
niet volledig	8 (36%)	4 (18%)	10 (46%)	22

N = 60

Conclusie: De gekozen dosishoogte staat in relatie tot de grootte van de tumor en de radicaliteit van de operatie. Het verschil in dosishoogte tussen Amsterdam en Groningen moet verklaard worden door een verschillend beleid in beide centra, zowel wat betreft de selectie van patiënten als de toepassingswijze van de radiotherapie.

29. Veldgrootte

De grootte van het bestraalde gebied (parotis, parotis + bovenste halsdriehoek of de parotis + de hele hals) hangt af van het T- en het N-stadium. Bij een hoger T-stadium ($P = 0.0018$), maar meer nog bij een hoger N-stadium ($P = 0.00052$) werd er een groter veld genomen.

30. Chemotherapie

Chemotherapie werd naast andere vormen van therapie gegeven aan patiënten met tumoren met een hoog T-stadium. Van de 14 patiënten hadden er 11 een T3- of T4-stadium.

31. Halsklieren bij eerste behandeling

In bijna alle gevallen van klinisch aanwezige halskliermetastasen vond een selectieve behandeling van de hals plaats (zie tabel 3.28). De hals werd twee maal niet behandeld, één maal wegens inoperabiliteit van de primaire tumor en één maal wegens uitgebreide metastasering op afstand.

De keuze tussen radiotherapie en HKD werd mede bepaald door de therapie van de primaire tumor. Bij operatie van de primaire tumor werd een HKD gedaan; werd de tumor bestraald, dan werden ook de halsklieren bestraald.

Twee maal waren de halsklieren gefixeerd, dus inoperabel, en werden daarom bestraald.

Een electieve HKD vond 15 maal in Groningen plaats en 3 maal in Amsterdam. Radiotherapie van de hals zonder klinisch aanwezige halskliermetastasen vond 7 maal plaats: 4 maal in Amsterdam en 3 maal in Groningen. Bij een hoger T-stadium werd vaker een electieve halsbehandeling gegeven.

Tabel 4.19. Relatie electieve halsbehandeling en T-stadium.

T-stadium	Soort electieve halsbehandeling	
	HKD	radiotherapie
T1	2	1
T2	5	3
T3	5	2
T4	6	1
	18	7

De verdeling over de tumortypen laat zien dat relatief het grootste aantal electieve halsbehandelingen plaats vond bij het ongedifferentieerde carcinoom (zie tabel 4.20).

Tabel 4.20. Electieve halsbehandeling en tumortype.

Tumortype	Soort electieve halsbehandeling	
	HKD	radiotherapie
MET	2	0
ACT	0	2
ACC	3	0
AC	2	0
PC	1	1
OC	7	2
CPA	3	2
	18	7

HOOFDSTUK 5

Analyse

In dit hoofdstuk wordt een analyse gegeven van de invloed van de factoren op het klinische beloop en op de resultaten van de behandeling, beoordeeld aan de hand van:

- I. Tumurvrije periode.
- II. Lokaal recidief; primair en secundair behandelde tumoren.
- III. Regionale metastasering:
 - a. ontstaan halskliermetastasen
 - b. ontwikkeling halskliermetastasen na N0
 - c. recidief in de hals na behandeling van halskliermetastasen (N1-N3).
- IV. Metastasen op afstand.
- V. Overleving.

Hierbij wordt gebruik gemaakt van de correctieprocedure zoals weergegeven in 3.3.

N.B. De getallen in de grafieken van dit hoofdstuk geven het aantal patiënten aan dat op dat moment in de follow-up is.

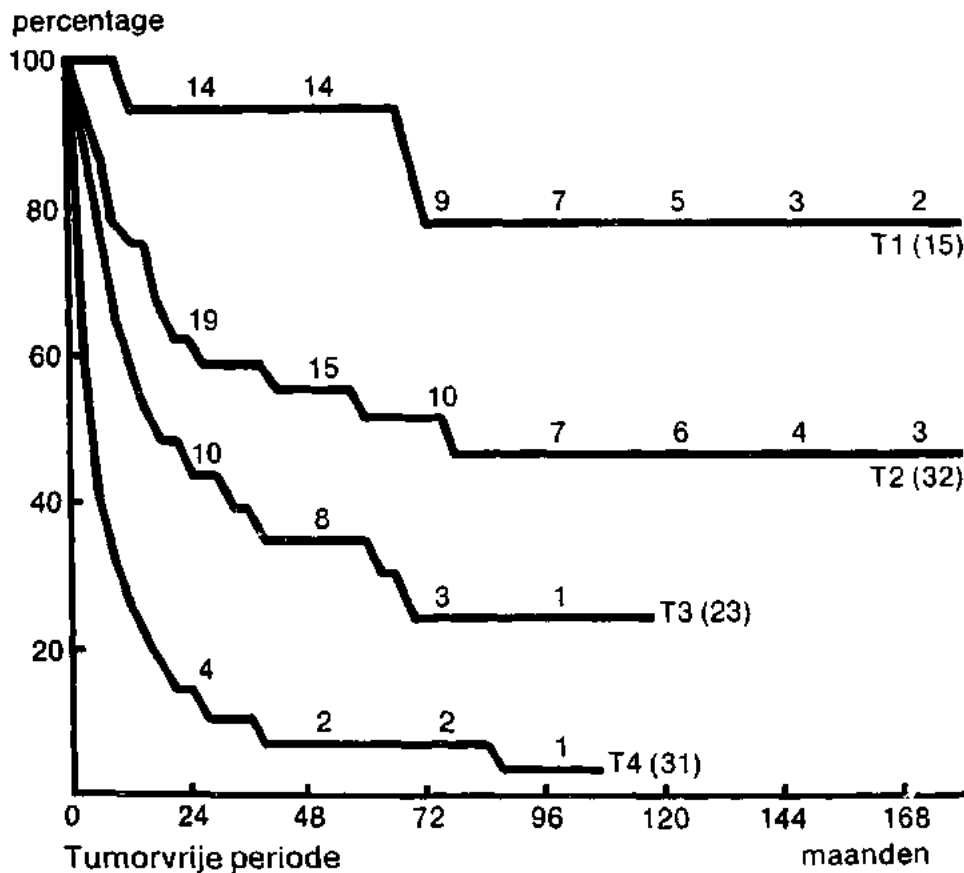
I. TUMORVRIJE PERIODE

Na correctie blijven er maar weinig relaties met de tumorvrije periode over.

T-stadium

Na correctie voor het N-stadium daalt de significantie wel ($P < 10^{-4}$), maar de onafhankelijkheid van het T-stadium t.o.v. het N-stadium blijkt toch zo groot te zijn dat het T-stadium een duidelijke aanwijzing geeft voor de te verwachten prognose, zodat het beleid daarop kan worden afgestemd.

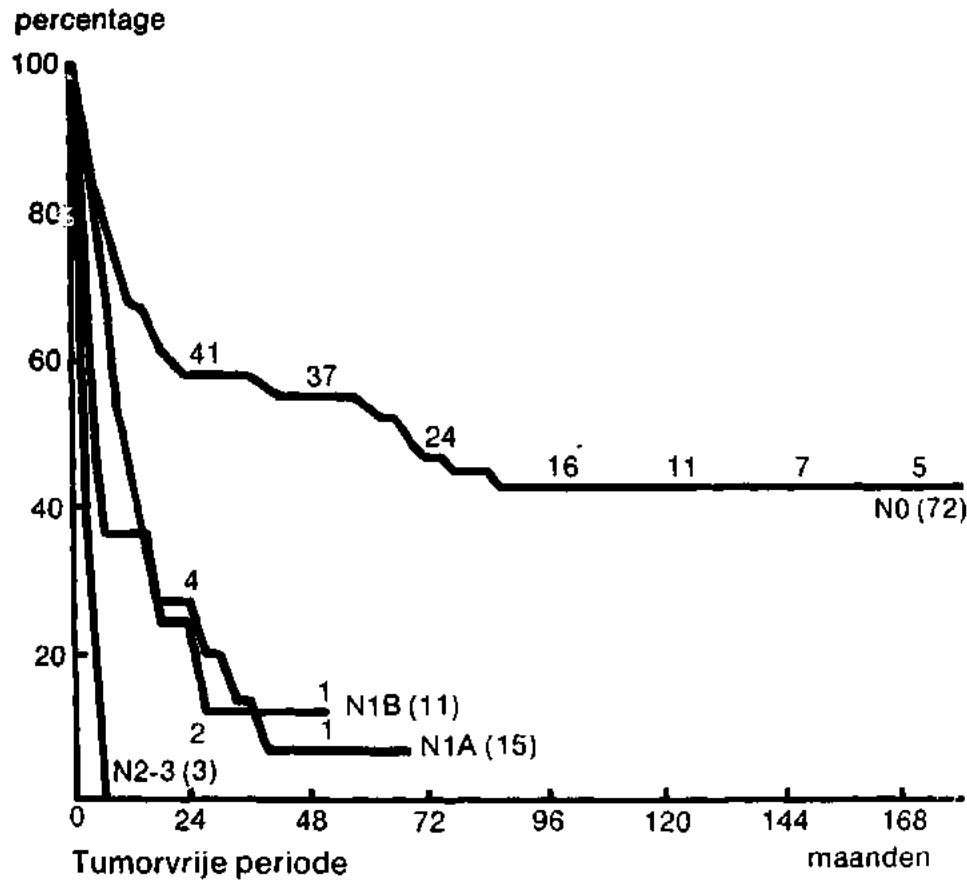
Grafiek 5.1. Tumorvrije periode gesplitst naar T-stadium, uitgedrukt in percentage (N = 101).



N-stadium

Als er gecorrigeerd wordt voor het T-stadium daalt de significantie ($P = 0.031$). Toch blijft ook het N-stadium onafhankelijk van het T-stadium informatie geven over de prognose.

Grafiek 5.2. Tumorvrije periode gesplitst naar N-stadium, uitgedrukt in percentage (N = 101).

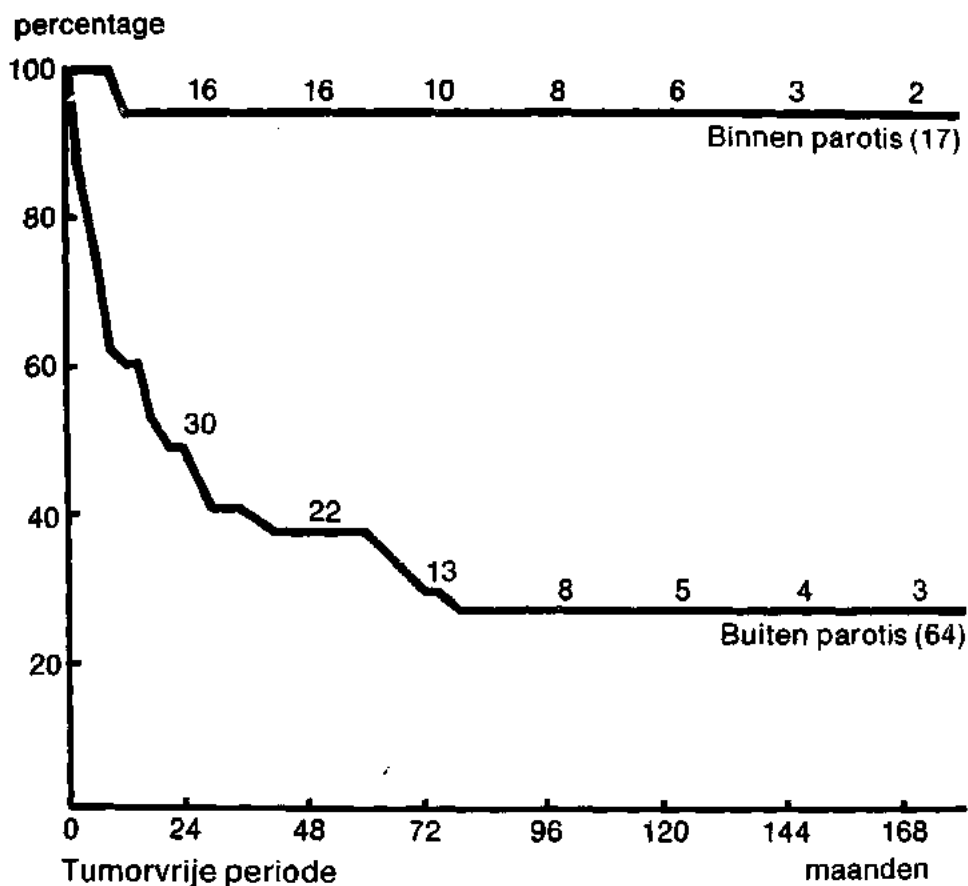


Naast deze twee klinische tumorfactoren is een aantal pathologisch-anatomische factoren voor de prognose van belang, namelijk:

Tumor binnen of buiten parotis

Ook na correctie voor het T- en het N-stadium blijft het al dan niet buiten de parotis doorgegroeid zijn van de tumor significant ($P = 0.020$). Dit wil zeggen dat, onafhankelijk van de klinische informatie gegeven door het T- en het N-stadium, het al dan niet buiten de parotis doorgegroeid zijn van de tumor nog extra prognostische informatie geeft.

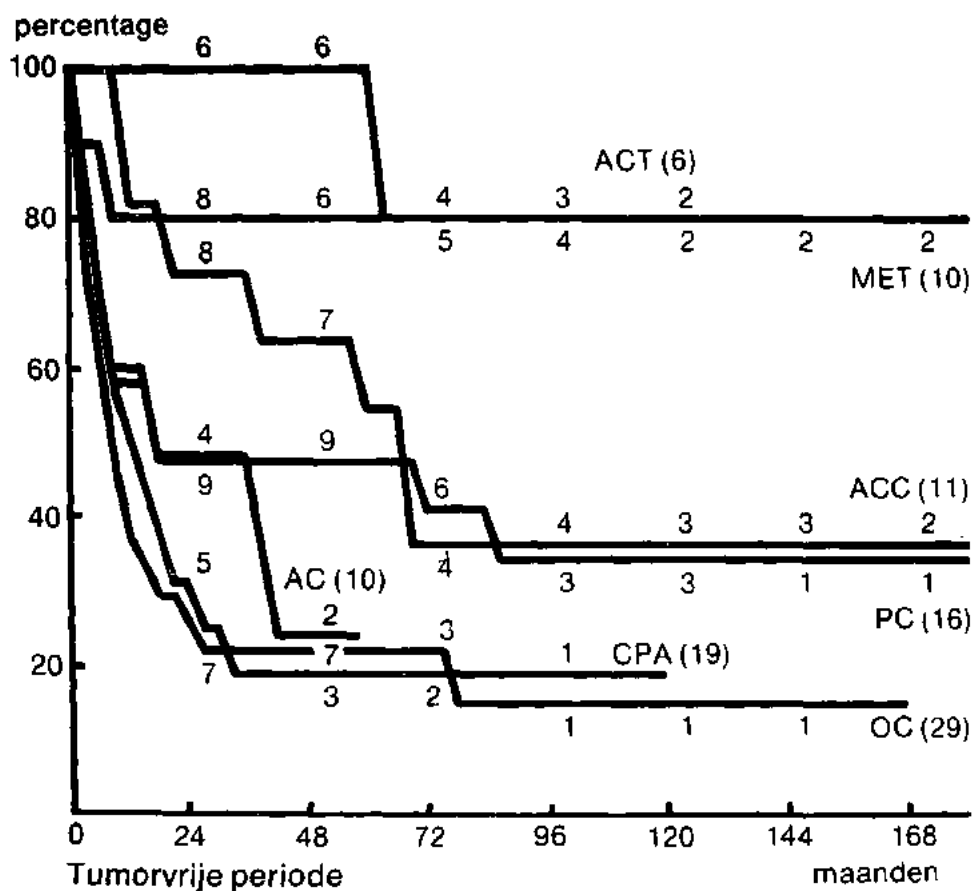
Grafiek 5.3. Tumurvrije periode gesplitst naar tumor binnen of buiten parotis, uitgedrukt in percentage (N = 81).



Tumortype

Het plaveiselcelcarcinoom heeft een kortere tumorvrije periode dan op grond van het aantal patiënten met een vrij resectievlak te verwachten zou zijn ($P = 0.0035$). Mogelijk is de metastasering bij het plaveiselcelcarcinoom prognosebepalend.

Grafiek 5.4. Tumorvrije periode gesplitst naar tumortype, uitgedrukt in percentage (N = 101).



Resectievlak

Ook na correctie voor T, N en 'tumor binnen of buiten parotis' blijft het resectievlak zijn waarde voor de prognose behouden ($P = 0.0051$).

Verwijdering tumor

Na correctie voor het resectievlak blijkt de factor verwijdering tumor nog steeds verband te houden met de tumorvrije periode ($P = 0.030$).

Dit wil zeggen dat naast het oordeel van de patholoog-anatoom de mening van de chirurg nog extra informatie verschaft. Is echter het N-stadium bekend en het feit of de tumor al dan niet buiten de parotis groeit, dan kan in dit materiaal niet meer bewezen worden dat het oordeel van de chirurg extra informatie verschaft.

