

**de
plaveiselcellige
hyperplasie van de
larynx
en het
papilloma
inversum
van de
neus
en de
neus-
bijholten**

h. lubsen

DE PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE VAN DE LARYNX

EN

HET PAPILLOMA INVERSUM VAN DE NEUS EN DE NEUSBIJHOLTEN

SQUAMOUS HYPERPLASIA OF THE LARYNX
AND
INVERTED PAPILLOMA OF THE NOSE AND PARANASAL SINUSES
(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

VRIJE UNIVERSITEIT TE AMSTERDAM

DE PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE VAN DE LARYNX
EN
HET PAPILLOMA INVERSUM VAN DE NEUS EN DE NEUSBIJHOLTEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde
aan de Vrije Universiteit te Amsterdam,
op gezag van de rector magnificus
Dr. H. Verheul,
hoogleraar in de faculteit der wiskunde en natuurwetenschappen,
in het openbaar te verdedigen
op woensdag 4 juni 1980 te 15.30 uur
in het hoofdgebouw der universiteit, De Boelelaan 1105

door

Herman Lubsen

geboren te 's-Gravenhage

1980

Drukkerij J.H. Pasmans, B.V., 's-Gravenhage

Promotor : Prof. dr. G.B. Snow
Copromotor : Dr. J.F.M. Delemarre
Coreferent : Prof. dr. R. Donner

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Keel- neus- en oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam (hoofd: Prof. dr. G.B. Snow), in de afdeling Pathologie van het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam (hoofd: Dr. J.F.M. Delemarre) en in het Pathologisch Instituut van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam (hoofden: Prof. dr. R. Donner en Prof. dr. J. Oort).

VOORWOORD

Allen die hebben bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift betuig ik mijn dank.

Professor dr. G.B. Snow, u inspireerde mij tot het verrichten van dit onderzoek. Ik dank u voor de kundigheid en het enthousiasme waarmee u mij begeleidde. Door u te worden opgeleid tot keel- neus- oorarts beschouw ik als een voorrecht.

Dr. J.F.M. Delemarre, u ben ik zeer erkentelijk voor de vele uren die u vrijmaakte om met mij de larynxbiopsieën opnieuw te beoordelen. Uw studie van 1970 vormt de basis van het onderhavige klinisch-pathologische onderzoek van de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx.

Professor dr. R. Donner, u heeft mij bekend gemaakt op het terrein van de pathologische anatomie gedurende de periode die ik destijds in afwachting van mijn opleiding tot keel- neus- oorarts op uw afdeling mocht doorbrengen. Ik ben u dankbaar voor de wijze waarop u later met mij de histopathologische aspecten van het papilloma inversum bestudeerde.

Veel hulp heb ik tijdens de voorbereiding van dit proefschrift gekregen van: Zr. A. Beerthuis, Leo Creemers, Jannie Dalle-Molle, Paula Elswijk, Olga von Freitag Drabbe, Bartie van Houten, Tineke Konert-Veldman, Ton Lobbes, Hans Oskam, Liesbeth Sap, Corrie Slootweg en Anneke Som.

De collega-assistenten van de afdeling keel- neus- oorheelkunde ben ik veel dank verschuldigd voor hun daadwerkelijke steun in de afgelopen periode.

VERANTWOORDING

De meest voorkomende tumoren van de bovenste luchtwegen zijn goedaardige en kwaadaardige laesies die uitgaan van het bekleedende epitheel.

Dit proefschrift bestaat uit twee afzonderlijke klinisch-pathologische studies, waarin respectievelijk de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx en het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten aan de orde worden gesteld.

De plaveiselcellige hyperplasie van de larynx heeft betekenis als mogelijk voorstadium van het plaveiselcelcarcinoom. In ons land werd hieraan vooral door Delemarre (1970) reeds aandacht besteed.

Ook van het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten is de mogelijke overgang in een plaveiselcelcarcinoom vermeld. In de Nederlandse literatuur is slechts één publikatie (Belonje en Oey 1972) gewijd aan het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten.

Hoewel derhalve zowel in de larynx als in de neus en de neusbijholten histopathologisch goedaardige epitheliale laesies kunnen voorkomen waarin later een plaveiselcelcarcinoom kan ontstaan, worden in dit proefschrift desondanks geen vergelijkingen gemaakt tussen enerzijds de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx en anderzijds het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten. Daarvoor verschillen deze afwijkingen te zeer van aard.

DEEL I

DE PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE VAN DE LARYNX

INHOUD

INLEIDING	8
HOOFDSTUK I PATHOLOGISCHE ANATOMIE	
Histologie van de normale larynx	9
Pathologische anatomie van de plaveiselcellige hyperplasie	10
Differentiaal diagnostiek van de plaveiselcellige hyperplasie	14
Betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie	16
Foto's	21
HOOFDSTUK II KLINIEK	
Inleiding	25
Leeftijd en geslacht	27
Anamnese	29
Diagnostiek	30
Lokalisatie en uitbreiding	32
Behandeling	34
Follow-up	36
Maligne degeneratie	42
Schematische weergave van de patienten	48
HOOFDSTUK III BESCHOUWING EN CONCLUSIES	
Leeftijd en geslacht	54
Etiologie	55
Diagnostiek	56
Maligne degeneratie	60
Behandeling	63
SAMENVATTING	71
SUMMARY	73
LITERATUUR	75

INLEIDING

De histopathologische diagnostiek van laesies die uitgaan van plaveiselepitheel kan moeilijkheden opleveren. Deze laesies vormen samen een spectrum waarin via zeer geleidelijke overgangen steeds grotere verschillen optreden ten opzichte van normaal plaveiselepitheel. De uitersten van dit spectrum bestaan enerzijds uit afwijkingen zonder tekenen van maligniteit en anderzijds uit afwijkingen waar geen enkele twijfel mogelijk is over de histopathologische diagnose plaveiselcelcarcinoom. Vooral bij de beoordeling van laesies uit het grensgebied tussen histopathologisch goedaardige en kwaadaardige afwijkingen van plaveiselepitheel spelen de persoonlijke opvattingen van de patholoog-anatoom een niet te verwaarlozen rol. Het is moeilijk in een dergelijke situatie te komen tot een uniforme histopathologische classificatie die gebaseerd is op morfologische criteria.

In de praktijk speelt deze problematiek vooral een rol bij afwijkingen van de slijmvliezen van de cervix uteri, de mondholte, en de larynx. Ondanks vele inspanningen bestaat voor geen van deze lokalisaties heden ten dage een éénvormige indeling, al komen de opvattingen steeds dichter bij elkaar.

Wat betreft de larynx ontbreekt niet alleen een internationaal geaccepteerde classificatie, maar geeft bovendien de terminologie in hoge mate aanleiding tot verwarring. Termen als leukoplakie, keratose en pachydermie worden op zeer uiteenlopende wijze geïnterpreteerd. In Europa verrichtte Kleinsasser (1959 en 1963) baanbrekend werk op het gebied van deze larynxafwijking. Hij introduceerde onder meer een histopathologische classificatie. Hierin staat het begrip plaveiselcellige hyperplasie centraal, aangezien altijd sprake is van een toeneming van het aantal cellen. Op basis van de mate van atypie is een onderverdeling mogelijk in drie klassen. In ons land wijdde Delemarre in 1970 een studie aan de histopathologie van deze larynxafwijkingen. Hij volgde in principe de indeling van Kleinsasser en noemde de drie klassen respectievelijk: eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie, plaveiselcellige hyperplasie met atypie en carcinoma in situ. Delemarre toonde aan dat deze indeling prognostische betekenis heeft. Hoe ernstiger de atypie in de opeenvolgende klassen is, des te groter is de kans, indien de afwijking niet of onvoldoende wordt behandeld, op het later ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom van de larynx.

Het doel van de onderhavige studie is de indeling van Delemarre te toetsen aan de hand van een serie van 98 nog niet eerder beschreven patienten. Tevens zal worden ingegaan op de klinische aspecten van de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx. Ook in dit verband werd een belangrijke bijdrage geleverd door Kleinsasser (1968 en 1976). Hij ontwikkelde de microscopische laryngoscopie. Deze werd binnen enkele jaren onmisbaar voor de diagnostiek en behandeling van de epitheelhyperplasieën van de larynx. Over de behandeling van deze afwijkingen lopen de meningen uiteen. De belangrijkste vraag is hoe ingrijpend in het kader van de preventie van het plaveiselcelcarcinoom van de larynx de therapie mag zijn van afwijkingen die histopathologisch niet voldoen aan de criteria van een maligniteit. Hierbij mag nooit uit het oog worden verloren dat de larynx voor het functioneren van de mens van wezenlijk belang is.

I. PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Histologie van de normale larynx

In de larynx komen onder normale omstandigheden twee typen epitheel voor: meerrijig trilhaardragend cylinderepitheel en meerlagig niet-verhoornend plaveiselepitheel.

Meerrijig trilhaardragend cylinderepitheel is opgebouwd uit basale cellen, tussen- of kegelcellen, slijmproducerende bekercellen (Gobletcellen) en trilhaarcellen. Uit de basale cellen ontwikkelen zich de overige celtypen. De trilhaarcellen dragen aan het oppervlak een wisselende hoeveelheid trilharen van uiteenlopende lengte. De trilhaarcellen hebben uitlopers die zich tussen de basale cellen voortzetten tot aan de basaal-membraan. Tussen de trilhaarcellen liggen de slijmbekercellen. De inhoud hiervan is korrelig. Elke slijmbekercel heeft een uitloper die reikt tot aan de basaal-membraan. Tussen enerzijds de onregelmatige basale cellen en anderzijds de trilhaarcellen en de slijmbekercellen bevinden zich de tussen- of kegelcellen. Deze cellen zijn onregelmatig van vorm en hebben uitlopers, niet alleen naar de basaal-membraan, maar ook naar het oppervlak. Tussen de verschillende celtypen kunnen granulocyten liggen (afb. 1).

Meerlagig niet-verhoornend plaveiselepitheel heeft een stratum basale bestaande uit één laag basale cellen. Deze basale cellen hebben een ovale kern, waarvan de lengteas loodrecht op de basaal-membraan staat. Mitosen komen alleen in deze cellaag voor. Op de basale cellaag volgen enkele lagen waarin de cellen steeds meer afplatten naarmate zij dichterbij het oppervlak komen te liggen. Deze cellen zijn rijk aan cytoplasma. Er ontstaan opvallende celbruggen of desmosomen. Dit stratum spinosum vormt de dikste laag van het epitheel. Ook de kernen platten in het stratum spinosum naar het oppervlak toe steeds meer af, terwijl het chromatine-patroon steeds minder dicht wordt. De meest oppervlakkige laag van het epitheel bestaat uit slechts enkele lagen sterk afgeplatte cellen, waarin de kernen zeer klein zijn of zelfs geheel ontbreken (afb. 2).

De basaal-membraan vormt de afscheiding van het cylinder- of het plaveiselepitheel tegenover het onderliggende stroma. Dit bestaat uit collagene en elastische vezels. Bovendien liggen in deze lamina propria sero-mucineuze kliertjes. De afvoergangen van dit klierweefsel monden zowel via het cylinderepitheel als via het plaveiselepitheel uit aan het oppervlak. Alleen ter plaatse van de ware stembanden ontbreken kliertjes. Hier bestaat de subepitheliale laag uit losmazig bindweefsel, bekend als de laag van Reinke.