II. 'LOKAAL RECIDIEF

De volgende vragen leken belangrijk:

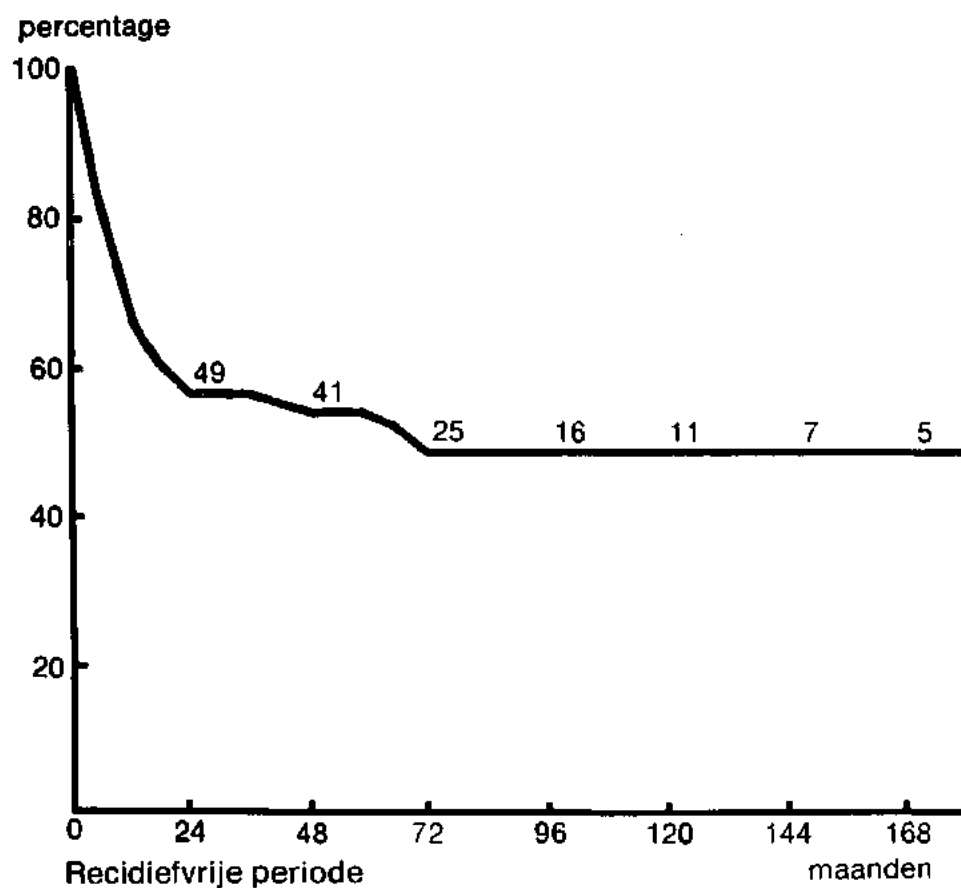
- a. Hoe is het voorkomen van lokaal recidief in de primaire groep?
- b. Hoe is de samenhang tussen behandelingsfactoren en optreden van lokaal recidief?
- c. Welke lokale recidieven werden behandeld?
- d. Heeft het zin het lokale recidief te behandelen? Hoe is de overleving na lokaal recidief?

a. Het voorkomen van lokaal recidief in de primaire groep

Bij 47 van de 101 patiënten ontstond een lokaal recidief en wel bij 44 binnen de twee jaar. Het laatste recidief werd na 68 maanden manifest.

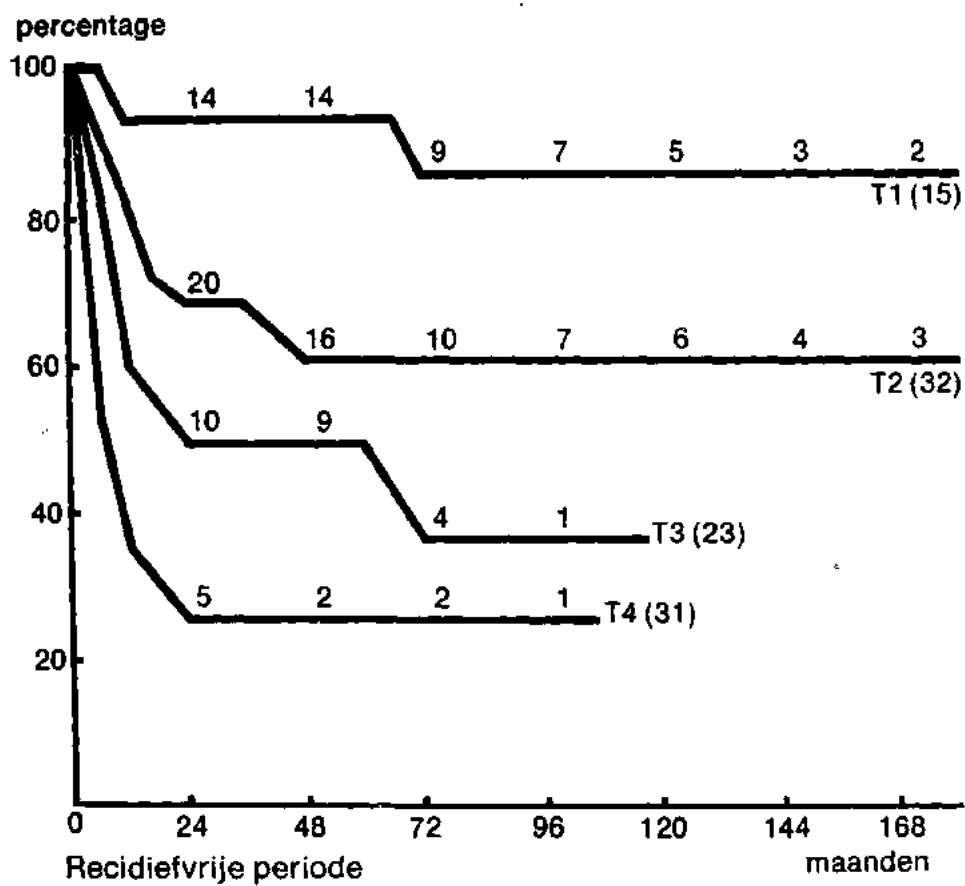
Uit grafiek 5.5 blijkt dat uiteindelijk 48% van de patiënten uit de primaire groep recidiefvrij blijft.

Grafiek 5.5. Aantal patiënten zonder lokaal recidief, uitgedrukt in percentage (N = 101).

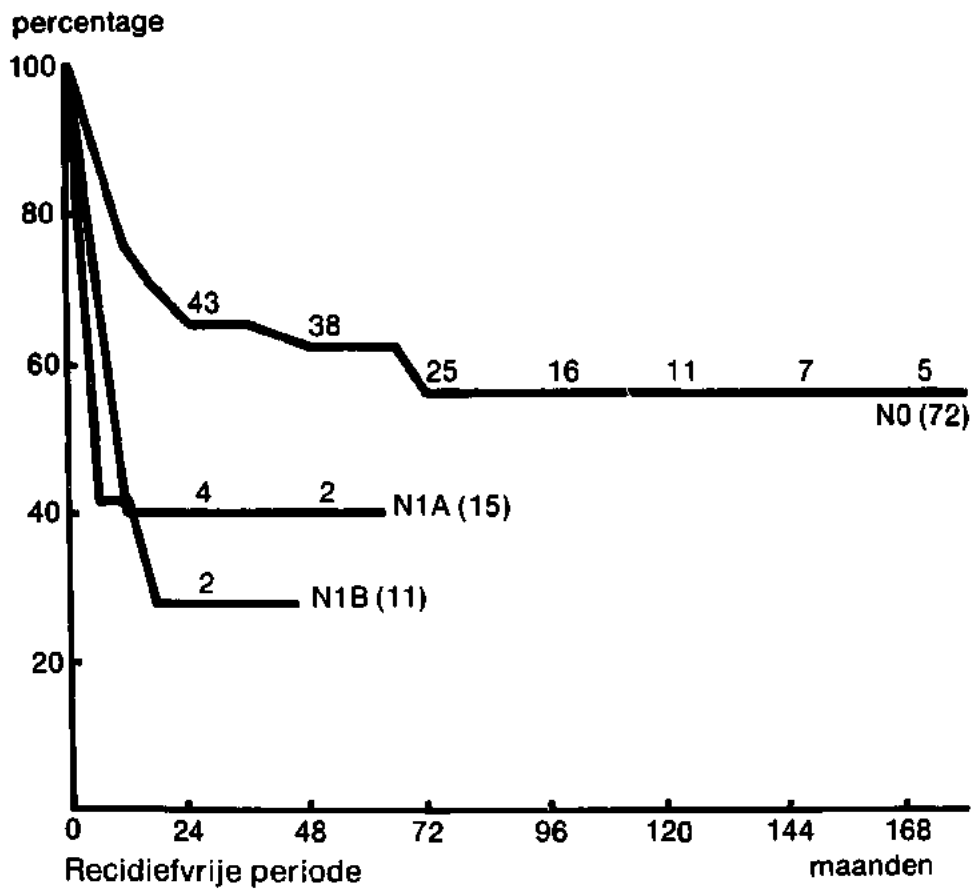


Om vergelijking met literatuurgegevens mogelijk te maken is de relatie tussen het lokale recidief, het T- respectievelijk N-stadium en de diagnose weergegeven in de volgende drie grafieken.

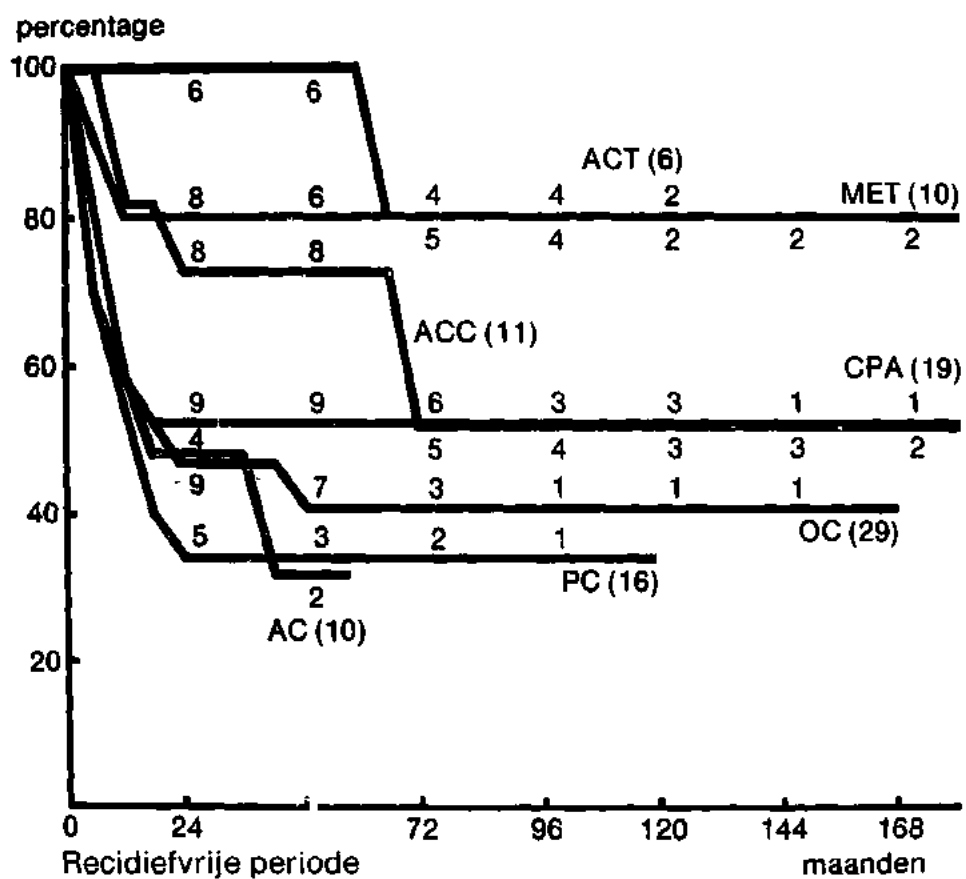
Grafiek 5.6. Voorkomen lokaal recidief gesplitst naar T-stadium, uitgedrukt in percentage (N = 101).



Grafiek 5.7. Voorkomen lokaal recidief gesplitst naar N-stadium, uitgedrukt in percentage (N = 98).



Grafiek 5.8. Voorkomen lokaal recidief gesplitst naar tumortype, uitgedrukt in percentage (N = 101).



Er was geen verschil in het aantal lokale recidieven tussen Amsterdam en Groningen. Van de 29 patiënten bij wie de tumor volgens de operateur niet volledig verwijderd werd (macroscopisch residu) ontwikkelden er 14 binnen één jaar een lokaal recidief. Actuarieel berekend bleek dat 27% van deze groep recidiefvrij bleef.

Van 47 patiënten van wie de patholoog-anatoom bij revisie het resectievlak als 'niet vrij' beoordeelde, ontwikkelden er 26 een lokaal recidief. Van deze groep bleef 37% recidiefvrij (actuarieel berekend).

Dat na achterblijven van microscopisch en macroscopisch residu één derde van de patiënten geen lokaal recidief krijgt, kan onder andere het gevolg zijn van de post-operatieve radiotherapie.

b. De samenhang tussen behandelingsfactoren en optreden lokaal recidief

Het al dan niet optreden van een lokaal recidief is het criterium bij uitstek om te bepalen welke waarde een lokale behandeling heeft. Het verband van lokaal recidief met behandelingsfactoren zoals operatie, radiotherapie, chemotherapie etc. werd onderzocht.

Bij het analyseren van de relatie tussen de verschillende behandelingsfactoren en het optreden van lokaal recidief wordt er, indien nodig en mogelijk, gecorrigeerd voor verschillen in prognostische factoren, zoals TNM- en PA-factoren.

Operatie

Vergeleken wordt de groep patiënten bij wie de primaire tumor operatief behandeld is (soms in combinatie met radiotherapie en/of chemotherapie), en een groep patiënten die behandeld is met radiotherapie. De vergelijking die gemaakt kan worden, gaat eigenlijk tussen de geopereerde en de radiotherapeutisch behandelde groep in het T3- en T4-stadium. De patiënten met de als T1 en T2 gestageerde tumoren zijn namelijk allen geopereerd.

Bij de groep patiënten die geopereerd is, ontstaat duidelijk minder lokaal recidief dan bij de groep die primair bestraald is. Na correctie voor het T-stadium daalt deze significantie wel ($P = 0.0099$), maar doet de geopereerde groep het toch nog significant beter dan de bestraalde groep. Het verband valt weg als er gecorrigeerd wordt voor het T- en M-stadium ($P = 0.051$).

In dit materiaal kan geen indicatie gevonden worden dat operatie al dan

niet gecombineerd met radio- of chemotherapie beter is dan radiotherapie alleen. Een oorzaak hiervan kan de sterke relatie tussen operatie en T-stadium zijn.

Niet sparen van de N. facialis

Dit heeft ongecorrigeerd geen effect op het voorkómen van het lokale recidief ($P = 0.11$). Ook indien er gecorrigeerd wordt voor het T-stadium, waardoor er een betere verdeling komt tussen de groepen waarin wel of niet een pre-operatieve N. facialisuitval is, blijkt dit geen invloed te hebben op het ontstaan van het lokale recidief ($P = 0.71$).

De factoren infiltratie en tumor binnen of buiten parotis hangen zowel met niet sparen van de N. facialis als met lokaal recidief samen. Ook na correctie voor deze twee factoren kon niet aangetoond worden dat het meenemen van de N. facialis een gunstig effect had op het voorkómen van lokaal recidief.

Er zijn geen aanwijzingen dat het uitprepareren van één of meer takken van de N. facialis uit de periferie van de tumor, mits post-operatief radiotherapie werd toegepast, meer aanleiding zou geven tot lokaal recidief.

Naspoelen van het wondbed

Er is geen relatie tussen het naspoelen van het wondbed en het optreden van een lokaal recidief ($P = 0.10$).

Tumorruptuur

Ongecorrigeerd zijn er geen aanwijzingen dat tumorruptuur de kans op lokaal recidief vergroot. Tumorruptuur blijkt samen te hangen met resectievlak ($P = 0.027$) en verwijdering tumor ($P = 0.00041$). Ook na correctie voor deze factoren blijkt niet dat tumorruptuur een vergrote kans op lokaal recidief geeft.

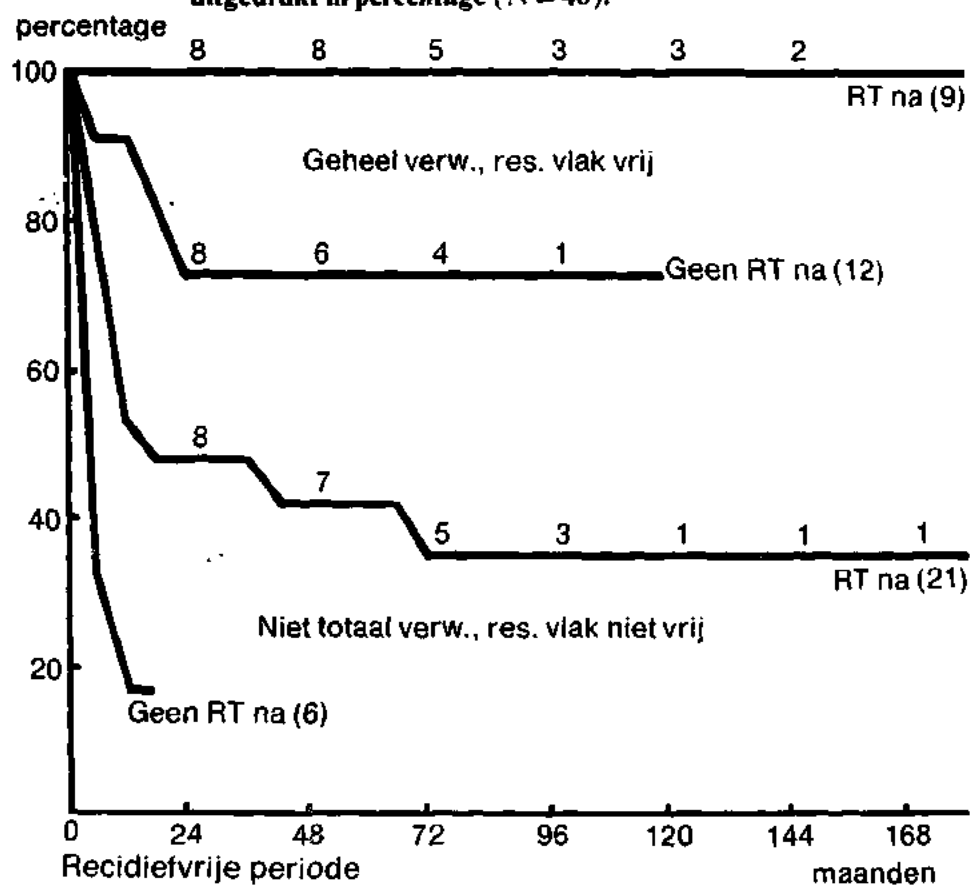
Pre-operatieve radiotherapie

Er was geen verschil in voorkómen van lokaal recidief tussen de groep patiënten met en de groep zonder pre-operatieve radiotherapie. Of een patiënt al dan niet werd voorbestraald hing meer af van de routine in een bepaald centrum dan van andere factoren. Voorbestraling werd 14 maal in Groningen en één maal in Amsterdam gegeven; de dosis was laag (zie tabel 4.18). De voorbestraling hangt samen met het N-stadium, maar ook met de infiltratie. Na correctie voor beide factoren is er echter geen samenhang met het optreden van lokaal recidief. Er zijn in dit materiaal geen aanwijzingen voor een gunstig effect van de voorbestraling gevonden.