De verdeling van het cylinder- en het plaveiselepitheel over de larynx is als volgt: meerrijig trilhaardragend cylinderepitheel bevindt zich op de laryngeale zijde van de epiglottis, de plicae aryepiglotticae, de sinus Morgagni en het gehele subglottische gebied. Meerlagig niet-verhoornend plaveiselepitheel wordt gevonden op de ware stembanden, de vrije rand van de epiglottis, in het interarytenoidgebied en aan de mediale zijde van de arytenoiden. Verder worden verspreid in het cylinderepitheel eilandjes plaveiselepitheel gevonden. De overgang tussen de twee epitheelsoorten is op de ware stembanden en bij de eilandjes scherp. Op de overige plaatsen verloopt deze geleide-

lijk. De bekleding van de valse stembanden ondergaat gedurende het leven een verandering. Aanvankelijk bestaat het slijmvlies uitsluitend uit cilinderepitheel. Met het toenemen van de leeftijd wordt echter een steeds groter oppervlak van de valse stembanden bekleed door plaveiselepitheel. Scott (1976) bevestigde deze gegevens bij de bewerking van 111 ongeselecteerde larynxpreparaten, die hij had verwijderd bij obducties. De laagste leeftijd waarop hij plaveiselepitheel vond op de valse stembanden was 38 jaar. Boven deze leeftijd neemt, volgens Scott, het percentage plaveisel-epitheel op de valse stembanden toe, en wel sneller bij mannen dan bij vrouwen. Deze verandering van epitheeltype valt onder het begrip metaplasie. Volgens het leerboek der Pathologie van Anderson (1977) wordt onder metaplasie verstaan de vervanging van een bepaald celtype door een ander celtype dat onder normale omstandigheden niet voorkomt in het betreffende weefsel. In het leerboek van Walter en Israel (1974) wordt bovendien vermeld dat de respectievelijke celtypes van gelijke differentiatie dienen te zijn. Dit is van belang om maligne degeneratie niet onder het begrip metaplasie te laten vallen.

Pathologische anatomie van de plaveiselcellige hyperplasie

Voordat de morfologische criteria zullen worden besproken van de indelingen van de plaveiselcellige hyperplasie wordt eerst vanuit de algemene pathologische anatomie ingegaan op de veranderingen die kunnen optreden in niet-verhoornend plaveiselepitheel. Deze veranderingen zijn te rangschikken onder de begrippen hyperplasie, verhoorning, atypie en dysplasie. Deze afwijkingen kunnen elk afzonderlijk of in combinatie met elkaar voorkomen.

Onder hyperplasie wordt per definitie een toeneming van het aantal cellen verstaan. Het gevolg hiervan is een verdikking van het epitheel. Het stratum basale kan ten gevolge van hyperplasie een aantal cellagen dik worden. Een verdikking van het stratum spinosum wordt acanthose genoemd. Het stratum basale en het stratum spinosum kunnen tegelijkertijd verdikt zijn. Welke laag van het epitheel ook verdikt is, de toegenomen groeitendens kan tot uiting komen in epitheelkolven die binnendringen in het onderliggende stroma, in een gelijkmatige verbreding van het epitheel of in exofytisch groeiende epitheelpapillen.

Onder verhoorning of keratose wordt de vorming verstaan van keratohyalinekorrels in het cytoplasma van de cellen van de bovenste cellagen. Wanneer het cytoplasma geheel is vervangen door keratohyalinekorrels en de kern te gronde is gegaan, spreekt men van hoorn. Deze vorm van verhoorning leidt tot het ontstaan van een duidelijk stratum granulosum en een stratum corneum. Ook kan de kern in een overigens verhoornde cel blijven voortbestaan, een verschijnsel dat wordt aangeduid als parakeratose. Bij parakeratose is het stratum granulosum doorgaans minder ontwikkeld dan bij keratose. Treedt verhoorning op van hetzij individuele cellen, hetzij celgroepjes, voordat deze de bovenste cellagen bereikt hebben, dan wordt gesproken van dyskeratose. Bij dit proces worden ui-structuren of hoornparels gevormd. Onder hoornparels worden celgroepjes verstaan in het centrum waarvan zich hoorn bevindt

als differentiatieprodukt van deze cellen. In relatie tot het slijmvlies van de larynx wordt dikwijls de term hyperkeratose gebruikt, hetgeen letterlijk betekent: zeer sterke verhoorning. Deze term wordt nogal eens gebruikt in situaties waarin van zeer sterke verhoorning geen sprake is. Het voorvoegsel hyper- is volgens Norris (1963) en Fechner (1974) altijd overbodig, aangezien onder normale omstandigheden in het geheel geen verhoorning optreedt in de larynx.

Met atypie wordt het voorkomen aangegeven van afwijkingen van individuele cellen en kernen. Deze afwijkingen kunnen bestaan uit toeneming van de grootte van de kern, uit het ontstaan van een onregelmatige vorm van de kern en uit een abnormale kleurbaarheid van de kern. Deze abnormale kleurbaarheid kan worden veroorzaakt door toeneming van de hoeveelheid chromatinemateriaal in de kern. In dit geval kleurt de kern zich sterker. De kern kan echter ook lichter kleuren dan normaal, indien het chromatine zich concentreert langs de kernmembraan. In een atypische cel is minstens één duidelijke nucleolus aanwezig. De kern-cytoplasma verhouding is meestal gewijzigd, en wel in het voordeel van de kern. Afzonderlijke atypische cellen kunnen soms niet worden onderscheiden van de cellen van een plaveiselcelcarcinoom.

Tenslotte moet nog het begrip dysplasie worden toegelicht. De termen atypie en dysplasie worden meestal als synoniemen gebruikt. In strikte zin zijn er echter verschillen. Met atypie worden afwijkingen aangegeven op cellulair niveau, terwijl dysplasie betrekking heeft op stoornissen in de architectuur van het weefsel.

De indeling van de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx die door Delemarre werd voorgesteld, bestaat uit 3 klassen:

Klasse I: Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie.