Post-operatieve radiotherapie

Uit schema 4.5 kolom II blijkt dat er geen verband is tussen nabestraaling en de frequentie van het optreden van een lokaal recidief ($P = 0.35$). Radiotherapie werd voornamelijk gegeven aan de patiënten bij wie het resectievlak 'niet vrij' was en/of de chirurg vond dat de tumor 'niet volledig' verwijderd was. Na correctie voor resectievlak en verwijdering tumor blijkt dat de nabestraalde groep patiënten minder lokaal recidief ontwikkelde dan de niet nabestraalde groep patiënten ($P = 0.031$). Er zijn dus aanwijzingen voor een gunstig effect van de nabestraaling. Dit werd in het ongesplitste materiaal gemaskeerd, doordat vooral na niet-radicaal operatie (chirurgisch en/of pathologisch-anatomisch) werd bestraald.

Grafiek 5.9. Voorkomen van lokaal recidief bij patiënten met of zonder post-operatieve radiotherapie, uitgedrukt in percentage (N = 48).



Dosishoogte

Er is ongecorrigeerd geen relatie tussen een hogere bestralingsdosis en het optreden van lokaal recidief. Om echter het effect van de dosishoogte op het lokale recidief goed te kunnen beoordelen is het patiëntenmateriaal gesplitst in de volgende groepen:

1. de inoperabele groep (N = 18);
2. de geopereerde groep met residu en een niet vrij resectievlak (N = 34);
3. de geopereerde groep zonder residu (mening operateur) en een niet vrij resectievlak (mening patholoog-anatoom) (N = 12).

ad 1. Bij de 'inoperabele groep' kon de dosishoogte bij 17 patiënten achterhaald worden. Deze was 9 maal hoger dan 1600 rets, 6 maal tussen de 1400 en 1600 rets en 2 maal minder dan 1400 rets. In deze groep is een significant verband tussen de dosishoogte en het voorkomen van lokaal recidief ($P = 0.035$). In de groep van 9 patiënten die bestraald werd met meer dan 1600 rets, bleven 3 patiënten gedurende respectievelijk 5, 7 en 35 maanden zonder lokaal recidief. Bij 3 patiënten had de radiotherapie geen effect, terwijl er 3 een recidief kregen na respectievelijk 12, 15 en 23 maanden. Bij een dosishoogte kleiner dan 1600 rets had de radiotherapie bij 4 patiënten geen effect. De overige 4 ontwikkelden binnen een jaar een lokaal recidief.

ad 2. In de groep waarvan de chirurg meende dat de tumor 'niet totaal verwijderd' was of dat er 'mogelijk residu' was achtergebleven, en waarvan het resectievlak 'niet vrij' was, kon geen significant dosiseffect worden aangetoond.

ad 3. De groep 'zonder residu' maar met een 'niet vrij' resectievlak telde slechts 12 patiënten van wie er 6 niet nabestraald werden, zodat deze groep voor analyse te klein werd.

De tendens in deze laatste twee groepen is echter wel dat de patiënten met hogere doses minder snel een lokaal recidief krijgen.

Combineren we de resultaten van de vergelijkingen binnen de drie groepen, dan vinden we een P-waarde van 0.0084.

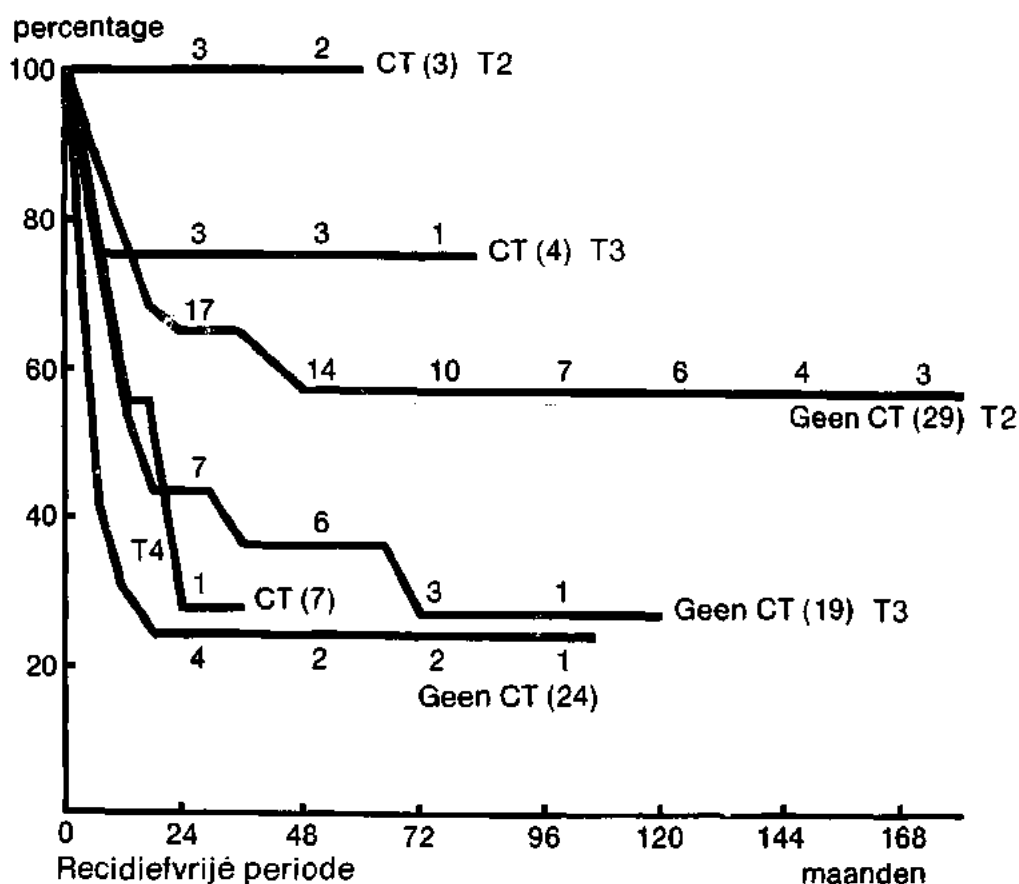
Veldgrootte

Het belang van de grootte van het bestralingsveld voor het al dan niet optreden van lokaal recidief kwam in deze analyse niet tot uiting, ook niet na correctie voor T-stadium, N-stadium en resectievlak.

Chemotherapie

Ongecorrigeerd is er geen relatie gevonden tussen de chemotherapie als eerste behandeling en het ontstaan van een lokaal recidief. Na correctie voor het T-stadium is er wel een verband ($P = 0.0099$). Dit werd in het ongesplitste materiaal gemaskeerd, doordat de chemotherapie vooral bij de hogere T-stadia werd gegeven. Doordat de groep waarbij chemotherapie is gegeven, een iets beter beloop had dan een qua T-stadium vergelijkbare niet met cytostatica behandelde groep, lijkt chemotherapie een gunstig effect te hebben, ook al dient opgemerkt te worden dat het patiëntenmateriaal bijzonder klein is.

Grafiek 5.10. Voorkomen lokaal recidief bij patiënten met of zonder chemotherapie, uitgedrukt in percentage (N = 86).



c. Welke lokale recidieven werden behandeld?

Primaire groep

Van de 47 patiënten met een lokaal recidief uit de primaire groep werden er 26 behandeld. Het al dan niet behandelen bleek onafhankelijk te zijn van de leeftijd, het optreden van halskliermetastasen of metastasen op afstand. Ook het ontstaan in de tijd van metastasen op afstand verschilde niet in beide groepen.

Waarschijnlijk berustte de selectie voor het al dan niet behandelen van het lokale recidief in de primaire groep op de aard van het lokale recidief en/of de voorafgaande behandeling. Bij de 21 niet behandelde patiënten was 11 maal sprake van een diffuus niet te behandelen lokaal recidief en 5 maal was het proces door ligging of door voorafgaande behandeling onbehandelbaar, zoals bijvoorbeeld een recidief in een gebied dat al tot de maximum dosis was bestraald.

Secundaire groep

Het aantal lokale recidieven in de secundair ter behandeling gekomen groep patiënten was 48. Onbekend is het aantal primaire tumoren van elders waaruit de lokale recidieven van de secundaire groep zijn voortgekomen.

De 48 secundair ter behandeling gekomen patiënten met een lokaal recidief zijn allen behandeld. De reden dat niet alle lokale recidieven uit de primaire groep behandeld zijn en wel alle lokale recidieven uit de secundaire groep, kan gelegen zijn in een verschil in de samenstelling van de twee groepen.

Primaire en secundaire lokale recidieven

Nagegaan werd in hoeverre het tumortype en de differentiatiegraad van het lokale recidief in beide groepen verschilden.

Er is een significant verschil in tumortype tussen beide groepen. Het ongedifferentieerde carcinoom komt veel minder voor in de secundaire groep met lokale recidieven ($P = 0.016$).

Uit de vergelijking tussen de primaire en de secundaire groep lokale recidieven is mogelijk af te leiden dat er een selectie heeft plaats gevonden doordat de prognostisch slechtere tumoren niet aan de behandeling in het centrum zijn toegekomen.

Verskil in tumortype tussen de primair wel behandelde en de primair niet behandelde groep is niet aanwezig (zie tabel 5.1).

Tabel 5.1. Tumortype van lokaal recidief bij de primaire groep (N = 47) en de secundaire groep (N = 48).

Tumortype	Lokaal recidief		
	Primaire groep wel behandeld	Primaire groep niet behandeld	Secundaire groep alle behandeld
MET	1	1	8
ACT	1	0	5
ACC	3	2	11
AC	4	2	3
PC	4	6	5
OC	8	6	5
CPA	5	4	11
	26	21	
	N = 47		N = 48

Ook de differentiatiegraad tussen de primaire en de secundaire groep verschilt sterk ($P = 0.0026$).

Tussen het wel en het niet behandelde lokale recidief in de primaire groep is geen verschil in differentiatie ($P = 0.43$).

Vershil in differentiatiegraad is wel aanwezig tussen het behandelde lokale recidief van de primaire groep en dat van de secundaire groep ($P = 0.037$).

Tabel 5.2. De differentiatiegraad van lokale recidieven bij de primaire groep (N = 45) en de secundaire groep (N = 47).

Differentiatie	Lokaal recidief		
	Primaire groep wel behandeld	Primaire groep niet behandeld	Secundaire groep alle behandeld
ongediff.	8	6	6
slecht	7	9	11
matig	6	2	13
goed	5	2	17
	26	19	
	N = 45		N = 47

Conclusie: Uit de vergelijking tussen de primair behandelde en de primair niet behandelde groep lokale recidieven lijkt het duidelijk dat alleen de aard van de tumor bepaald heeft of het recidief behandeld werd (zie pag. 108). De secundaire groep lokale recidieven heeft een duidelijk hogere differentiatiegraad dan de primair niet behandelde groep.

d. Heeft het zin het lokale recidief te behandelen?

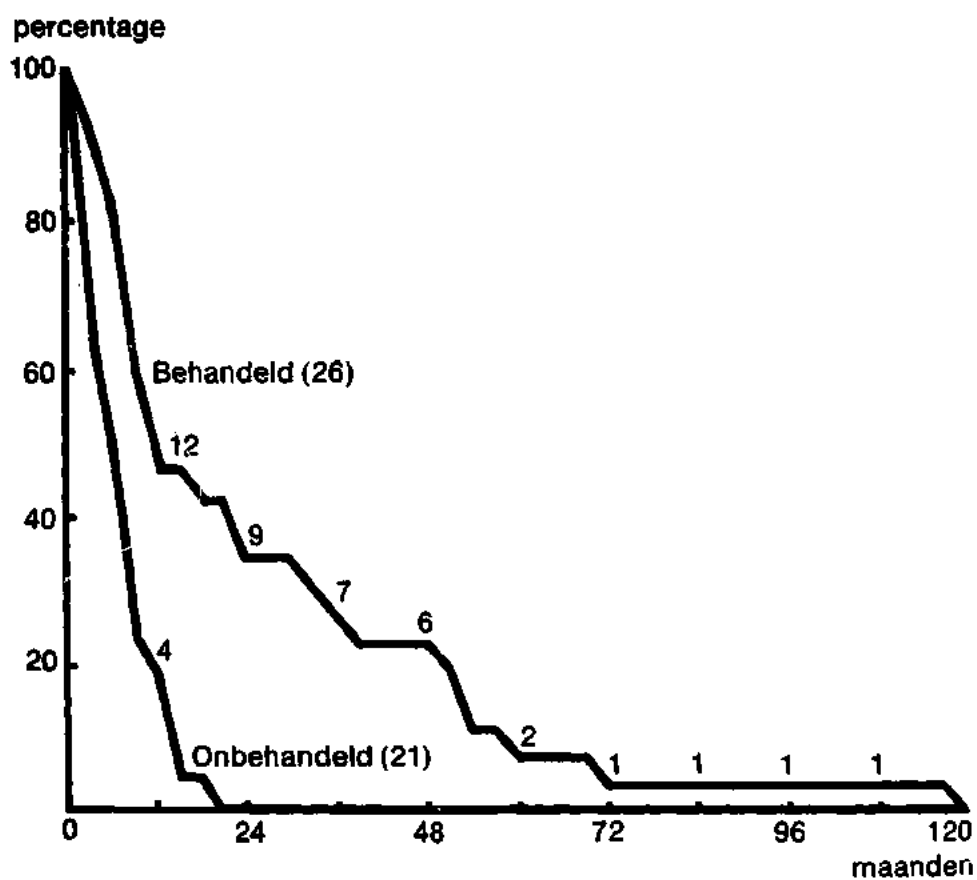
Overleving na lokaal recidief

Er werd nagegaan hoe de overleving was van de behandelde en de onbehandelde patiënten met lokaal recidief.

Komt een patiënt door de aard van het tumorproces of de voorafgaande behandeling(en) niet voor behandeling in aanmerking, dan is de kans op een tweejaars overleving in dit materiaal nihil (zie grafiek 5.11).

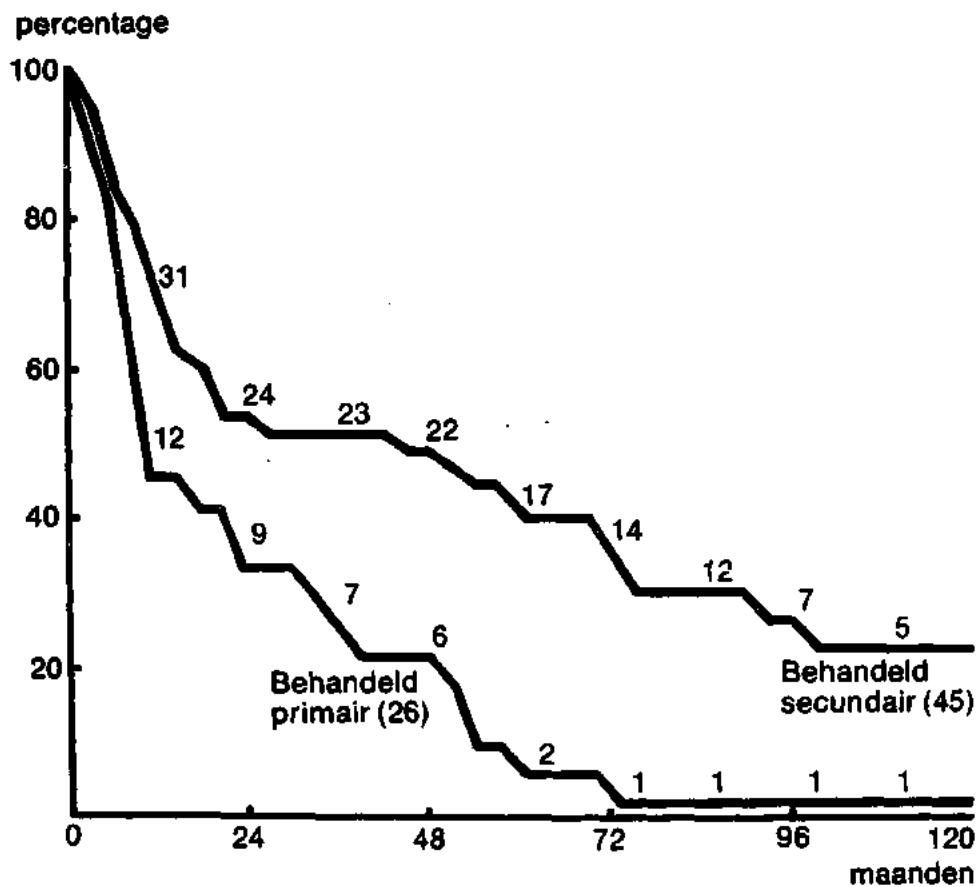
Na 19 maanden was er van de onbehandelde groep patiënten niet één meer in leven.

Grafiek 5.11. Gecorrigeerde overleving van wel en niet behandelde patiënten met lokaal recidief in de primaire groep, uitgedrukt in percentage (N = 47).



Vergelijkt men de overleving van de patiënten bij wie het lokale recidief behandeld werd, dan blijkt dat de overleving van de patiënten in de secundaire groep beter is dan die van de primair behandelde groep (zie grafiek 5.12).

Grafiek 5.12. Gecorrigeerde overleving van behandelde patiënten met lokaal recidief in de primaire en de secundaire groep, uitgedrukt in percentage.



Bij de primaire groep patiënten is de overleving na behandeling van het lokale recidief na 1 jaar 46%, na 2 jaar 35% en na 5 jaar 8%. Bij de secundaire groep zijn deze percentages respectievelijk 69, 53 en 40.

Het verschil in overleving tussen beide behandelde groepen berust op het relatief gunstige tumortype (zie tabel 5.1) en het relatief geringe aantal ongedifferentieerde tumoren in de secundaire groep. Naar alle waarschijnlijkheid heeft er tevens een selectie plaatsgevonden doordat de patiënten met prognostisch slechtere lokale recidieven niet aan de behandeling in het centrum zijn toegekomen.

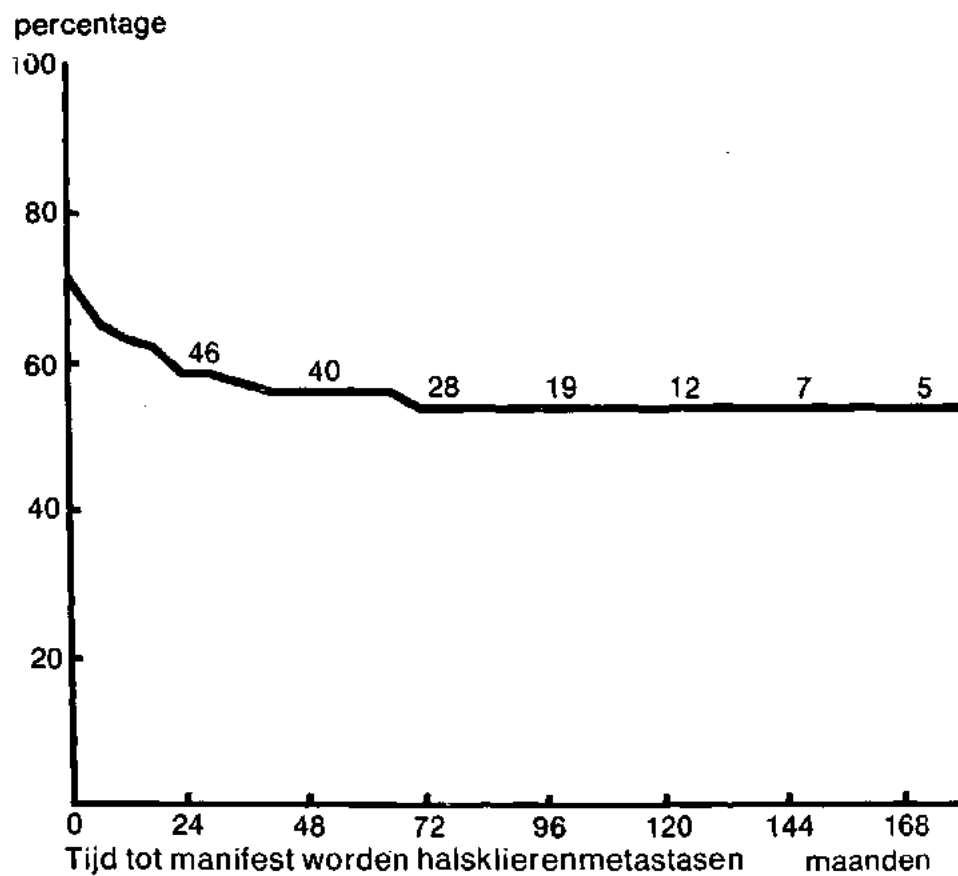
Conclusie: Het verschil in overleving tussen het behandelde en het niet behandelde lokale recidief is zo groot, dat het onwaarschijnlijk lijkt dat dit alleen door selectie zou komen. Waar mogelijk lijkt behandeling aange-
wezen.

III. REGIONALE METASTASERING

a. Analyse van de factoren die samenhangen met het ontstaan van klinisch aantoonbare halskliermetastasen bij eerste behandeling en tijdens de follow-up

Bijna alle halskliermetastasen ontstaan binnen 2 jaar na eerste diagnostiek en behandeling. Actuarieel berekend bleek uiteindelijk 54% van de patiënten klinisch vrij van regionale metastasering te blijven (zie grafiek 5.13).

Grafiek 5.13. Aantal patiënten zonder klinische halskliermetastasen, uitgedrukt in percentage (N = 101).



Uitgesloten van de analyse zijn 25 patiënten die een electieve halsbehandeling ondergingen (18 maal een halsklierdissectie en 7 maal radiotherapie van de hals). Er bleven 76 patiënten over van wie er 47 als N0 gestageerd werden en 29 in de N1-N3 groep vielen. In de loop van de follow-up kregen nog 15 van de 47 N0-patiënten halskliermetastasen, zodat er in totaal bij 44 patiënten halskliermetastasen manifest werden.

In schema 4.5 kolom IIIa staan onder 'vóórkomen klinisch positieve halsklieren' de factoren die het ontstaan van regionale metastasen in de hals bepalen, hetzij in de periode vóór de eerste behandeling van de primaire tumor, hetzij tijdens het verdere beloop.

De relatie tussen het optreden van halskliermetastasen en het T-stadium is sterk significant, evenals die met de N. facialisuitval. Van de 20 patiënten met een partiële of algehele N. facialisuitval ontwikkelden er 14 (70%) klinisch halskliermetastasen. Dit percentage steeg tot 80 na 23 maanden follow-up.

Ook het tumortype is van belang; vooral bij het plaveiselcelcarcinoom en het ongedifferentieerde carcinoom ontwikkelen zich vaak regionale halskliermetastasen. Van de overige pathologisch-anatomische factoren blijken ook de infiltratie, de mate van polymorfie en de differentiatiegraad van de tumor belangrijk, ook na correctie voor het T-stadium.

Tenslotte blijven na correctie slechts het T-stadium ($P < 10^{-4}$ gecorrigeerd voor differentiatie), differentiatie ($P = 0.00055$ gecorrigeerd voor T) en intravasale groei ($P = 0.027$) over.

Conclusie: Bij patiënten met grote en/of slecht gedifferentieerde of ongedifferentieerde tumoren ontwikkelen zich vaker halskliermetastasen. Mogelijk speelt de intravasale groei een rol.

Vrij van halskliermetastasen bleef in het T1-stadium 100%, in het T2-stadium 53%, in het T3-stadium 39% en in het T4-stadium slechts 12,5% van de patiënten. Bij de patiënten met goed gedifferentieerde tumoren is dit percentage 88, met matig gedifferentieerde tumoren 62 en met slecht gedifferentieerde tumoren 30. Patiënten met ongedifferentieerde tumoren bleven geen van allen vrij van halskliermetastasen.

b. Analyse van de factoren die samenhangen met de ontwikkeling van halskliermetastasen na de eerste behandeling

Indien er factoren zijn aan te wijzen die voorspellende waarde hebben wat betreft het optreden van halskliermetastasen na de behandeling van de primaire tumor, dan kunnen deze factoren wellicht gebruikt worden bij het stellen van een indicatie voor een electieve halsklierbehandeling. Geanalyseerd werd de groep van 72 patiënten gestageerd als N0 (zie tabel 3.28), uitgezonderd de 7 patiënten die electieve radiotherapie op de hals kregen. Wel doen de 18 patiënten mee, die een electieve HKD ondergingen. Patiënten uit deze electief geopereerde groep bij wie halskliermetastasen in het operatiepreparaat werden gevonden, werden als zodanig meegeteld; wel werd voor het al dan niet ondergaan hebben van een electieve HKD van het begin af steeds gecorrigeerd. De groep telt totaal 65 patiënten.

Van de relevante factoren (zie schema 4.5, kolom IIIb) die verband houden met het optreden van halskliermetastasen na N0, blijven na correctie de volgende factoren over: operatie, differentiatie en verwijdering tumor.

Van de 7 **niet geopereerde patiënten** kregen er 5 na respectievelijk 1, 2, 4, 4 en 23 maanden halskliermetastasen, terwijl de overige 2 na respectievelijk 20 en 34 maanden nog vrij van halskliermetastasen waren.

Van de 10 **irradicaal geopereerde** patiënten met een 'slecht gedifferentieerde' of 'ongedifferentieerde' tumor bleek 1 patiënt al positieve klieren in het operatiepreparaat te hebben, terwijl nog 4 patiënten halskliermetastasen kregen na respectievelijk 5, 17, 33 en 38 maanden. De overige 5 patiënten waren nog vrij van halskliermetastasen na respectievelijk 2, 4, 48, 102 en 240 maanden.

Van de 8 **irradicaal geopereerde** patiënten met een 'matig tot goed gedifferentieerde' tumor ontwikkelden er 2 halskliermetastasen na 24 en 70 maanden. De overige 6 patiënten hadden na respectievelijk 10, 21, 23, 78, 109 en 120 maanden geen halskliermetastasen.

Van de groep van 32 patiënten die volgens de operateur **radicaal geopereerd** waren (N = 22) of een **mogelijk residu** hadden (N = 10), bleek 1 patiënt al een halskliermetastase in het operatiepreparaat te hebben. Een andere patiënt ontwikkelde na 19 maanden een halskliermetastase. Beide patiënten hadden een slecht gedifferentieerde tumor (in deze groep van 32 patiënten hadden er in totaal 9 een slecht gedifferentieerde of ongedifferentieerde tumor). De overige 30 patiënten hadden na minstens vijf jaar follow-up nog geen halskliermetastasen ontwikkeld, op 5 patiënten na; voor deze laatsten golden follow-up perioden van 10, 11, 40, 44 en 59 maanden.

Discussie over het al dan niet zinvol zijn van een electieve halsklierbehandeling

Op grond van de analyse lijkt het aangewezen om bij de groep met een niet radicaal verwijderde tumor en een slechte differentiatiegraad het halskliergebied electief te behandelen. Alvorens in deze gevallen tot een electieve halsklierbehandeling te besluiten moet nagegaan worden, wat het lot was van de patiënten die na een irradicale chirurgische of radiotherapeutische behandeling van de primaire tumor halskliermetastasen ontwikkelden.

Dit werd bij 12 patiënten nagegaan. Van deze groep was de primaire tumor bij 7 patiënten irradicaal geopereerd; 5 patiënten kregen uitsluitend radiotherapie.

Tabel 5.3. Beloop bij 12 irradicaal geopereerde of uitsluitend bestraalde N0 patiënten met tijdens de follow-up verschijnende halskliermetastasen.

Na eerste behandeling tumor		Behandeling hals	Overlevingsduur na eerste halskliermetastase en toestand bij overlijden	
Wanneer N?	Wanneer M?			
Amsterdam:				
23 mnd	30 mnd	RT (radium)	7 mnd:	lok + N + M
24 mnd	31 mnd	HKD	24 mnd:	M
4 mnd	7 mnd	RT	4 mnd:	M
2 mnd	—	RT	34 mnd:	intercurrent
4 mnd	—	RT (radium)	75 mnd:	intercurrent
1 mnd	4 mnd	—	6 mnd:	lok + N + M
Groningen:				
17 mnd	17 mnd	—	1 mnd:	lok + N + M
33 mnd	—	— (inoperabel)	7 mnd:	lok + N
19 mnd	—	RT (inoperabel)	13 mnd:	lok + N
38 mnd	29 mnd (ACC)	—	87 mnd:	N + M
70 mnd	56 mnd (ACC)	—	74 mnd:	lok + N + M
1 mnd	—	—	8 mnd:	lok + N

Het grootste deel van deze patiënten (9 van de 12) had ongedifferentieerde of slecht gedifferentieerde tumoren. Twee patiënten met een adenoidcystisch carcinoom (ACC) stierven met metastasen op afstand die eerder

manifest werden dan de regionale metastasen. Van de resterende 10 patiënten overleden er 6 aan het locoregionale tumorproces binnen 13 maanden na het verschijnen van halskliermetastasen. Bij één patiënt leek het mogelijk lokale controle te krijgen door radiotherapie; deze patiënt overleed echter 4 maanden na zijn halsbehandeling aan metastasen op afstand. Er waren 3 patiënten bij wie een langdurige lokale controle werd verkregen van respectievelijk 24, 34 en 75 maanden. Eén patiënt onderging een HKD en overleed na 24 maanden aan metastasen op afstand. De beide andere patiënten werden behandeld met radiotherapie, van wie één met radium implantatie. Zij overleden na 34 en 75 maanden intercurrent.

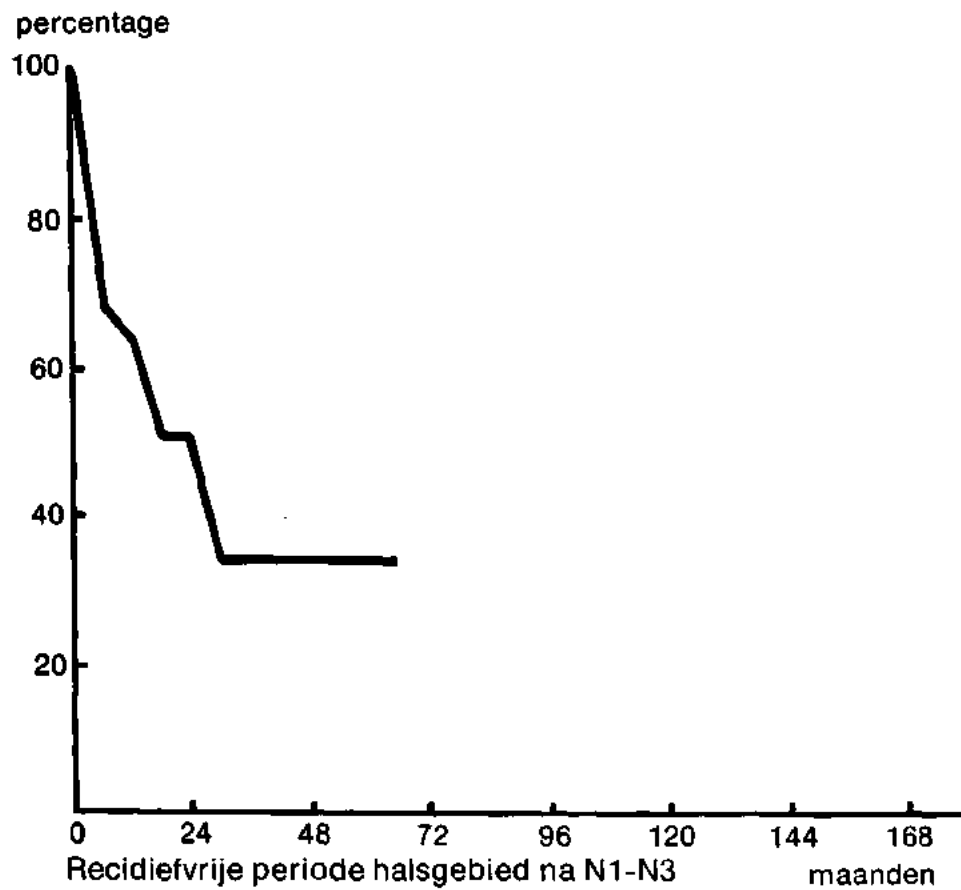
Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat electieve behandeling van de hals bij prognostisch ongunstige tumoren zinvol is, dus bij de niet radicaal te opereren en weinig gedifferentieerde tumoren.

c. Analyse van de factoren die een rol spelen bij het optreden van het lokale recidief in de hals na behandeling van halskliermetastasen (N1-N3)

Welke factoren beïnvloeden het resultaat van een selectieve halsbehandeling?

Bij de primaire behandeling van de tumor vertoonden 29 patiënten klinische verschijnselen van metastasering naar de halsklieren. Van dezen werden er 27 behandeld; bij 19 patiënten werd een HKD verricht, terwijl 8 patiënten behandeld werden met radiotherapie (zie tabel 3.28). Eén van de preparaten der halsklierdissecties bleek geen positieve klieren te bevatten. Recidieven kwamen voor bij 14 patiënten; bij 9 hiervan trad het recidief op binnen 6 maanden, bij de overigen binnen 25 maanden na de primaire behandeling van de hals.

Grafiek 5.14. Aantal patiënten zonder halsklierrecidief na voorafgaande N1-N3 staging, uitgedrukt in percentage (N = 29).



De factoren die een aanwijsbaar verband tonen met het halsrecidief, zijn het T-stadium en het N-stadium. Ook na correctie voor de vorm van behandeling van de hals (dus radiotherapie of operatie) blijft de significantie van het N-stadium bestaan ($P = 0.0053$).

Naast de N-stagering blijkt de factor behandeling van de hals sterk significant te zijn. De geopereerde groep doet het beter dan de groep die radiotherapie gekregen heeft. Deze groepen zijn echter niet te vergelijken, omdat de 8 patiënten die alleen bestraald werden, patiënten waren van wie de primaire tumor inoperabel was. Bovendien was de radiotherapie bij 6 van de 8 patiënten palliatief van opzet en werd er bij één van de 2 patiënten, die in opzet curatief bestraald werden, een te klein veld genomen. Van de geopereerde groep patiënten met halskliermetastasen kreeg 1 van de 13 patiënten, die gestageerd waren als N1a, een halsrecidief na 25 maanden. Van de 6 als N1b gestageerde patiënten ontwikkelden er 4 een recidief in de hals na respectievelijk 1, 6, 16 en 25 maanden.

Doorbraak van de metastase door het lymfklierkapsel bleek in dit materiaal geen invloed te hebben op het halsrecidief.

Conclusie: Er kan gesteld worden dat het N-stadium van belang is voor de frequentie van het optreden van een halsrecidief na een halsklierdissectie. Het lijkt zinvol bij de stagering van de halsklieren gebruik te maken van een 'level'-indeling: N1a en N1b.

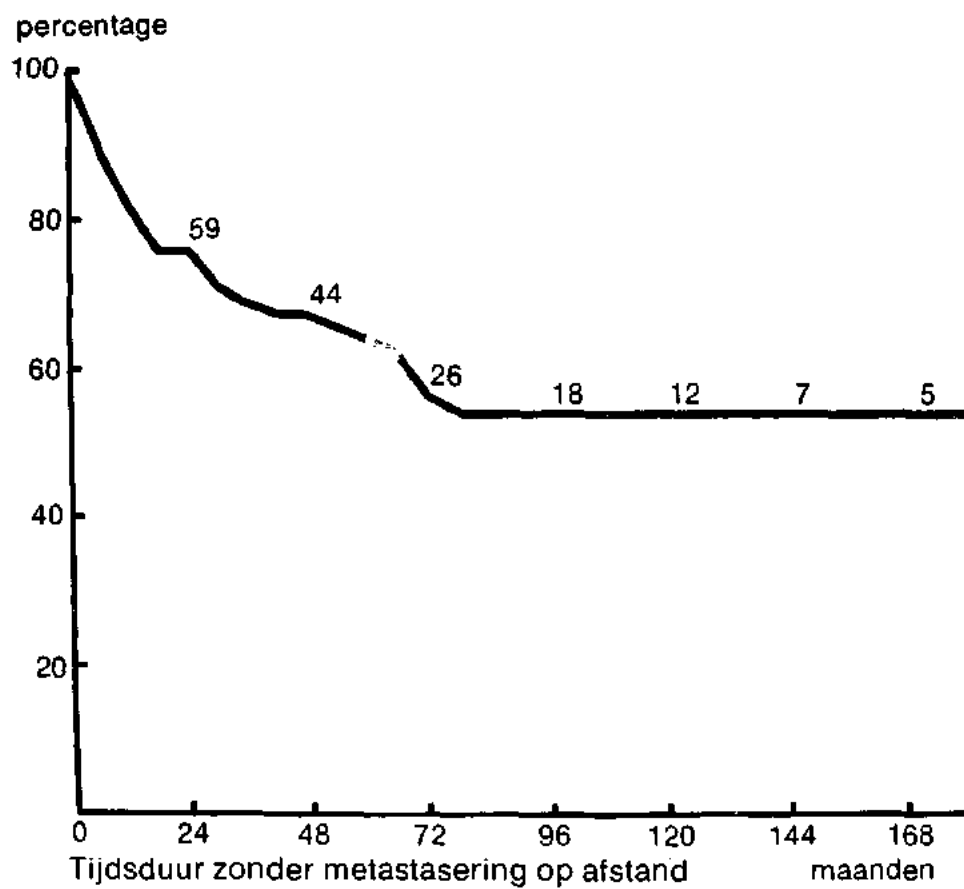
IV. METASTASEN OP AFSTAND

Analyse van de relaties van factoren die samenhangen met het ontstaan van metastasen op afstand

Door deze analyse kan wellicht een patiëntengroep geïdentificeerd worden, die in de toekomst in aanmerking komt voor adjuvant chemotherapie.