Klasse II: Plaveiselcellige hyperplasie met atypie.

Klasse III: Carcinoma in situ.

Delemarre hanteert letterlijk de volgende morfologische criteria.

Klasse I. Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. Het epitheel is verbreed. Het toont een regelmatige bouw. Er is hyper- en parakeratose. Hyperplasie der basale cellen kan voorkomen. Mitosen zijn schaars, liggen in de onderste cellagen en zijn typisch (afb. 3).

Klasse II. Plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Naast een verbreding, hyper- en parakeratose, toont het epitheel enige atypie en polymorfie van cellen en kernen en dyskeratose. Hoornparels en ui-structuren komen voor. Er wordt een matig aantal mitosen gezien, waaronder enkele atypische mogen voorkomen. Naast gebieden met deze atypie worden in de regel gebieden gezien, waarvan het beeld overeenkomt met dat van klasse I (afb. 4).

Klasse III. Carcinoma in situ. Het epitheel toont de algemeen aangenomen kenmerken van een carcinoom met uitzondering van invasieve groei. Er is een sterke atypie en polymorfie. De kernen tonen hyperchromasie. Er worden vele mitosen gezien, ook in de hogere lagen van het epitheel (afb. 5).

De verschillen tussen deze indeling en die van Kleinsasser uit 1963 betreffen de terminologie. Kleinsasser gebruikt voor klasse I eveneens de aanduiding eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. Klasse II noemt hij echter plaveiselcellige hyperplasie met geïsoleerde, plaatselijke celatypieën. Delemarre maakt bezwaar tegen de toevoegingen

plaatselijk en geïsoleerd, aangezien klasse II ook herkend kan worden zonder deze beperkingen. Kleinsasser beschreef in 1963 klasse III als precancereus epitheel. Delemarre maakt hiertegen bezwaar aangezien het niet consequent is een afwijking te beschrijven als een carcinoma in situ en haar dan niet zo te benoemen, maar te omschrijven met een niet-morfologische term als precancereus. In 1965 ging Kleinsasser weer over op de term carcinoma in situ.

Voor een juiste interpretatie van het begrip carcinoma in situ is een nadere toelichting noodzakelijk. De term carcinoma in situ werd in 1932 voor het eerst gebruikt door Broders, als histopathologische diagnose voor epitheelveranderingen van de cervix uteri, de huid, de mondholte, het rectum en de larynx. Deze afwijkingen werden gekenmerkt door de aanwezigheid van maligne cellen over de gehele dikte van een intact epitheel. Hij vermeldde slechts één patient met een carcinoma in situ van de larynx. Pas 20 jaar later rapporteerde Altmann (1952) voor het eerst een serie patienten, en wel 29, met een carcinoma in situ of intra-epitheliaal carcinoom van de larynx. In aansluiting op de histopathologische beschrijving van het carcinoma in situ door Delemarre (1970), kunnen nog enkele aanvullende opmerkingen worden gemaakt. In het klassieke geval heeft het carcinoma in situ de volgende kenmerken. De normale laagsgewijze uitrijping vanaf de basale laag naar het oppervlak van het epitheel is verloren gegaan. De oorspronkelijke lagen zijn niet of nauwelijks meer te herkennen. In het oorspronkelijke stratum basale komt een proliferatie voor van kleine cellen met basofiel cytoplasma en een relatief grote kern. Deze cellen liggen dicht opeen. Zij zijn soms polymorf, soms uniform. Dit celtype wordt tot in de hogere lagen van het epitheel aangetroffen. Om deze reden kan geen duidelijke basale laag worden onderscheiden. In het oorspronkelijke stratum spinosum zijn de cellen onregelmatig van vorm. Bovendien hebben zij sterk atypische kernen. Celbruggen ontbreken. Over de gehele breedte van het epitheel komt een groot aantal, vaak atypische mitosen voor. Dyskeratose kan eveneens over de gehele breedte van het epitheel worden gevonden. Meestal, maar niet altijd, ontbreken keratose en parakeratose. De basaalmembraan is per definitie altijd volledig intact.

Een variant op het hierboven geschetste beeld ontstaat wanneer over de gehele breedte van het epitheel de cellen met hun lengte-as loodrecht op de basaalmembraan georiënteerd blijven. Het lijkt alsof de cellen vanaf de basaalmembraan op elkaar gestapeld zijn. Fisher (1958) noemt deze variant het basale type.

Fisher beschrijft bovendien een zeer zeldzame vorm van het carcinoma in situ, waarbij cellen van het stratum spinosum type met maligne kenmerken dicht opeen liggen in epitheelkolven. Vanaf de bovenste lagen van het oorspronkelijke stratum spinosum tot aan het oppervlak toont het epitheel echter geen duidelijke afwijkingen. Naar analogie van de door Bowen in 1912 beschreven huidafwijking noemt Fisher dit het Bowen-achtige type.

Kleinsasser kwam in 1963 tot een onderverdeling van het carcinoma in situ in een onrijpe of anaplastische vorm, een middelrijpe en een rijpe vorm, zonder dat dit consequenties bleek te hebben voor de prognose. Tegen deze indeling moet alleen reeds wegens de terminologie bezwaar worden gemaakt. Kleinsasser bezondigde zich aan het gebruik van niet-morfologische termen.

Discussie over de juistheid van de diagnose carcinoma in situ is mogelijk wanneer niet de gehele breedte van het epitheel bestaat uit atypische cellen, maar in de bovenste lagen toch enige afgeplatte, uitgerijpte cellen voorkomen. Wanneer dit verschijnsel slechts in geringe mate optreedt, wordt volgens Bauer (1972) de diagnose carcinoma in situ algemeen aanvaard. Welk gedeelte van het epitheel minimaal vervangen moet zijn door abnormale cellen om nog te voldoen aan de criteria van het carcinoma in situ is echter sterk subjectief bepaald. Ook in ons materiaal bevinden zich onder de diagnose carcinoma in situ enkele laesies met uitrijping in de meest oppervlakkige lagen.

Bij de bespreking van het begrip hyperplasie werd reeds gememoreerd dat de toegenomen groeitendens van het epitheel zich op verschillende wijzen kan uiten. Het epitheel kan met kolven binnendringen in het onderliggende stroma of gelijkmatig verdikt zijn. Bovendien kan het een exofytische of papillaire groei vertonen. Tussen deze vormen bestaan geleidelijke overgangen. Afwijkingen met een exofytische groei zijn zowel histopathologisch als klinisch bekend als papilloom. Onder een papilloom wordt histopathologisch per definitie verstaan een goedaardige epitheliale tumor, waarin de neoplastische cellen vingerachtige uitstulpingen van het stroma bekleden. In ruimere zin moet elke goedaardige epitheliale tumor met een buitenwaartse groei worden beschouwd als een papilloom (Anderson 1977). Hoewel larynxpapillomen op klinische gronden kunnen worden onderverdeeld in papillomen van het volwassen type en papillomen van het juveniele type (Kleinsasser 1973), laten de histopathologische afwijkingen van papillomen zich met dezelfde criteria, te weten hyperplasie, verhoorning, atypie en dysplasie, beoordelen als andere afwijkingen van het larynxepitheel, waarvan slechts de groeiwijze verschilt (afb. 7). Kleinsasser gaf ook wat dit betreft het voorbeeld. In 1973 paste hij zijn toen 10 jaar oude indeling van de plaveiselcellige hyperplasie toe bij de bewerking van 121 larynxpapillomen. Zeer recent rapporteerde Neumann (1980) een serie van 130 larynxpapillomen, die hij indeelde op basis van de mate van dysplasie. In navolging van Delemarre (1970) zijn ook in de onderhavige studie patiënten opgenomen met larynxpapillomen.

Ongeacht de klasse van de plaveiselcellige hyperplasie waarin een laesie wordt ingedeeld, bevindt zich in de submucosa een ontstekingsinfiltraat. Dit bestaat voor het grootste deel uit lymfocyten. Granulocyten en plasmacellen komen in minder groten getale voor. Binnen elk van de drie klassen varieert de intensiteit van het ontstekingsinfiltraat per laesie aanzienlijk. In de literatuur wordt vrijwel geen aandacht besteed aan het ontstekingsinfiltraat in de onderlaag. Slechts Münzel (1976) wijdde hieraan een aparte studie. Zijn onderzoek omvatte 150 microscopische preparaten van 111 patiënten met een volgens de indeling van Kleinsasser als klasse I gediagnostiseerde afwijking. Hij maakte echter binnen deze klasse nog een onderverdeling in drie categorieën met per categorie telkens toenemende hyperplasie. Het ontstekingsinfiltraat in de submucosa kwalificeerde hij op basis van het aantal ontstekingscellen als matig, duidelijk of massief. Zijn conclusie is dat bij toeneming van de hyperplasie het ontstekingsinfiltraat belangrijk wordt. Onze ervaring is daarentegen dat binnen de drie klassen de hoeveelheid ontstekingscellen per laesie te sterk uiteen loopt om in het algemeen te mogen stellen dat een positieve correlatie bestaat tussen de mate van hyperplasie en de omvang van het infiltraat.

Differentiaal diagnostiek van de plaveiselcellige hyperplasie

Bij de histopathologische diagnostiek van afwijkingen die binnen het spectrum van de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx vallen speelt de subjectieve interpretatie van verschillende criteria door de patholoog-anatoom een niet te verwaarlozen rol. Dit is niet verwonderlijk: tussen de klassen onderling bestaan geen scherpe grenzen. Hoe nauwkeurig men de criteria ook definieert, wanneer eenzelfde laesie door een aantal patholoog-anatomen wordt bestudeerd, dan is het zeer waarschijnlijk dat geen volledige overeenstemming wordt bereikt over de diagnose. Bovendien is het mogelijk dat een patholoog-anatoom dezelfde laesie op verschillende tijdstippen niet op dezelfde wijze zal classificeren. De ervaring van de betreffende patholoog-anatoom speelt een grote rol.

De problemen rond de reproduceerbaarheid van de histopathologische diagnoses treden bij de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx in de praktijk vooral op bij de afwijkingen uit het grensgebied tussen klasse II en klasse III. De klinicus Gabriel (1976) liet 21 proefexcisies van larynxlaesies uit dit grensgebied herbeoordelen door twee patholoog-anatomen. Op grond van de uitkomsten was hij van mening dat de eensgezindheid van deze patholoog-anatomen niet groot was. Hij meende hieraan de conclusie te mogen verbinden dat de diagnose carcinoma in situ onbevredigend is en adviseerde daarom deze term niet meer te gebruiken. Het is natuurlijk onjuist dat een klinicus door het ontbreken van eensgezindheid over een bepaalde diagnose onder patholoog-anatomen het bestaansrecht van een histopathologische entiteit tracht te ontkennen.