Van de 101 patiënten werden bij eerste behandeling bij 2 patiënten metastasen op afstand gevonden. Na 78 maanden kreeg de laatste patiënt van de primair behandelde groep metastasen op afstand. Het totale aantal patiënten met metastasen op afstand was hiermee opgelopen tot 37, actueel berekend 46% van het totaal (zie grafiek 5.15).

Grafiek 5.15. Aantal patiënten zonder metastasen op afstand, uitgedrukt in percentage (N = 101).



Ongecorrigeerd hangt een groot aantal factoren samen met de haemato-gene metastasering (zie schema 4.5, kolom IV).

Sterk significant zijn de relaties met T-stadium, N-stadium, verwijdering tumor, resectievlak en differentiatiegraad. Opvallend is dat de significantie van resectievlak en verwijdering tumor zo groot blijft als er gecorrigeerd wordt voor het T- en N-stadium tezamen. Het resectievlak blijkt na correctie voor verwijdering tumor zijn significantie te verliezen; het omgekeerde is niet het geval. Ook na correctie van 'verwijdering tumor' voor N en resectievlak, of na correctie van resectievlak voor N en 'verwijdering tumor', blijkt dat de factor verwijdering tumor meer informatie geeft dan de factor resectievlak.

Van de significante pathologisch-anatomische factoren blijkt alleen de differentiatiegraad na correctie voor T, N, resectievlak en verwijdering tumor zijn significantie te behouden.

De differentiatiegraad geeft dus onafhankelijk van het T-stadium, het N-stadium en het al dan niet vrij zijn van de resectievlakken informatie over de kans op metastasen op afstand.

Na correctie voor differentiatie en verwijdering tumor blijkt de significantie van het resectievlak groter ($P = 0.0079$) dan de significantie van verwijdering tumor na correctie voor differentiatie en resectievlak ($P = 0.047$). De aanvankelijk grote significantie van het T- en het N-stadium blijkt te verdwijnen, indien gecorrigeerd wordt voor de differentiatiegraad en het resectievlak.

Conclusie: Alleen de factoren differentiatiegraad, resectievlak en in mindere mate 'verwijdering tumor' geven onafhankelijk van elkaar informatie over de kans op optreden van metastasen op afstand.

Opvallend is dat niet zozeer de grootte van de tumor of de regionale metastasering, zoals uitgedrukt in het T- of het N-stadium, bepalend zijn voor het ontstaan van de metastasen op afstand, maar vooral de differentiatiegraad van de tumor en de mogelijkheid om de tumor radicaal te opereren.

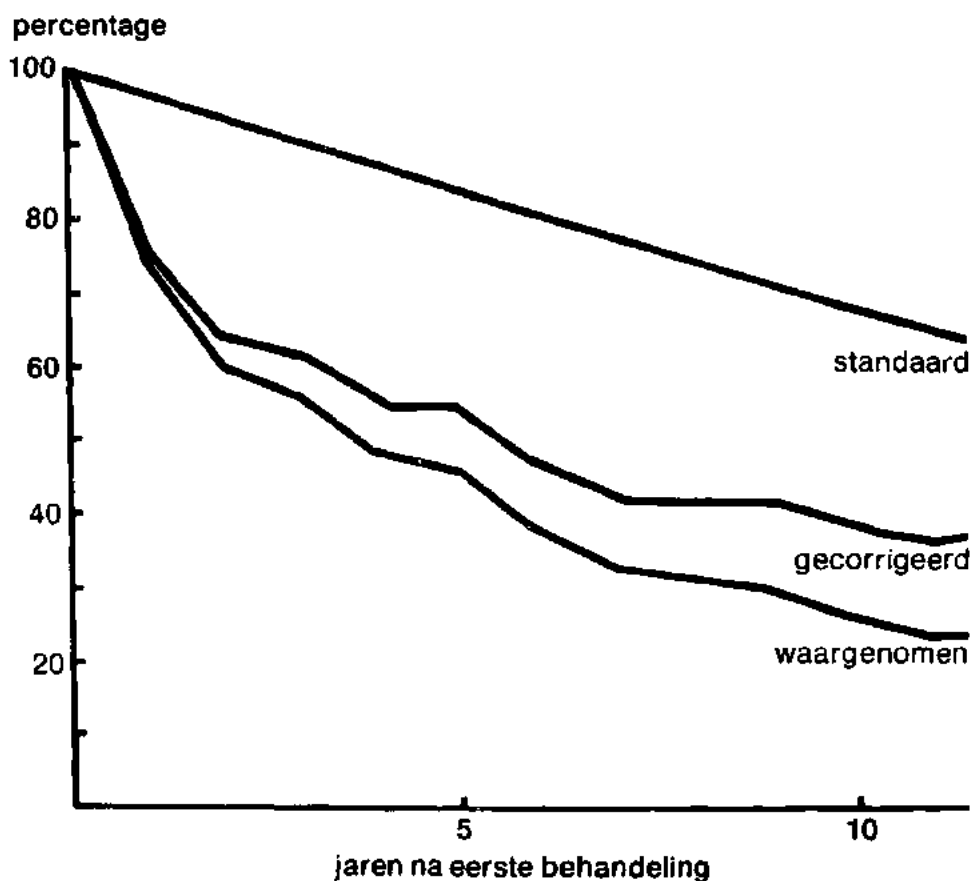
V. OVERLEVING

De relaties van de onderzochte factoren met de overleving staan in kolom V van schema 4.5. In de overleving komen patiënten-, tumor-, pathologisch-anatomische en behandelingsfactoren samen tot uiting. Het lijkt daarom weinig zinvol een uitgebreide analyse van de overleving te geven. Volstaan wordt met het geven van de overlevingspercentages van de ge-

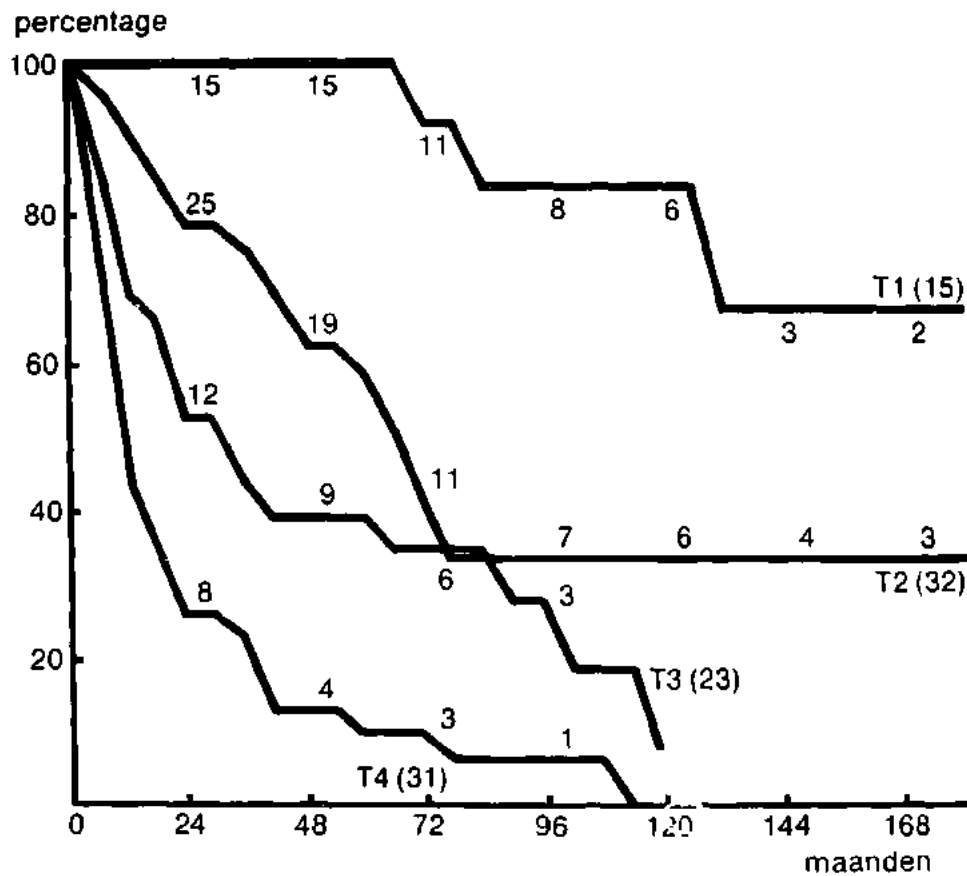
hele groep patiënten met primair behandelde maligne epitheliale parotistumoren (zie grafiek 5.16).

De waargenomen overleving is in deze grafiek gecorrigeerd voor de normale standaardoverleving in een bevolkingsgroep met dezelfde leeftijds- en geslachtsofbouw. De zo verkregen gecorrigeerde overleving is dan de overleving van de primair behandelde groep zoals die door het tumorproces is beïnvloed. De gecorrigeerde overleving is na 1 jaar 76%, na 2 jaar 63% en na 5 jaar 54%. De uiteindelijk gecorrigeerde overleving is 36% na 11 jaar; daarna daalt hij niet meer.

Grafiek 5.16. Waargenomen, standaard en gecorrigeerde overleving, uitgedrukt in percentage (N = 101).

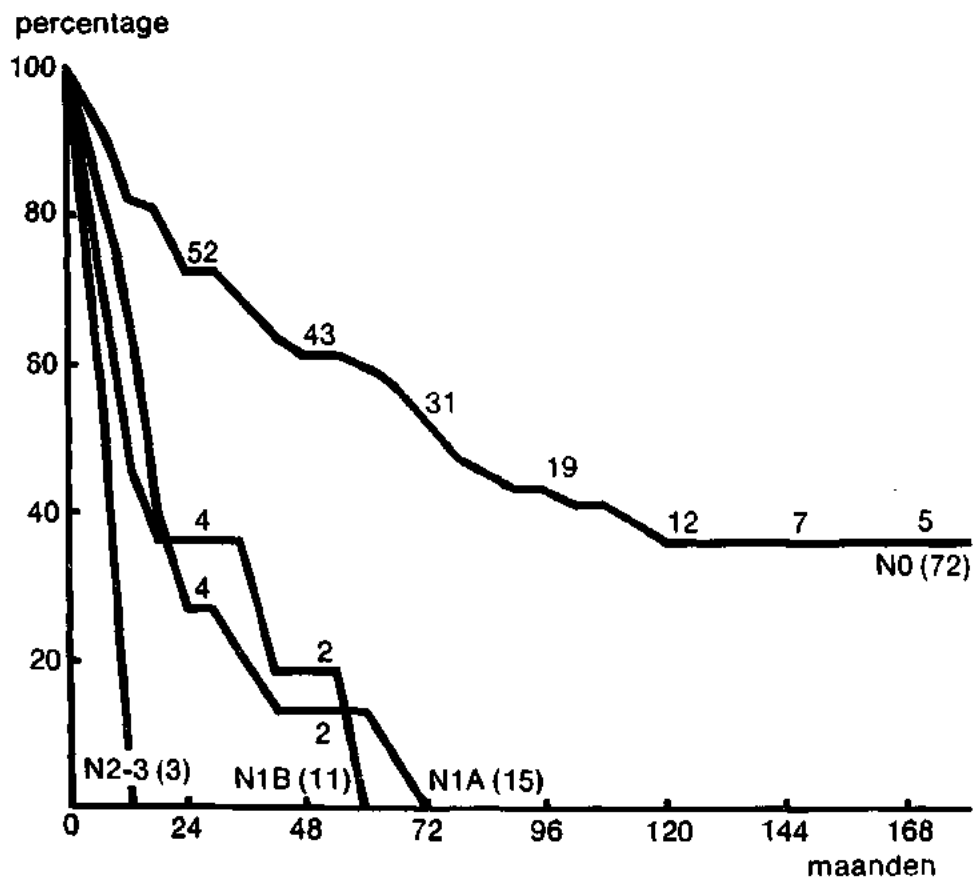


Grafiek 5.17. Gecorrigeerde overleving gesplitst naar T-stadium, uitgedrukt in percentage (N = 101).

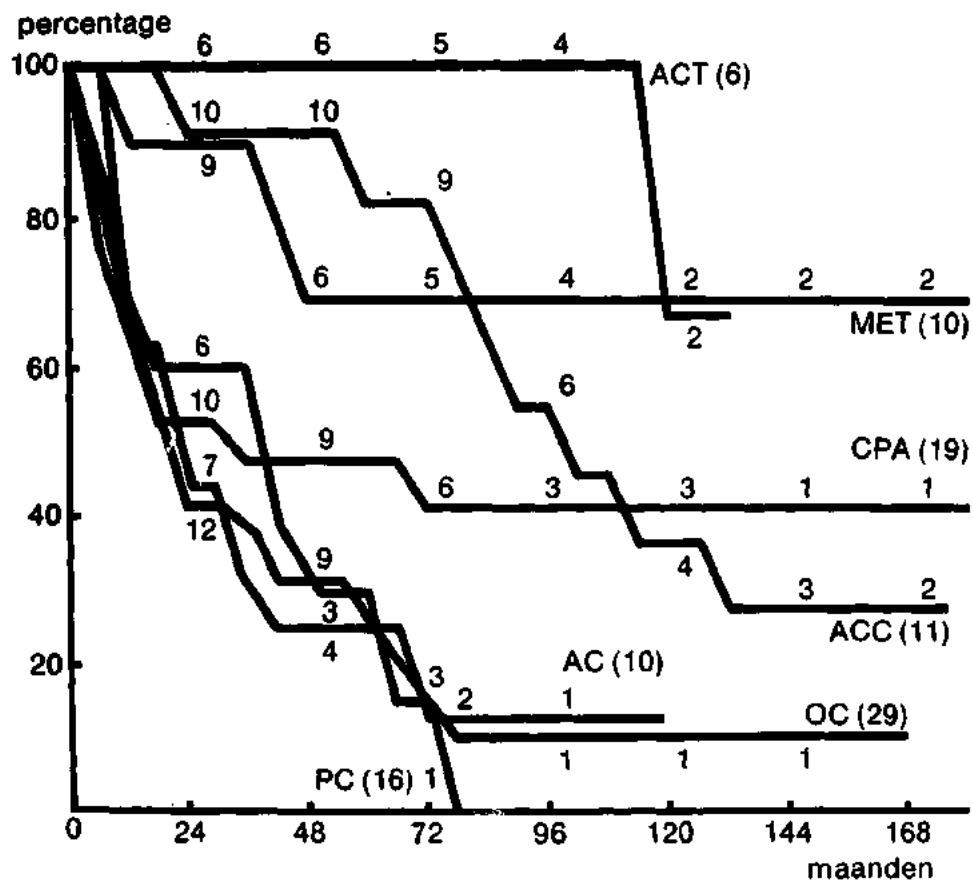


Om vergelijking met de literatuur mogelijk te maken is in de grafieken 5.17, 5.18 en 5.19 de overleving uitgesplitst naar respectievelijk het T-stadium, het N-stadium en het tumortype.

Grafiek 5.18. Gecorrigeerde overleving gesplitst naar N-stadium, uitgedrukt in percentage (N = 101).



Grafiek 5.19. Gecorrigeerde overleving gesplitst naar tumortype, uitgedrukt in percentage (N = 101).



HOOFDSTUK 6

Samenvatting en conclusies

Inleiding

In dit retrospectieve klinisch-pathologische onderzoek hebben wij getracht door analyse van het ziektebeloop van 101 patiënten met een maligne epitheliale parotistumor inzicht te krijgen in de klinische en pathologisch-anatomische factoren die de prognose bepalen. Daarnaast werd waar mogelijk de waarde van de verschillende vormen van behandeling nagegaan. Hiertoe werden alleen de primair in het centrum behandelde patiënten in het onderzoek opgenomen. Bij een groep van 48 patiënten die eerst elders behandeld werd, is alleen de aard en de behandelbaarheid van de lokale recidieven vergeleken met die van de lokale recidieven uit de primaire groep. Uitgaande van de tumortypen zoals deze zijn vastgelegd in de WHO-classificatie voor speekselkliertumoren (Thackray 1974) werd in hoofdstuk 2 aan de hand van het tumortype een overzicht gegeven van de literatuur wat betreft de pathologische anatomie, de klinische beschrijving en de prognose.

De klinische uitbreiding van de tumor vóór de behandeling werd vastgelegd in een op grond van literatuurgegevens en eigen gegevens door ons opgestelde TNM-classificatie. De T-stagering stemt overeen met die van Levitt (1981). Het T1-T3 stadium wordt voornamelijk bepaald door de grootte. Het T4-stadium geeft mede de uitbreiding in de omgeving aan.

Het N-stadium wordt bepaald door de klinische beoordeling van plaats en fixatie van de kliermetastasen. Levitt toonde eveneens aan dat het al dan niet aanwezig zijn van klinische halskliermetastasen de prognose sterk beïnvloedt. Helaas heeft hij niet getracht de waarde van een indeling naar niveau of plaats te analyseren, of de grootte van de halskliermetastasen bij de prognosebepaling te betrekken.

Na revisie van het materiaal werd het tumortype bepaald en een aantal pathologisch-anatomische kenmerken vastgelegd in hoofdstuk 3. De eerste behandeling van de tumor werd geanalyseerd aan de hand van een aantal in hoofdstuk 3 besproken factoren. De waarde van klinisch bepaal-

de tumorfactoren, pathologisch-anatomische tumorfactoren en patiënt-gebonden factoren werd gerelateerd aan de tumorvrije periode, de behandelingsfactoren aan de tijdsduur tot het manifest worden van het lokale recidief.

De tumorvrije periode en niet de overleving is als maatstaf voor de prognose genomen, omdat bij de overleving naast prognostische factoren ook bijkomende factoren een rol spelen, zoals bijvoorbeeld andere ziekten en het effect van behandelingen van het lokale recidief.