Ook de differentiaal diagnose tussen enerzijds de plaveiselcellige hyperplasie met atypie en het carcinoma in situ en anderzijds het plaveiselcelcarcinoom met beginnende invasieve groei kan de patholoog-anatoom voor moeilijkheden stellen (afb. 6). Wanneer in de onderlaag losliggende celnestjes worden aangetroffen, kan dit het gevolg zijn van tangentieel aansnijden van het weefsel of van beginnende invasieve groei. Het is dan noodzakelijk het weefsel dieper in te snijden, teneinde na te gaan of toch een samenhang kan worden aangetoond tussen de celnestjes en het epitheel dat het oppervlak van de laesie bekleedt. Beginnende invasieve groei kan zich op uiteenlopende wijzen manifesteren. Hierbij is onderzoek van de epitheelpapillen van belang. Delemarre (1970) beschrijft dit als volgt. Van de epitheelpapillen kunnen zich celtroepjes afsplitsen. Knopvormige uitlopers zijn hiervan de eerste aanduiding. Ook kunnen echter afzonderlijke cellen het verband verliezen met de epitheelpapillen. Tenslotte komen laesies voor waarin het onderlinge verband tussen de epitheelcellen in een papil vervaagt en de cellen vervolgens uitzwermen in de onderlaag. Hieruit blijkt dat bij de plaveiselcellige hyperplasie en het carcinoma in situ beelden kunnen optreden die doen denken aan een plaveiselcelcarcinoom met beginnende invasieve groei. Het spreekt vanzelf dat de basaalmembraan niet meer intact is wanneer sprake is van invasieve groei. Merkwaardig zijn in dit verband de resultaten van elektronenmicroscopisch onderzoek van 7 als "pachydermie" gediagnostiseerde laesies (Sugar 1966 en 1970). Hoewel lichtmicroscopische aanwijzingen hiervoor ontbraken bleek de basaalmembraan in alle gevallen reeds doorbroken te zijn en werden bovendien uitlopers

van het cytoplasma van de epitheelcellen gevonden in de onderlaag. Incze (1977) kwam niet tot dergelijke bevindingen bij electronenmicroscopisch onderzoek van papillomen.

Een plaveiselcellige hyperplasie beperkt zich niet altijd tot het epitheel dat het oppervlak van de laesie bekleedt. Soms breidt de afwijking zich uit langs de afvoergangen van de submuceuze klieren. Wanneer de afwijking een carcinoma in situ betreft, ontstaat een beeld dat sterk verdacht is voor beginnende invasieve groei. De patholoog-anatoom mag zich hierdoor volgens Bridger (1971) niet in verwarring laten brengen.

Het onderscheid tussen een variant van het plaveiselcelcarcinoom die bekend staat als verruceus carcinoom en de eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie is niet eenvoudig. De term verruceus carcinoom werd voor het eerst gebruikt door Ackerman in 1948 voor een mondholtetumor met bijzondere eigenschappen. In 1966 werd door Kraus voor het eerst melding gemaakt van een dergelijke tumor in de larynx. Het verruceus carcinoom imponeert klinisch als een maligne tumor met een wratachtig oppervlak. Microscopisch bestaat de tumor uit goed gedifferentieerd verhoornend plaveiselepitheel zonder de histologische kenmerken van een maligne tumor. Het epitheel breidt zich in scherp begrensde brede, dicht opeengelegene kolven uit in het onderliggende stroma. In het stroma bevindt zich doorgaans een sterk ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten en plasmacellen. Een proefexcisie uit een dergelijke laesie toont hyperplastisch epitheel met zeer sterke verhoorning. Duidelijke atypie ontbreekt echter. Verwarring met een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie ligt voor de hand (Ferlito 1976, Fisher 1976, Glanz 1978, Bryce 1979). Tot op heden wordt het verruceus carcinoom van de larynx bijna uitsluitend beschreven door Amerikanen (Biller 1971, Van Nostrand 1972, Demian 1973, Burns 1976). Eén van de weinige publikaties over dit onderwerp uit Europa is afkomstig van Glanz (1978). Zij gebruikt de term verruceuze acanthose, aangezien de tumor zich weliswaar klinisch maligne gedraagt, maar desondanks niet voldoet aan de histologische criteria van een maligniteit. Genoemde auteurs benadrukken dat overleg tussen klinicus en patholoog-anatoom essentieel is om de diagnose verruceus carcinoom te kunnen stellen. Bij de bewerking van het eigen materiaal werden wij niet geconfronteerd met laesies verdacht voor een verruceus carcinoom.

De diagnose die de patholoog-anatoom stelt op een proefexcisie berust uiteraard uitsluitend op hetgeen hij ziet in de coupes van het hem aangeboden materiaal. Dit betekent dat de juiste diagnose niet wordt gesteld indien een proefexcisie niet representatief is voor de betreffende laesie. In relatie tot de larynx kan de diagnose plaveiselcelcarcinoom worden gemist door een te oppervlakkige proefexcisie of een proefexcisie op de verkeerde plaats. Een oppervlakkige proefexcisie, waarbij alleen epitheel wordt verkregen en geen onderlaag, laat geen beoordeling toe van eventuele invasieve groei, vooral niet wanneer sprake is van een carcinoom dat zich diep onder het epitheel uitbreidt. Ook wanneer een proefexcisie niet op de juiste plaats wordt genomen mist men de juiste diagnose. In de omgeving van een invasief plaveiselcelcarcinoom kunnen veranderingen van het epitheel voorkomen, die niet zijn te onderscheiden van de drie vormen van de plaveiselcellige hyperplasie (afb. 8). Kleinsasser wees hierop in

1963. Reeds in de eerste publikaties over het carcinoma in situ van de larynx (Altmann 1952 en Stout 1953) komt naar voren dat deze laesie dikwijls wordt aangetroffen in de nabijheid van een invasief plaveiselcelcarcinoom. Bauer (1972 en 1974) deed hieromtrent onderzoek aan de hand van de preparaten van 354 totale en hemilaryngectomieën. In 172 gevallen vond hij niet alleen een invasief plaveiselcelcarcinoom, maar ook gebieden met carcinoma in situ. Er was bovendien een duidelijk verschil in voorkomen en uitbreiding van het carcinoma in situ bij plaveiselcelcarcinomen zonder respectievelijk met verhoorning: gebieden met een carcinoma in situ werden gevonden bij 76% van de niet-verhoornende plaveiselcelcarcinomen en slechts bij 26% van de verhoornende plaveiselcelcarcinomen. Bovendien was de uitbreiding van het carcinoma in situ bij niet-verhoornende plaveiselcelcarcinomen veel groter dan bij de verhoornende. Bauer meent eveneens dat een geïsoleerd carcinoma in situ van de larynx relatief veel zeldzamer is dan een carcinoma in situ in de omgeving van een plaveiselcelcarcinoom van de larynx. Bovendien vond hij het geïsoleerde carcinoma in situ uitsluitend op de ware stembanden. Hij concludeert dan ook dat het vinden van een carcinoma in situ bij histopathologisch onderzoek van een biopsie bijna altijd aangeeft dat weefsel werd verwijderd uit de omgeving van een plaveiselcelcarcinoom en dat met andere woorden de juiste diagnose werd gemist. Dit geldt vooral wanneer het weefsel afkomstig is van een andere lokalisatie dan de ware stemband. Kleinsasser (1959) brengt een en ander duidelijk onder woorden door te stellen dat men bij een proefexcisie waarop de diagnose carcinoma in situ is gesteld nooit weet of dit een voorloper, een meeloper of een uitloper van een plaveiselcelcarcinoom is.

Het spreekt vanzelf dat in alle gevallen waar twijfel kan bestaan over de representativiteit van de proefexcisie, overleg dient plaats te vinden tussen de klinicus en de patholoog-anatoom. Een goede communicatie tussen de keel-, neus- en oorarts en de patholoog-anatoom brengt volgens Barney (1970) aan het licht dat een proefexcisie mogelijk niet representatief is en voorkomt dat onjuiste beslissingen worden genomen met betrekking tot de behandeling.

Betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie

In het navolgende overzicht worden de voornaamste feiten vermeld die de basis vormen van de huidige opvattingen over de betekenis van epitheelhyperplasieën van de larynx. Het is onmogelijk in dit verband voorbij te gaan aan de verwarrende terminologie en de classificaties die in de loop der jaren zijn gebruikt. De afwijkingen die thans tot de epitheelhyperplasieën van de larynx worden gerekend zijn vooral beschreven onder de termen pachydermie, keratose, leukoplakie en papilloom. Voor een goed begrip wordt thans eerst van de termen pachydermie, keratose en leukoplakie de betekenis in strikte zin weergegeven. Pachydermie betekent letterlijk dikke huid. Virchow gebruikte deze term als klinische en histopathologische beschrijving van larynxafwijkingen die werden gekenmerkt door hyperplasie van het epitheel met verhoorning aan het oppervlak. Deze afwijkingen tonen histopathologisch gelijkenis

met huidprocessen. De term pachydermie wordt steeds minder gebruikt, in ons land nog slechts bijna uitsluitend in relatie tot een hyperplasie van het interarytenoid gebied, die ook wel wordt aangeduid als interarytenoid-pachydermie (Baarsma 1976). Leukoplakie betekent letterlijk witte plek. Dit is derhalve een klinische beschrijving en geen histopathologische diagnose. Keratose is een histopathologisch begrip waaronder verhoorning wordt verstaan. Zowel de term leukoplakie als de term keratose zijn sterk ingeburgerd in de terminologie van de epitheelhyperplasieën van de larynx. Zij worden echter niet altijd in hun ware betekenis gebruikt. Veelal wordt aan deze termen de betekenis van een histopathologische diagnose toegekend. Clerf (1946) kwam tot de uitspraak dat de termen leukoplakie en keratose door sommige auteurs als synoniemen worden beschouwd en door andere als afzonderlijke entiteiten. Wanneer één van deze termen in de volgende passages gebruikt wordt in de zin van een histopathologische diagnose, dan wordt deze tussen aanhalingstekens geplaatst. De betreffende afwijkingen worden dikwijls aangeduid als premaligne of precancereus. Hieronder wordt verstaan dat de kans op het ontstaan van een kwaadaardige tumor in een bepaalde afwijking groter is dan in het schijnbaar normale equivalent. Dit houdt derhalve in dat zeker niet elke premaligne afwijking zal overgaan in een maligne tumor. De term premaligne is een statistisch begrip.

Voor 1920 werd slechts sporadisch melding gemaakt van het ontstaan van een carcinoom in een oorspronkelijk goedaardige larynxlaesie (Fränkel 1903). De eerste die zich intensief verdiepte in de mogelijke overgang van een epitheelhyperplasie in een carcinoom was Chevalier Jackson (1923). Hij meende dat bijna elk plaveiselcelcarcinoom van de larynx werd voorafgegaan door een herkenbare afwijking die hij "precarcinoom" noemde. De Groningse hoogleraar in de keel-, neus- en oorheelkunde Benjamins (1928) deelde zijn mening. Nadat Chevalier Jackson in 1931 tijdens een symposium van de laryngologische sectie van The Royal Society of Medicine zijn opvattingen over precancereuze toestanden van de larynx naar voren had gebracht, kwamen de epitheelhyperplasieën meer in de belangstelling te staan. In 1932 beschreef Von Speiser twee patienten, bij wie zich een carcinoom had ontwikkeld in een "leukoplakie" van de larynx. In de literatuur vond hij in totaal 8 gevallen van maligne ontaarding van een oorspronkelijk goedaardige laesie. New (1938) publiceerde een serie van 10 patienten met een "leukoplakie", bij 2 patienten ontwikkelde zich later een larynxcarcinoom. Eerst na 1950 werd getracht na te gaan welk percentage van de epitheelhyperplasieën uiteindelijk overgaat in een carcinoom. Putney (1953) beschreef 62 patienten met een "keratose" van de larynx: bij 21 patienten ontwikkelde zich, langer dan 6 maanden na de eerste proefexcisie, een carcinoom.