Resultaten

Hoewel dit materiaal te klein was om de biologische eigenschappen van de zeven verschillende tumortypen afzonderlijk tot uiting te laten komen, leek het toch mogelijk om van de tumortypen een karakteristiek op te bouwen. Zowel de mucoepidermoidtumor als de acinusceltumor bleken in dit materiaal matig tot goed gedifferentieerd te zijn en een relatief gunstig beloop te hebben. Het beloop bij het adenocarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en het ongedifferentieerde carcinoom was slecht. Wat beloop en prognose betreft vielen het adenoidcystisch carcinoom en het carcinoom in pleomorf adenoom tussen deze twee groepen in.

Bij de analyse kwamen de waarden van de T- en van de N-stagering als sterk prognosebepalende factoren naar voren. Naast de waarde van de T- en N-indeling blijkt het al dan niet doorgegroeid zijn van de tumor buiten de parotis nog extra informatie te geven over de prognose.

Zowel een al dan niet vrij resectievlak (beoordeling van de patholoog-anatoom) als de al of niet bereikte radicaliteit (mening van de operateur) zijn mede prognosebepalend.

Halskliermetastasen ontstonden vooral bij de grote weinig gedifferentieerde carcinomen. Bij het carcinoom in pleomorf adenoom kwamen minder halskliermetastasen voor dan bij de hiervoor genoemde tumortypen. Bij het adenoidcystisch carcinoom en de acinusceltumor werden bij de eerste behandeling nooit halskliermetastasen aangetroffen. De regionale metastasering bij de mucoepidermoidtumor hing af van de differentiatiegraad; slechter gedifferentieerde tumoren gingen vaker gepaard met de aanwezigheid of latere ontwikkeling van halskliermetastasen.

Na analyse bleek dat electieve halsbehandeling overwogen zou kunnen worden bij weinig gedifferentieerde niet radicaal te opereren tumoren.

Het optreden van recidief in de hals na de behandeling van halskliermetastasen bleek sterk afhankelijk te zijn van het N-stadium. De als N1a gesta-

geerde groep met klinisch halskliermetastasen boven het hyoid kreeg minder recidieven dan de als N1b gestageerde groep die ook laag in de hals kliermetastasen hadden.

Metastasen op afstand ontwikkelden zich voornamelijk bij de weinig gedifferentieerde tumoren waarbij volgens de patholoog-anatoom geen vrij resectievlak was verkregen. Opvallend was dat niet de grootte van de tumor of de aanwezigheid van halskliermetastasen bepalend waren voor de metastasering op afstand.

Het blijkt dat het sparen van de N. facialis geen aantoonbare vermeerdering van het aantal lokale recidieven met zich mee brengt. Niet aangetoond kon worden dat operatie een beter resultaat geeft dan de behandeling van de tumor met radiotherapie. Dit kon echter alleen vergeleken worden in de hogere T-stadia, aangezien de patiënten met lagere T-stadia allen geopereerd zijn.

Er zijn aanwijzingen in dit materiaal dat post-operatieve radiotherapie een gunstig effect heeft. Nabestraling lijkt invloed te hebben op het voorkomen van het lokale recidief. Daar radicaliteit bij de operatie in 57% van de gevallen niet werd bereikt, lijkt post-operatieve radiotherapie bij het grootste gedeelte van de geopereerde maligne epitheliale parotistumoren aangewezen.

Het effect van de dosishoogte lijkt te zijn aangetoond: patiënten die bestraald werden met een dosis hoger dan 1600 rets kregen minder lokale recidieven dan diegenen bij wie de NSD lager was.

Het beloop van het niet behandelde lokale recidief is zo slecht dat het behandeld moet worden, al zou het uit louter palliatieve overwegingen zijn. Lokale recidieven van elders behandelde patiënten konden vergeleken worden met de lokale recidieven uit de primair behandelde groep. Bij de eerst genoemde groep bestond een duidelijk betere overleving dan bij de primaire groep. Dit berustte waarschijnlijk op een groter percentage patiënten met een relatief gunstig tumortype.

CHAPTER 6

Summary and conclusions

Preliminary remarks

By means of the present clinico-pathologic study we have attempted, through analysis of the evolution in a group of 101 patients suffering from malignant epithelial tumors of the parotis, to obtain insight into the clinical and pathologic factors governing the prognosis. Furthermore, it was tried to assess the value of the different modes of therapy. To this end, we have based our conclusions exclusively on tumors treated primarily at our center. Concerning a second group of 48 tumor patients treated previously elsewhere, we contented ourselves with comparing the nature and amenability to treatment of the local recurrences with those of the local recurrences in the first group. Starting from certain types of tumors defined according to the WHO classification of tumors of the salivary glands (Thackray 1974), chapter 2 presents the reports in the literature on the pathology, clinical description and prognosis of the individual types of tumors.

The clinical dissemination of the tumors is established with use of a TNM classification devised by the author on the basis of the reports in the literature and personal data. T-staging, which is used by the author, correlates well with the staging indicated by Levitt (1981). Stages T1-T3 are governed in the first place by the size of the tumor. Stage T4 includes also the dissemination to the surrounding tissues.

Stage N is determined by clinical assessment of the level and fixation of metastases to the regional lymph glands. Levitt also has pointed out that the presence or absence of clinically demonstrable metastases to the cervical lymph glands has a marked influence on the prognosis. Unfortunately, that writer has not attempted to analyse the value of a classification based on the level and location of the metastases or to consider the size of the affected glands in establishing the prognosis.

Following a review of the diagnostic and pathologic characteristics, the initial treatment of the tumors is analysed with use of a number of factors

discussed in chapter 3. The significance of tumor-associated factors ascertained by the clinician and the pathologist as well as of patient-associated factors is correlated with the tumor-free period; the treatment-associated factors are correlated with the period of time between therapy and the advent of a local recurrence.

The tumor-free period, instead of the survival time, was chosen as a criterion because the survival time depends not only on the prognostic factors but also on collateral circumstances, such as different diseases and the effect of the treatment instituted for the local recurrence.

Results

Although the present case material was too small for demonstrating the individual biologic properties of the seven different kinds of tumors, it has proved possible to bring out certain characteristic features. Both the mucoepidermoid and the acinic cell tumors in the present case material seem to show a differentiation varying between moderate and good, and to run a relatively favorable course. In contrast, the adeno-, squamous and undifferentiated carcinomas offer a poor prognosis. With regard to evolution and prognosis, adenoid cystic carcinoma and carcinoma in pleomorphic adenoma appear to occupy an intermediate position between the other two groups.

The analysis revealed that both T-staging and N-staging have definitive value in determining the prognosis. Apart from the value of the T and the N classification, the presence or absence of penetration of the tumor beyond the confines of the parotis appear to be capable of providing additional information regarding the prognosis.

As to whether or not the resected surface is free from tumor (judgment of the pathologist) and the radicalness of the operation (opinion of the surgeon) have also a significant influence on the prognosis.

Metastases to the cervical lymph glands were observed as a particular accompaniment of large and poorly differentiated carcinomas. Carcinomas developing in pleomorphic adenoma presented less metastases to the cervical lymph glands than the above-mentioned types of tumor. On performing the initial treatment, metastases to the cervical lymph glands were never seen in adenoid cystic carcinomas and in acinic cell tumors. With mucoepidermoid tumor, regional dissemination is dependent on the degree of differentiation; poorly differentiated tumors often appeared to have or to develop later metastases to the cervical lymph glands.

The analysis showed that elective therapy of the cervical region is appropriate for tumors which are poorly differentiated and not amenable to radical operation.

The advent of a recurrence in the neck following treatment of metastases to the cervical lymph glands appears to depend markedly on the N stage. The group staged as N1a, in which clinical examination revealed metastases above the hyoid, was less affected by recurrences than the group staged as N1b in which metastases to the cervical lymph glands are also present low in the neck.

Distant metastases developed principally with poorly differentiated tumors in which, according to the pathologist, the resected surface had not been free from tumor. It is a striking fact that neither the size of the tumor nor the presence of metastases to the cervical lymph glands is a factor in distant dissemination.

Sparing the facial nerve does not appear to demonstrably increase the number of local recurrences. Furthermore, it could not be shown that operative treatment of the tumors yielded better results than radiotherapy. Such comparison, however, was practical only with the higher T stages because all the patients with a lower stage have been subjected to operation.

The present case material has confirmed the usefulness of postoperative radiotherapy. There can be no doubt that postoperative irradiation has a favorable effect by preventing a local recurrence. Since in 59 per cent of the cases radical extirpation of the tumor was not achieved, postoperative radiotherapy seems to be indicated for the majority of operated malignant epithelial tumors of the parotis. The influence of the dosage could be demonstrated in that tumors treated with a dose above 1600 rets developed less local recurrences than those treated with lower doses.

The evolution of untreated local recurrences is so unfavorable that treatment is mandatory, even if only as a palliative procedure. Patients with a local recurrence referred from elsewhere were compared with the local recurrences presented by the group treated primarily at this center. The survival time of the patients with a local recurrence in the secondary group was distinctly longer than that of the patients treated primarily at our center. This phenomenon is probably due to the larger percentage of patients with a relatively favorable type of tumor encountered in the secondary group.

Literatuur

- Abrams A.M., Cornyn J., Scofield H.H. en Hansen L.S. 1965. Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary glands. *Cancer* **18**, 1145-1162.
- Adams G.L. en Duvall A.J. 1971. Adenocarcinoma of the head and neck. *Arch. Otolaryng.* **93**, 261-270.
- Ahlbom H.E. 1935. Mucous- and salivary gland tumours. A clinical study with special reference to radiotherapy. *Acta Radiol. suppl.* XXIII, Stockholm.
- AJCCS. Manual for staging of cancer 1977.
- Akhtar M. 1973. Primary sebaceous carcinoma of the parotid gland. *Arch. Pathol.* **96**, 161-163.
- Alaniz F. en Fletcher G.H. 1965. Place and technics of radiation therapy in the management of malignant tumors of the major salivary glands. *Radiology* **84**, 412-419.
- Alberts D.S. 1981. Adriamycin/cis-platinum/cyclophosphamide combination chemotherapy for advanced carcinoma of the parotid gland. *Cancer* **47**, 645-648.
- Ali J. en Riese K.T. 1975. Acinic cell cancers of the parotid gland in children. *Clinical pediatrics* **14**, 1111-1114.
- Anderson R. en Byars L.T. 1965. Surgery of the parotid gland. Mosby Company, Saint Louis.
- Archer F.L. en Kao V.C.Y. 1968. Immunohistochemical identification of actomyosin in myoepithelium of human tissues. *Lab. Invest.* **18**, 669-674.
- Arthaud J.B. 1972. Anaplastic parotid carcinoma ('malignant lymphoepithelial lesion') in seven Alaskan natives. *Amer. J. Clin. Path.* **57**, 275.
- Assor D. 1974. Bilateral carcinoma of the parotid, one cancer arising in a Warthin's Tumor. *A.J.C.P.* **61**, 270-274.
- Attie J.N. en Sciubba J.J. 1981. Tumors of major and minor salivary glands: clinical and pathologic features. *Current problems in Surgery* **18** nr. 2.
- Azzopardi J.G. en Smith O.D. 1959. Salivary gland tumours and their mucins. *J. Path. Bact.* **77**, 131-139.
- Azzopardi J.G. en Evans D.J. 1971. Malignant lymphoma of parotid associated with Mikulicz disease (benign lymphoepithelial lesion). *J. Clin. Path.* **24**, 744-752.
- Bartelink G.M.M. 1980. Lymfkliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied. Dissertatie, Amsterdam.
- Batsakis J.G., McClatchey K.D., Johns M. en Regezi J.A. 1976. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Arch. Otolaryngol.* **102**, 355-357.
- Batsakis J.G. en Regezi J.A. 1978, 1979. The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 1-4. *Head and Neck Surgery* **1**.

- Batsakis J.G. 1979. Tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations. Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- Battermann J.J. 1981. Clinical application of fast neutrons. Dissertatie, Amsterdam.
- Bauer W.H. en Bauer J.D. 1953. Classification of glandular tumors of salivary glands. Study of 143 cases. Arch. Path. **55**, 328.
- Beahrs O.H., Gossel J.D. en Hollinshead W.H. 1955. Technic and surgical anatomy of radical neck dissection. Amer. J. Surg. **90**, 490-516.
- Beahrs O.H. en Chong G.C. 1972. Management of the facial nerve in parotid gland surgery. Amer. J. Surg. **124**, 473-476.
- Becker F.F. 1971. Bilateral Benign Mixed Tumor of the deep lobe of the parotid gland. Arch. Otolaryng. **94**, 158-161.
- Berdal P., Gronas H.E. en Mylius E.A. 1970. Parotid tumours. Acta Otolaryng. **263**, 160-163.
- Berdal P. en Hall J.G. 1970. Parapharyngeal growth of parotid tumours. Acta Otolaryng. **263**, 164-166.
- Bhaskar S.N. en Bernier J.L. 1962. Mucoepidermoid tumors of major and minor salivary glands. Cancer **15**, 801-816.
- Billroth Th. 1856. Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße. Berlin. Druck und Verlag von Georg Reimer.
- Billroth Th. 1859. Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchows Archiv. Bd XVII, Hft 5 en 6.
- Birch M.W. 1965. The detection of partial associations. II. The general cases. J. Royal Stat. Soc. B **27**, 11-124.
- Bird R.J., Chait G.E., Snell G.E.D. en van Nostrand A.W.P. 1979. Multiple tumors of the parotid gland. J. Otolaryng. **8**, 435-438.
- Blanck C., Eneroth C.-M., Jacobsson F. en Jakobsson P.A. 1967. Adenoid cystic carcinoma of the parotid gland. Acta Radiologica **6**, 177-196.
- Blanck C., Eneroth C.-M. en Jakobsson P. 1971. Mucus-producing adenopapillary (non-epidermoid) carcinoma of the parotid gland. Cancer **28**, 676-685.
- Blanck C., Bäckström A., Eneroth C.-M. en Jakobsson P. 1974. Poorly differentiated solid parotid carcinoma. Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. **13**, 17-31.
- Boles R. e.a. 1980. Malignant tumors of salivary glands. Laryngoscope **90**, 729-736.
- Butler C. 1972. Salivary gland tumours. J. Laryngol. and Otol., 775-784.
- Buxton R.W., Maxwell J.H. en French A.J. 1953. Surgical treatment of epithelial tumors of the parotid gland. S.G.O. **97**, 401-416.
- Byun Y.S., Fayos J.V. en Kim Y.H. 1980. Management of malignant salivary gland tumors. Laryngoscope **90**, 1052-1060.
- Catterall M. 1977. Second report on results of a randomized clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in treatment of advanced tumours of the head and neck. Br. Med. J. **1**, 1642.
- Chong G.C., Beahrs O.H. en Woolner L.B. 1974. Surgical management of acinic cell carcinoma of the parotid gland. S.G.O. **138**, 65-68.

- Clarke J.S., Hentz E.C. en Mahoney W.D. 1969. Bilateral acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Annals of Surg.* 17, 866-869.
- Conley J. en Dingman D.L. 1974. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch. Otolaryngol.* 100, 81-90.
- Conley J. 1975. Salivary glands and the facial nerve. Georg Thieme Publishers, Stuttgart.
- Conley J. 1980. Head and Neck Surgery - 1960 to 1980. *Arch. Otolaryngol.* 106, 660-661.
- Connell H.C. en Evans J.C. 1972. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland. *Amer. J. Surg.* 124, 519-521.
- Coutard H. 1932. Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. *Amer. J. Roentgenol. a. Rad. Ther.* 28, 313-331.
- Crile G. 1906. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 67, 1780.
- Crissman J.D., Wirman J.A. en Harris A. 1977. Malignant myoepithelioma of the parotid gland. *Cancer* 40, 3042-3049.
- Cummings Ch.W. 1977. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) of the parotid gland. *Ann. Otol.* 86, 280-292.
- Dargent M., Corales G. en Estigarribia A. 1970. Valeur de la parotidectomie totale conservatrice du nerf facial pour les tumeurs malignes de la parotide. *Ann. Chir.* 24, 617-626.
- Denoix P.F. 1944-'45. *Bull. Int. Nat. Hyg. (Paris)* 52, 82.
- Eby L.S., Johnson D.S en Baker H.W. 1972. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 29, 1160-1168.
- Echevarria R.A. 1967. Ultrastructure of the acinic cell carcinoma and clear cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 20, 563-571.
- Eddey H.H. 1970. Parotid tumours: a review of 138 cases. *Aust. N.Z. J. Surg.* 40, 1-14.
- Elkon D., Colman M. en Hendrickson F.R. 1978. Radiation therapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Cancer* 41, 502-506.
- Elkon D., Pope Th.L. en Constable W.C. 1980. Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Arch. Otolaryngol.* 106, 410-418.
- Ellis F. 1967. Fractionation in radiotherapy. *Modern trends in radiotherapy*, ed. Deely and Wood, 34-51.
- Eneroth C.-M. 1966. Classification of parotid tumours. *Proc. Royal. Soc. Med.* 59, 429-434.
- Eneroth C.-M., Hamberger C.-A. en Jakobsson P. 1966. Malignancy of acinic cell carcinoma. *Ann. ot., rhin., laryng.* 75, 780-792.
- Eneroth C.-M. en Hjertman L. 1966. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland. *Laryngoscope* 76, 1639-1661.
- Eneroth C.-M., Jakobsson P. en Blanck C. 1966. Acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 19, 1761-1772.
- Eneroth C.-M., Hjertman L. en Møllerger G. 1968. Adenoid cystic carcinoma of the palate. *Acta Otolaryng.* 66, 248-260.

- Eneroth C.-M., Blanck C. en Jakobsson P. 1968. Carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Acta Otolaryng.* **66**, 477-492.
- Eneroth C.-M. 1970. Incidence and prognosis of salivary gland tumours at different sites. *Acta Otolaryng.* **263**, 174-178.
- Eneroth C.-M., Hjertman L., Moberger G. en Söderberg G. 1972. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Acta Otolaryng.* **73**, 68-74.
- Eneroth C.-M. en Hamberger C.-A. 1974. Principles of treatment of different types of parotid tumors. *Laryngoscope* **84**, 1732-1741.
- Eneroth C.-M. e.a. 1977. Preoperative facial paralysis in malignant parotid tumours. *ORL* **39**, 272-277.
- Erlandson R. en Tandler B. 1972. Ultrastructure of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Arch. Path.* **93**, 130-140.
- Evans R.W. 1968. *Brit. Encycl. Med. Pract. Medical Progress*, Lord Cohen of Birkenhead (ed.).
- Evans R.W. en Cruickshank A.H. 1970. Epithelial tumours of the salivary glands. Major problems in pathology vol. 1. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto.
- Eversole L.R. 1971. Histogenetic classification of salivary tumors. *Arch. Path.* **92**, 433-443.
- Ewing J. 1929. Radiosensitive epidermoid carcinomas. *Amer. J. Roentgenol. a. Rad. Ther.* **21**, 313.
- Fayemi A.O. en Toker C. 1974. Salivary duct carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* **99**, 366-368.
- Feyrter F. 1961. Zur Frage der Endokrinie des sogenannten Speicheldrüsenmisch-tumours. *Dtsch. Med. Wschr.* **86**, 335.
- Fletcher G.H. 1972. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* **29**, 1450-1454.
- Fletcher G.H. en Jesse R.H. 1977. The place of irradiation in the management of the primary lesion in head and neck cancers. *Cancer* **39**, 862-867.
- Foote F.W. en Frazell E.L. 1954. Tumors of the major salivary glands. Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
- Fu K.K. e.a. 1977. Carcinoma of the major and minor salivary glands. *Cancer* **40**, 2882-2890.
- Gasser R.F. 1969. The early development of the parotid gland around the facial nerve and its branches in man. *Anat. Rec.* **167**, 63-78.
- Gerughty R.M., Hennigar G.R. en Brown F.M. 1968. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. *Cancer* **22**, 1140-1155.
- Gerughty R.M., Scofield H.H., Brown F.M. en Hennigar G.R. 1969. Malignant mixed tumors of salivary gland origin. *Cancer* **24**, 471-486.
- Giltman L., Alderete M. en Minkowitz S. 1977. Malignant mixed tumor of the parotid gland presenting as a scalp nodule: a case report. *Human Pathology* **8**, 706-711.
- Gleave E.N., Whittaker J.S. en Nicholson A. 1979. Salivary tumours - experience over thirty years. *Clinical Otolaryngology* **4**, 247-257.

- Godwin J.T., Foote F.W. en Frazell E.L. 1954. Acinic cell adenocarcinoma of the parotid gland. *Amer. J. Pathol.* **30**, 465-477.
- Grage T.B., Lober P.H. en Arhelgen S.W. 1961. Acinic cell carcinoma of the parotid gland. A clinico-pathological review of 11 cases. *Amer. J. Surg.* **102**, 765.
- Gray J.M., Hendrix R.C. en French A.J. 1963. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Cancer* **16**, 183-194.
- Green M.R. 1978. Chemotherapy of head and neck cancer. *Head and Neck Surgery* **1**, 75-86.
- Guillamondegui O.M. e.a. 1975. Aggressive surgery in treatment for parotid cancer: the role of adjunctive postoperative radiotherapy. *Amer. J. Roentg.* **123**, 49-54.
- Haagensen e.a. 1972. The lymphatics in cancer. Saunders Company.
- Hamperl H. en Heltweg G. 1957. Mucoepidermoid tumors of different sites. *Cancer* **10**, 1187-1192.
- Hamperl H. 1971. Über Vorkommen und Bedeutung von myo-epithelialen Zellen (Myothelien) in Tumoren. *Klin. Wschr.* **49**, 144-148.
- Hanna D.C., Dickason W.L., Richardson G.S. en Gaisford J.C. 1976. Management of recurrent salivary gland tumors. *Amer. J. Surg.* **132**, 453-458.
- Hanson T.A.S. 1975. Acinic cell carcinoma of the parotid salivary gland presenting as a cyst. *Cancer* **36**, 570-575.
- Healey W.V., Perzin K.H. en Smith L. 1970. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. *Cancer* **26**, 368-387.
- Hemplemann L.H. en Womack N.A. 1942. The pathogenesis of mixed tumors of the salivary gland type. *Ann. Surg.* **116**, 34-42.
- Hübner G., Kleinsasser O. en Klein H.J. 1969. Zur Feinstruktur und Genese der Cylindrome der Speicheldrüsen. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **347**, 296-315.
- Hübner G. en Kleinsasser O. 1970. Zur Feinstruktur und Genese des Mucoepidermoidtumors der Speicheldrüsen. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **349**, 281-296.
- Hübner G. 1971. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Speicheldrüsen-geschwülsten. *HNO*, Band 19, 137-144.
- Hübner G., Klein H.J., Kleinsasser O. en Schiefer H.G. 1971. Role of myoepithelial cells in the development of salivary gland tumors. *Cancer* **27**, 1255-1261.
- Jack G.A. 1981. Irradiation of metastatic carcinoma parotid. *Cancer* **48**, 1557-1562.
- Jacobson E.S., Jacobson H.G. en Batsakis J.G. 1973. Malignant mixed tumor of parotid gland with a solitary metastasis to the radius. *J. Oral Surgery* **31**, 539-542.
- Jakobsson P., Blanck C. en Eneroth C.-M. 1968. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Cancer* **22**, 111-124.
- Johns M.E. 1980. Parotid cancer: a rational basis for treatment. *Head and Neck Surgery*, 132-140.
- Kagan A.R. e.a. 1976. Recurrences from malignant parotid salivary gland tumors. *Cancer* **37**, 2600-2604.

- Kay S. en Schatzki P.F. 1972. Ultrastructure of acinic cell carcinoma of the parotid salivary gland. *Cancer* **29**, 235-244.
- King J.J. en Fletcher G.H. 1971. Malignant tumors of the major salivary glands. *Radiology* **100**, 381-384.
- Kino I., Richart R.M. en Lattes R. 1973. Nuclear DNA in salivary gland tumors. *Arch. Pathol.* **95**, 245-251.
- Kleinsasser O., Hübner G. en Klein H.J. 1967. Acinuszelltumoren der Glandula parotis. *Archiv. Klin. exper. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk.* **189**, 33-50.
- Kleinsasser O., Klein H.J. en Hübner G. 1968. Speicheldrüsencarcinome. *Archiv. Klin. exper. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk.* **192**, 100-115.
- Kleinsasser O., Hübner G. en Klein H.J. 1970. Talgzelcarcinom der Parotis. *Archiv. Klin. exper. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk.* **197**, 59-71.
- Kraayenhagen H.A. 1974. Diagnostiek van speekselklierafwijkingen. Dissertatie, Amsterdam.
- Kristen K. en Kleinsasser O. 1972. Karzinome in Mischtumoren des Gaumens. *Jahrbuch Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kuipers F.C. 1981. Persoonlijke mededeling. Pathol. Streeklaboratorium, Enschede.
- Langenbeck von; zie Kerth J.D. 1973. Radical neck dissection in carcinoma of the head and neck. *Surg. Clin. N. Am.* **53**, 179-190.
- Langezaal O.A.M., Delemarre J.F.M. en Slooten E.A. van. 1973. Malignant epithelial tumors of the parotid gland. *Arch. Chir. Neerl.* **25**, 441-456.
- Leafstedt S.W., Gaeta J.F., Sako K., Marchetta F.C. en Shedd D.P. 1971. Adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands. *Amer. J. Surg.* **122**, 756-762.
- Leifer C., Miller A.S. en Putong P.B. 1974. Myoepithelioma of the parotid gland. *Arch. Pathol.* **98**, 312-319.
- Lentrodt J. 1972. Zie: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Band XV. Speicheldrüsentumoren zentrale epitheliale Kiefertumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Levin J.M., Robinson D.W. en Lin F. 1975. Acinic cell carcinoma. *Arch. Surg.* **110**, 64-68.
- Levitt S.H. e.a. 1981. Clinical staging system for cancer of the salivary gland: a retrospective study. *Cancer* **47**, 2712-2724.
- Lustig R.A., DeMare P.A. en Kramer S. 1976. Adjuvant methotrexate in the radiotherapeutic management of advanced tumors of the head and neck. *Cancer* **37**, 2703-2708.
- Mair I.W.S. en Johannessen Th.A. 1972. Benign and malignant oncocytoma of the parotid gland. *Laryngoscope* **82**, 638-643.
- Malassez L. 1883. Sur le 'cylindrome' (épithéliome alvéolaire avec envahissement myxomateux). *Arch. Physiol. Norm. Pathol. (Paris) Ser. 3*, 1, 186.
- Mantel N. en Haenszel W. 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Nat. Cancer Inst.* **22**, 718-748.

- Marsh W.L. en Allen M.S. 1979. Adenoid cystic carcinoma. *Cancer* **43**, 1463-1473.
- Masson P. 1924. Tumeurs des glandes annexes du muqueuses de la face et du cou. Atlas du cancer. Association pour l'étude du cancer. Alcan, Paris.
- Mehrhof A.I. en Swain E.K. 1973. Trabecular adenocarcinoma of salivary gland origin. *J. Oral Surgery* **31**, 803-807.
- Merino M.J. en Li Volsi V.A. 1977. Pleomorphic adenomas of the parotid gland resembling mesenchymal tumors. *Oral Surg.* **44**, 405-410.
- Micheau C., Lacour J. en Gérard-Marchant R. 1973. Association tumeur mixte - épithélioma de la parotide. *Arch. Anat. Path.* **21**, 251-260.
- Minssen H.E. 1874. *Über gemischte Geschwülste der Parotis*. Inaug. Diss., Göttingen.
- Moberger J.G. en Eneroth C.-M. 1968. Malignant mixed tumors of the major salivary glands. *Cancer* **21**, 1198-1211.
- Molnar L., Ronay P. en Döbrössy L. 1971. Mixed tumours of the parotid gland. *Oncology* **25**, 143-162.
- Muggia F.M., Rozenzweig M. en Louie A.E. 1980. Role of chemotherapy in head and neck cancer: systemic use of single agents and combinations in advanced disease. *Head and Neck Surgery* **2**, 196-205.
- Naeim F., Forsberg M.I., Waisman J. en Coulson W.F. 1976. Mixed tumors of the salivary glands. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **100**, 271-275.
- Nasse D., 1892. *Die Geschwülste der Speicheldrüsen*. *Arch. f. Klin. Chir.* **44**, 233.
- Oldhoff J., Vermey A. en Panders A.K. 1978. *Leerboek Oncologie*, 163-171. Stafleu, Leiden.
- Orton C.G. en Ellis F. 1973. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Br. J. Radiol.* **46**, 529-537.
- Patey D.H., Thackray A.C. en Keeling D.H. 1965. Malignant disease of the parotid. *Br. J. Cancer* **19**, 712-737.
- Patey D.H. 1966. The treatment of tumours of the parotid gland. *Proc. Royal Soc. Med.* **59**, 435-438.
- Perzin K.H., Gullane P. en Clairmont A.C. 1978. Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands. *Cancer* **42**, 265-282.
- Perzin K.H. en Li Volsi V.A. 1979. Acinic cell carcinomas arising in salivary glands. *Cancer* **44**, 1434-1457.
- Perzin K.H. en Li Volsi V.A. 1980. Acinic cell carcinoma arising in ectopic salivary gland tissue. *Cancer* **45**, 967-972.
- Potdar G.G. 1968. Mucoepidermoid tumors of salivary glands in Western India. *Arch. Surg.* **97**, 657-661.
- Probert J.C., Thompson R.W. en Bagshaw M.A. 1974. Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer* **33**, 127-133.
- Rafla S. 1970. *Mucous and salivary gland tumours*. Charles Thomas, Illinois.
- Rafla S. 1973. Significance and treatment of lymph node metastases of malignant mucous and salivary gland tumors. *Am. J. Roentgenol.* **117**, 595-604.
- Rafla S. en Bochetto J. 1974. Aggressive management of advanced head and neck tumors. *Am. J. Roentgenol.* **120**, 608-616.

- Rafta S. 1977. Malignant parotid tumors: natural history and treatment. *Cancer* **40**, 136-144.
- Rankow R.M. 1973. Surgical decisions in the treatment of major salivary gland tumors. *Plast. Reconstr. Surg.* **51**, 514-523.
- Redon H. 1955. *Chirurgie des glandes salivaires*. Masson et Cie., Paris.
- Reinfuss M. en Korzeniowski S. 1980. The role of radiotherapy in the treatment of malignant tumors of the salivary glands. *Tumori* **66**, 467-474.
- Rice D.H., Mancuso A.A. en Hanafee W.N. 1980. Computerized tomography with simultaneous sialography in evaluating parotid tumors. *Arch. Otolaryngol.* **106**, 472-473.
- Robins R.E. e.a. 1977. Carcinoma of the parotid gland. *Amer. J. Surg.* **134**, 120-124.
- Rouvière H. 1932. *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Masson et Cie., Paris.
- Saksela E., Tarkkanen J. en Kohonen A. 1970. The malignancy of mixed tumors of the parotid gland. *Acta Otolaryng.* **70**, 62-70.
- Schilling F. 1921. Beitrag zur Kenntnis der Parotisgeschwülste. *Beiträge Pathol. Anat.* **68**, 139-159.
- Schwarz D., Hamberger A.D. en Jesse R. 1981. The management of squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes in the clinical absence of a primary lesion by combined surgery and irradiation. *Cancer* **48**, 1746-1748.
- Seifert G. en Donath K. 1976. Classification of the pathohistology of diseases of the salivary glands. *Beitr. Path. Bd.* **159**, 1-32.
- Shidnia H. e.a. 1980. Carcinoma of major salivary glands. *Cancer* **45**, 693-697.
- Sinha B.K. en Buntine D.W. 1975. Parotid gland tumors. Clinicopathologic study. *Amer. J. Surg.* **129**, 675-681.
- Skolnik E.M. e.a. 1977. Tumors of the major salivary glands. *Laryngoscope* **87**, 843-861.
- Som P.M. en Biller H.F. 1980. The combined CT-sialogram. *Radiology* **135**, 387-390.
- Spies J.W. 1930. Adenoid cystic carcinoma. *Arch. of Surg.* **21**, 365-404.
- Spiro R.H., Huvos A.G. en Strong E.W. 1974. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Amer. J. Surg.* **128**, 512-520.
- Spiro R.H., Huvos A.G. en Strong E.W. 1975. Cancer of the parotid gland. *Amer. J. Surg.* **130**, 452-462.
- Spiro R.H., Huvos A.G. en Strong E.W. 1977. Malignant mixed tumor of salivary origin. *Cancer* **39**, 388-396.
- Steinhoff N.G., Harris H.S. en Hori J. 1973. An analysis of cylindroma of the head and neck. *J. Surg. Onc.* **5**, 17-26.
- Stewart F.W., Foote F.W. en Becker W.F. 1945. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Ann. Surg.* **122**, 820-844.
- Stewart J. 1961. Carcinoma of salivary glands showing the cylindroma pattern. *Brit. J. Surg.* **49**, 241-245.

- Stewart J.G., Jackson A.W. en Chew M.K. 1968. The role of radiotherapy in the management of malignant tumors of the salivary glands. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **102**, 100-108.
- Tannock I.F. en Sutherland D.J. 1980. Chemotherapy for adenocystic carcinoma. *Cancer* **46**, 452-454.
- Tarpley Th.M. en Giansanti J.S. 1976. Adenoid cystic carcinoma. *Oral Surg.* **41**, 484-497.
- Thackray A.C. en Lucas R.B. 1960. The histology of cylindroma of mucous gland origin. *Brit. J. Cancer* **14**, 612-620.
- Thackray A.C. en Sobin L.H. 1972. Histological typing of salivary gland tumours. International histological classification of tumours-No. 7. W.H.O., Genève.
- Thackray A.C. en Lucas R.B. 1974. Atlas of tumorpathology. Tumors of the major salivary glands. Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
- Themans H.H. 1970. Maligne nasofaryngeale neoplasmata. Dissertatie, Amsterdam.
- Thorvaldsson S.E., Beahrs O.H., Woolner L.B. en Simons J.N. 1970. Mucoepidermoid tumors of the major salivary glands. *Amer. J. Surg.* **120**, 432-438.
- Tribble W.M. 1976. Management of the facial nerve. *Laryngoscope* **86**, 25-27.
- UICC. 1978. TNM classification of malignant tumours. Third edition. Geneva.
- Vermeer R.J. en Pinedo H.M. 1979. Partial remission of advanced adenoid cystic carcinoma obtained with adriamycin. *Cancer* **43**, 1604-1606.
- Williams C. 1980. Bilateral parotid neoplasms. *Plast. Reconst. Surg.* **66**, 448-452.
- Willis R.A. 1953. Pathology of tumours, 2nd edition. London, Butterworth, 329-331.
- Wirman J.A. en Battifora H.A. 1976. Small cell undifferentiated carcinoma of salivary gland origin. *Cancer* **37**, 1840-1848.
- Work W.P. 1966. Therapy of salivary gland tumours. *Arch. Otolaryng.* **83**, 89-91.
- Youngs G.R. en Scheuer P.J. 1973. Histologically benign mixed parotid tumour with hepatic metastasis. *J. Path.* **109**, 171-172.

LEGENDA

1. Tumorfrije periode was kort bij 'tumor niet verwijderd', langer bij 'residu', nog langer bij 'tumor totaal verwijderd'.
2. Tumorfrije periode was kort bij de OC, langer bij de AC en de PC, nog langer bij de ACC en de CPA en het langst bij de MET en de ACT.
3. 'Tumor niet verwijderd' gaf meer lokaal recidief dan 'residu' en 'tumor totaal verwijderd'.
4. Na halsklierdissectie weinig lokaal recidief; na radiotherapie van de hals veel lokaal recidief.
5. Plaveiselcelcarcinomen en ongedifferentieerde carcinomen hadden vaak halskliermetastasen.
6. Na halsklierdissectie was er minder halsrecidief dan na radiotherapie van de hals.
7. Tumoren gestageerd als N1b kregen zelden metastasen op afstand.
8. De AC, PC en OC hadden een kortere overleving dan de andere tumortypen.
9. Patiënten in Amsterdam waren meestal jonger dan 40 en ouder dan 70 jaar.
10. In Groningen werd vaker een halsklierdissectie gedaan dan in Amsterdam.
11. Bij mannen kwamen meer N1a- en minder N2- en N3-stageringen voor dan bij vrouwen.
12. De leeftijdsgroep van 60-70 jaar had vaak een delay van 4-6 maanden.
13. De adenocarcinomen kwamen meer voor bij patiënten ouder dan 70 jaar.
14. De delay bij de OC was kort, bij de CPA vaak lang.
15. Tumoren met een delay van 4-6 maanden hadden weinig infiltratie.
16. Tumoren met een delay van 24-60 maanden beperkten zich vaak tot de parotis.
17. Bij N. facialisuitval werd er vaak een halsklierdissectie gedaan.
18. De MET en de ACT hadden in dit materiaal lage T-stadia.
19. Bij het T2-stadium werd er vaak nagespoeld.
20. Bij een hoog T-stadium werd er vaak een halsbehandeling gegeven, hetzij een halsklierdissectie, hetzij radiotherapie; bij een laag T-stadium werd meestal geen halsbehandeling gegeven.
21. Bij het N0-stadium werd meestal geen halsbehandeling gegeven; bij het N2- en het N3-stadium werd radiotherapie als halsbehandeling gegeven.
22. Zelden groeiversnelling bij de ACC, vaak bij de ACT en de CPA.
23. De ACT werden vaak totaal verwijderd, de OC werden vaak irradicaal geopereerd volgens de operateur.
24. Blijft de tumor binnen de parotis, dan werd de operatie vaker als radicaal beschouwd.
25. Bij operaties waarbij de tumor niet totaal verwijderd werd, werd minder vaak nagespoeld.
26. Na voorbestraling werd de operatie vaker als radicaal beschouwd door de operateur.
27. Na radicale operaties werd minder vaak nabestraald.
28. De ACT en de CPA hadden vaak een kapsel.
29. De ACT toonden weinig infiltratie.
30. Bij de ACT en de MET werd minder ingroei in de omgeving aangetroffen.
31. De ACC groeiden vaak langs vaten en zenuwen.
32. De MET, ACT, ACC en PC waren goed gedifferentieerd; de AC en de CPA hadden een matige tot slechte differentiatiegraad.
33. De ACT en de ACC toonden weinig polymorfie.
34. De PC hadden vaak een vrij resectievlak.
35. De AC, de PC en de OC hadden vaak bij de eerste behandeling halskliermetastasen.
36. De OC en de CPA werden vaak nabestraald.
37. Halsklierdissecties werden verricht bij de grootste tumoren; bij de kleinste tumoren werden geen HKD gedaan.
38. Goed gedifferentieerde tumoren hadden vaak een kapsel.
39. Bij duidelijke infiltratie werd meer intravasale groei gezien.
40. Halsklierdissectie en sterke infiltratie van de tumor gingen vaak samen.
41. Bij weinig intravasale groei bleek er meestal geen halsklierdissectie te zijn verricht.
42. Bij goed gedifferentieerde tumoren werd de N. facialis vaak gespaard.
43. Bij de slecht gedifferentieerde tumoren werden de meeste halsklierdissecties verricht; bij de goed gedifferentieerde tumoren werd geen HKD verricht.
44. Bij de weinig polymorfe tumoren was het resectievlak meestal 'dubieus vrij'.
45. Halsklierdissectie en sterke polymorfie gingen samen.
46. Bij vrije resectievlakken werd er meestal geen post-operatieve radiotherapie gegeven.
47. Werden er geen halskliermetastasen gevonden, dan werd het bestralingsveld kleiner genomen.
48. Bij het grootste deel van de halsklierdissecties werden positieve halsklieren gevonden.
49. Bij post-operatieve bestraling was de NSD vaak kleiner dan 1400 rets.
50. Halsklierdissecties werden alleen verricht indien de primaire tumor geopereerd was.
51. Bij opoffering van de N. facialis werd vaak een halsklierdissectie verricht.
52. Zonder voorbestraling vaak geen halsbehandeling.
53. Bij radiotherapie werd vaak behalve de parotis de homolaterale hals in het bestralingsveld meegegenomen.
54. Bij halsklierdissectie werd vaker chemotherapie gegeven als eerste behandeling.

Relatieschema 4.5.

Parotis:

	I	II	IIIa	IIIb	IIIc	IV	V	IV
	Tumurvrije periode	Lokaal recidief	Klin. pos. klieren ged. hele behand.	Klin. pos. klieren na 1e behand.	Recidief hals na beh. klieren	Metastasen	Overleving	IV Metastasen
1. Centrum	-0.26	-0.46	-0.26	-0.91	-0.064	-0.18	-0.88	-0.18
2. Geslacht	-0.19	-0.19	-0.14	-0.12	-0.11	-0.93	-0.51	-0.93
3. Leeftijd	p 0.0079	-0.083	-0.13	-0.78	-0.69	-0.35	p 0.0071	-0.35
4. Delay	-0.49	-0.66	-0.23	-0.38	-0.81	-0.79	-0.20	-0.79
5. N. facialisuitval	-0.073	-0.084	p 0.0086	-0.93	-0.87	-0.20	p 0.0014	-0.20
6. T-stadium	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p 0.014	p 0.016	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴
7. N-stadium	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	-	-	p 0.00040	+ 0.0020 ⁽⁷⁾	p < 10 ⁻⁴	+ 0.0020 ⁽⁷⁾
8. M-stadium	p 0.0059	p 0.0036	-0.24	-	-0.060	-	p 0.0047	-
9. Groeiversnelling	-0.82	-0.87	-0.83	-0.81	-0.96	-0.61	-0.75	-
10. Verwijd. tumor	+ < 10 ⁻⁴ ⁽¹⁾	+ < 10 ⁻⁴ ⁽³⁾	-0.66	-0.0039	-0.54	+ 0.00010 ⁽³⁾	+ 0.00015 ⁽³⁾	-0.61
11. Tumortype	+ 0.015 ⁽²⁾	-0.19	+ 0.0012 ⁽⁵⁾	-0.17	-0.94	-0.087	+ 0.00018 ⁽⁸⁾	+ 0.00010
12. Tumordoorsnede	p 0.48 x 10 ⁻³	p 0.0043	p 0.0016	-0.46	-0.20	p 0.029	p 0.0021	-0.087
13. Kapsel	n 0.047	-0.21	-0.17	-0.32	-0.73	-0.085	-0.072	p 0.029
14. Infiltratie	p 0.0015	p 0.0068	p 0.00015	-0.17	-0.78	p 0.042	p < 10 ⁻⁴	-0.085
15. Tum. b.b. parotis	p < 10 ⁻⁴	p 0.0026	p 0.044	-0.084	-0.35	p 0.0019	p < 10 ⁻⁴	p 0.042
16. Langs vat. en zen.	-0.10	-0.47	-0.076	-0.56	-0.78	n 0.0050	-0.14	p 0.0019
17. Intravas. groei	-0.060	-0.23	n 0.027	-0.36	-0.99	n 0.026	n 0.047	n 0.0050
18. Differentiatie	n 0.12 x 10 ⁻³	n 0.029	n < 10 ⁻⁴	n 0.00017	-0.96	n 0.00062	n < 10 ⁻⁴	n 0.026
19. Polymorfie	p 0.35 x 10 ⁻³	p 0.017	p < 10 ⁻⁴	p 0.044	-0.80	p 0.016	p < 10 ⁻⁴	n 0.00062
20. Resectievlak	p 0.6 x 10 ⁻⁴	p 0.00075	-0.36	p 0.016	-0.64	p 0.00070	p 0.0018	p 0.016
21. PA-klieren	n < 10 ⁻⁴	-0.053	n < 10 ⁻⁴	-	-0.82	n 0.00086	n < 10 ⁻⁴	p 0.00070
22. Operatie	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p 0.00031	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p 0.015	p < 10 ⁻⁴	n 0.00086
23. Sparen N. fac.	-0.067	-0.11	n 0.017	-0.38	-0.64	-0.28	n 0.0088	p 0.015
24. Tumorrupuur	-0.091	-0.015	-0.81	-0.44	-0.77	-0.83	-0.49	-0.28
25. Naspoeien	-0.34	-0.10	-0.79	-0.14	-0.88	-0.91	-0.54	-0.83
26. RT voor	-0.86	-0.98	n 0.0013	-0.58	-0.42	-0.83	-0.45	-0.91
27. RT na	-0.98	-0.35	-0.65	-0.89	-0.22	-0.50	-0.46	-0.83
28. NSD RT	-0.11	-0.51	-0.80	-0.44	-0.32	-0.27	-0.29	-0.50
29. Veld RT	p 0.030	-0.057	-	-0.16	-0.92	p 0.028	p 0.031	-0.27
30. CT 1e behand.	-0.95	-0.43	-0.15	n 0.050	-0.42	-0.18	n 0.043	p 0.028
31. Hals bij 1e beh.	-0.051	+ 0.0041 ⁽⁴⁾	-	-	+ < 10 ⁻⁴ ⁽⁶⁾	-0.068	-0.078	-0.18
								-0.068

SECTION 1

IV	V	1	2	3	4	5	6	7	8	5
Metastasen	Overleving									
-0.18	-0.88	Centrum								
-0.93	-0.51	-0.12	Geslacht							
-0.35	p 0.0071	+ 0.019 ⁽⁹⁾	-0.99	Leeftijd						
-0.79	-0.20	-0.20	-0.21	+ 0.036 ⁽¹²⁾	Delay					
-0.20	p 0.0014	-0.24	-0.55	-0.45	-0.84	N. fac. uitval				N. fac. u
p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	-0.76	-0.29	-0.42	-0.50	p < 10 ⁻⁴	T-stadium			p < 10 ⁻⁴
+ 0.0020 ⁽⁷⁾	p < 10 ⁻⁴	-0.37	+ 0.028 ⁽¹¹⁾	-10 ⁻⁴	-0.41	p 0.023	p < 10 ⁻⁴	N-stadium		p 0.023
-	p 0.0047	-0.49	-0.29	-0.75	-0.43	-0.95	-0.60	p 0.00022	M-st	-0.95
-0.61	-0.75	-0.66	-0.82	-0.080	n < 10 ⁻⁴	-0.97	-0.65	-0.56	-0.9	-0.97
+ 0.00010 ⁽³⁾	+ 0.00015 ⁽³⁾	-0.26	-0.58	-0.75	-0.41	-0.33	n 0.0036	-0.84	-	-0.33
-0.087	+ 0.00018 ⁽⁸⁾	-0.56	-0.12	+ 0.018 ⁽¹³⁾	+ 0.0041 ⁽¹⁴⁾	-0.16	+ 0.0091 ⁽¹⁸⁾	-0.069	-0.3	-0.16
p 0.029	p 0.0021	-0.19	-0.25	-0.23	-0.64	p 0.0022	p < 10 ⁻⁴	p 0.0054	-	p 0.0022
-0.085	-0.072	-0.83	p 0.0045	-0.63	-0.73	-0.46	-0.27	-0.35	-	-0.46
p 0.042	p < 10 ⁻⁴	p 0.013	n 0.046	-0.41	+ 0.040 ⁽¹⁵⁾	p 0.00038	p 0.11 × 10 ⁻³	p 0.029	-0.3	p 0.0003
p 0.0019	p < 10 ⁻⁴	-0.19	-1.00	-0.097	-0.56	-0.070	p < 10 ⁻⁴	-0.40	-	-0.070
n 0.0050	-0.14	-0.90	-0.43	-0.74	n 0.027	n 0.033	-0.33	n 0.0052	-	n 0.033
n 0.026	n 0.047	-0.62	-0.91	-0.36	-0.96	-0.94	-0.11	n 0.0033	-	-0.94
n 0.00062	n < 10 ⁻⁴	-0.071	p 0.046	-0.080	-0.18	n 0.014	n < 10 ⁻⁴	n 0.0016	-0.4	n 0.014
p 0.016	p < 10 ⁻⁴	-0.31	-0.12	-0.12	-0.13	-0.24	p < 10 ⁻⁴	p 0.41 × 10 ⁻³	-0.3	-0.24
p 0.00070	p 0.0018	-0.58	-0.71	-0.78	-0.55	-0.36	p 0.035	-0.67	-	-0.36
n 0.00086	n < 10 ⁻⁴	-0.35	-0.070	-0.40	-0.15	n 0.016	n 0.00028	n < 10 ⁻⁴	-	n 0.016
p 0.015	p < 10 ⁻⁴	n 0.0009	-0.77	-0.72	-0.31	-0.38	p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p 0.0	-0.38
-0.28	n 0.0088	n 0.017	-0.63	-0.26	-0.33	n 0.0043	n 0.0040	-0.20	-	n 0.004
-0.83	-0.49	-0.97	-0.84	-0.27	-0.91	-0.17	-0.88	-0.91	-	-0.17
-0.91	-0.54	-0.96	-0.95	-0.84	-0.86	-0.060	+ 0.032 ⁽¹⁹⁾	-0.57	-	-0.060
-0.83	-0.45	n 0.0053	-0.52	-0.77	-0.29	-0.076	-0.42	n 0.0020	-	-0.076
-0.50	-0.46	-0.48	-0.92	-0.72	-0.62	-0.30	-0.57	-0.15	-	-0.30
-0.27	-0.29	n 0.0013	-0.69	-0.86	-0.19	-0.95	p 0.0013	-0.60	-0.3	-0.95
p 0.028	p 0.031	-0.36	-0.27	-0.48	+ 0.034 ⁽¹⁶⁾	-0.67	p 0.0018	p 0.00052	-0.3	-0.67
-0.18	n 0.043	n 0.040	-0.96	-0.67	-0.94	n 0.020	n 0.025	-0.88	-0.3	n 0.02
-0.068	-0.078	+ 0.0003 ⁽¹⁰⁾	-0.081	-0.85	-0.91	+ 0.0076 ⁽¹⁷⁾	+ 0.00068 ⁽²⁰⁾	+ < 10 ⁻⁴ ⁽²¹⁾	-0.3	+ 0.00

SECTION 2

	tumor 9 ⁽²³⁾	Tumortype	Tum. doorsn.	Kapsel	Infiltratie	b.b. parotis	vat. en zen.	Intravas. gr.	Different.
1	2	-0.46	-0.27	n < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	-0.56	p 0.0089	-0.23	n < 10 ⁻⁴
p		+ 0.012 ⁽²⁸⁾	p 0.0013	-0.15	n 0.037	-0.67	-0.35	-0.42	-0.43
n	3 ⁽²⁴⁾	+ 0.0023 ⁽²⁹⁾	p 0.0013	-0.23	+ 0.046 ⁽³⁹⁾	-0.56	p 0.0089	-0.63	p 0.00011
4	1	+ 0.0003 ⁽³⁰⁾	n 0.025	-0.28	n < 10 ⁻⁴	-0.67	-0.35	-0.42	n 0.0096
18)	1	+ 0.0052 ⁽³¹⁾	n 0.025	-0.28	n < 10 ⁻⁴	-0.67	-0.35	-0.42	+ 0.027 ⁽⁴²⁾
n	84	-0.48	-0.17	-0.28	n < 10 ⁻⁴	-0.67	-0.35	-0.42	-0.70
		+ < 10 ⁻⁴ ⁽³²⁾	n 0.0016	+ 0.014 ⁽³⁹⁾	p 0.00035	-0.67	-0.35	-0.42	-0.35
	1	+ < 10 ⁻⁴ ⁽³³⁾	p 0.0018	n 0.045	p 0.00035	-0.67	-0.35	-0.42	-0.66
	0-4	+ 0.028 ⁽³⁴⁾	p 0.0018	-0.70	-0.061	-0.67	-0.35	-0.42	-0.087
	2	+ 0.00063 ⁽³⁵⁾	-0.17	-0.14	n 0.00069	-0.67	-0.35	-0.42	-0.19
		-0.18	-	-	-0.30	-	-	-	-
	7	-0.18	-0.39	-0.053	n 0.0096	-0.67	-0.35	-0.42	-0.19
	0041	-0.48	-0.84	-0.76	-0.42	-0.11	-0.91	-0.49	-0.70
	33 ⁽²⁵⁾	-0.31	-0.76	-0.73	-0.21	-0.15	-0.18	-0.63	-0.35
	031 ⁽²⁶⁾	-0.53	-0.40	-0.84	n 0.048	-0.65	-0.70	-0.38	-0.66
	078 ⁽²⁷⁾	+ 0.0096 ⁽³⁶⁾	-0.37	-0.77	-0.74	-0.54	-0.33	-0.44	-0.087
	327	-0.19	-0.89	-0.48	-1.00	-0.18	-0.45	n 0.024	-0.19
	4	-0.11	-0.50	-0.38	-0.81	-0.37	-0.88	-0.078	n 0.026
	5	-0.55	-0.27	-1.00	n 0.0070	-0.98	-0.96	-0.98	-0.35
	7	-0.17	+ 0.0026 ⁽³⁷⁾	-0.095	+ 0.0013 ⁽⁴⁰⁾	-0.099	-0.10	+ 0.040 ⁽⁴¹⁾	+ 0.00028 ⁽⁴³⁾

Stellingen

behorende bij het proefschrift van

O.A.M. Langezaal

1. De tumorgrootte, de klinische uitbreiding van de halskliermetastasering en de metastasering op afstand zijn een maat voor de prognose van de maligne epitheliale parotistumoren. Een hierop gebaseerde TNM-indeling kan een leidraad zijn voor de therapie.
2. Postoperatief hooggedoseerde megavolt radiotherapie is veelal noodzakelijk om bij maligne epitheliale parotistumoren lokale controle te verkrijgen.
3. De histologische indeling van maligne epitheliale parotistumoren in 7 verschillende typen lijkt prognostische waarde te hebben. Dit kan alleen bewezen worden in een groot materiaal dat uniform behandeld wordt.
4. De nomenclatuur van de kiemceltumoren van de testis dient te berusten op morfologie en functie.
5. De operatie volgens Beuttner ter behandeling van salpingitis chronica bilateralis is obsoleet tegen de achtergrond van nieuwe technieken ten behoeve van infertiliteit (in vitro fertilisatie en embryo-transplantatie).

6. In Nederland wordt ter voorkoming van postoperatieve thrombo-embolische complicaties antistollingstherapie zeer frequent toegepast.
De financiële consequenties der onderling verschillende methoden dienen nader onderzocht te worden.
7. Bij het ontstaan van een otitis media met effusie is een chronische purulente bovenste luchtweginfectie in veel gevallen een belangrijke factor in de pathogenese.
8. Het beleid t.a.v. diagnostiek, behandeling en registratie van maligne tumoren dient in zorgvuldig overleg tussen participanten en integrale kankercentra onderling bepaald te worden. Er dient voor gewaakt te worden dat de overheid deze centra gaat gebruiken om de vrijheid van medisch handelen te beperken.
9. De toename van het aantal hysterectomieën in Nederland wordt veroorzaakt door een verruiming van de indicaties.
10. Protectionisme in het internationale handelsverkeer leidt niet alleen tot retorsie-maatregelen zijdens de benadeelde staat, maar versluiert tevens de noodzaak aanpassingen en hervormingen aan te brengen die industrie en landbouw in staat moeten stellen competitief te blijven op de internationale markt in zich voortdurend wijzigende productie- en concurrentieverhoudingen.