McGavran (1960) bestudeerde 84 patienten met een "keratose". Hij hanteerde een onderverdeling in 4 histopathologische categorieën: hyperkeratose zonder atypie, hyperkeratose met atypie, parakeratose zonder atypie en parakeratose met atypie. Bij 3 patienten ontwikkelde zich een carcinoom en wel bij één van de 35 patienten met een hyperkeratose zonder atypie en bij 2 van de 13 patienten met een hyperkeratose met atypie. Gabriel (1962) volgde het ziektebeloop van 30 patienten met een "keratose". Dertien patienten hadden geen atypie. Van de 17 patienten met atypie ontstond later bij één patient een carcinoom. In het onderzoek van Norris (1963) ontwikkelde

zich bij één van de 30 patienten met een "keratose" zonder atypie een carcinoom en bij 11 van de 86 patienten met een "keratose" met atypie. Overigens bestond bij slechts 5 van deze patienten duidelijke invasieve groei. De overige 6 hadden een carcinoma in situ, maar werden door Norris gerekend tot de patienten met een plaveiselcelcarcinoom. De "keratose" zonder atypie uit de indeling van Norris is te vergelijken met de huidige eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie, terwijl de "keratose" met atypie als analogon kan worden beschouwd van de plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Norris hanteert de term "leukoplakie" als synoniem voor "keratose" met atypie. Ook Struben (1961) kende in zijn proefschrift over het larynxcarcinoom een dergelijke betekenis toe aan de term "leukoplakie".

Kleinsasser vond in 1963 maligne ontaarding bij 5 van de 61 onvoldoende behandelde patienten met een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie (klasse I), bij één van de 5 onvoldoende behandelde patienten met een plaveiselcellige hyperplasie met geïsoleerde, plaatselijke celatypieën (klasse II) en bij 18 van de 20 onvoldoende behandelde patienten met precancereus epitheel (klasse III). Op grond van deze bevindingen kwam Kleinsasser tot een onderverdeling in facultatief precancereuze afwijkingen voor klasse I en klasse II en obligaate precancereuze afwijkingen voor klasse III, ten einde duidelijk het verschil in prognose aan te geven.

Delemarre, die in 1970 dezelfde morfologische criteria hanteerde als Kleinsasser vond maligne degeneratie bij 3 van de 20 onbehandelde patienten met een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie (klasse I), bij 6 van de 26 onbehandelde patienten met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie (klasse II) en bij 4 van de 8 onbehandelde patienten met een carcinoma in situ (klasse III). In navolging van Kleinsasser nam Delemarre ook geen patienten in zijn onderzoek op bij wie binnen één jaar na de eerste biopsie een plaveiselcelcarcinoom was vastgesteld. In deze gevallen was de eerste proefexcisie zeer waarschijnlijk niet representatief geweest.

Kambic (1971) kwam tot een onderverdeling in 4 groepen: eenvoudige hyperplasie, abnormale hyperplasie, atypische hyperplasie en carcinoma in situ. Ook op het symposium over precancereuze laesies van de larynx, dat in 1975 werd gehouden in Triëst, bracht hij deze indeling naar voren. Hij beschouwt alleen de atypische hyperplasie als een precancereuze laesie. De eerste twee groepen gaan volgens hem nooit over in een plaveiselcelcarcinoom. Afwijkingen uit de vierde groep rekent hij tot het plaveiselcelcarcinoom. In 1978 rapporteerde hij resultaten betreffende de derde groep. Bij 133 patienten met een atypische hyperplasie ontwikkelde zich later in 16 gevallen een plaveiselcelcarcinoom.

Quante (1976) kwam bij een onderzoek van 319 patienten met een niet nader onderverdeelde "leukoplakie" tot de bevinding dat, langer dan één jaar na de eerste proefexcisie, bij 3% een plaveiselcelcarcinoom ontstond.

Henry (1979) vond maligne degeneratie bij één van de 29 patienten uit zijn onderzoek met een "keratose" zonder atypie en bij 4 van de 14 patienten met een "keratose" met atypie, waarvan 2 patienten na respectievelijk 8 en 11 maanden. Geen van de patienten uit dit onderzoek was in eerste instantie behandeld.

Crismann (1979) bestudeerde het beloop van 92 patienten met een onbehandelde "keratose". Hij verdeelde de patienten onder in drie groepen: lichte "keratose" (50

patienten), matige "keratose" (26 patienten) en ernstige "keratose" (16 patienten). Alleen in de laatste groep ontwikkelde zich bij 3 patienten een carcinoom, en wel na respectievelijk 10, 14 en 22 maanden.

Uit bovenstaande studies blijkt dat het zinvol is de histopathologisch goedaardige afwijkingen van het larynxepitheel onder te verdelen op grond van de mate van atypie. Het is echter niet mogelijk de studies onderling zonder meer te vergelijken wegens de verschillen in histopathologische criteria en in lengte van de follow-up. Bovendien is de terminologie niet uniform.

De laatste jaren worden steeds frequenter indelingen gebruikt die overeenkomen met die van Kleinsasser. Ook op de Centennial Conference on Laryngeal Cancer (Alberti 1976) die in 1974 werd gehouden in Toronto, adviseerden zeven patholoog-anatomen een dergelijke indeling te hanteren. Echter over de terminologie werd men het niet eens. Vooral de vervanging van de term "keratose" door de term hyperplasie stuitte op weerstand. Het gebruik van de term "leukoplakie" als histopathologische diagnose wordt tegenwoordig algemeen veroordeeld. Vooral in de Duitse literatuur werd deze term nog lange tijd gehandhaafd als histopathologische diagnose.

Om de huidige stand van zaken samen te vatten volgt hier nogmaals de indeling van Delemarre (1970). Bij elke klasse worden de benamingen vermeld die als synoniem mogen worden beschouwd.

Klasse I. Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. Synoniem: "keratose". De term "keratose" wordt in de Angelsaksische literatuur nog altijd gebruikt als histopathologische diagnose. Dit ongeacht het feit of de afwijking al dan niet verhoornend is! Ook in de W.H.O.-Atlas "Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumours" die in 1978 verscheen, wordt nog de keuze gelaten tussen de termen hyperplasie en keratose.

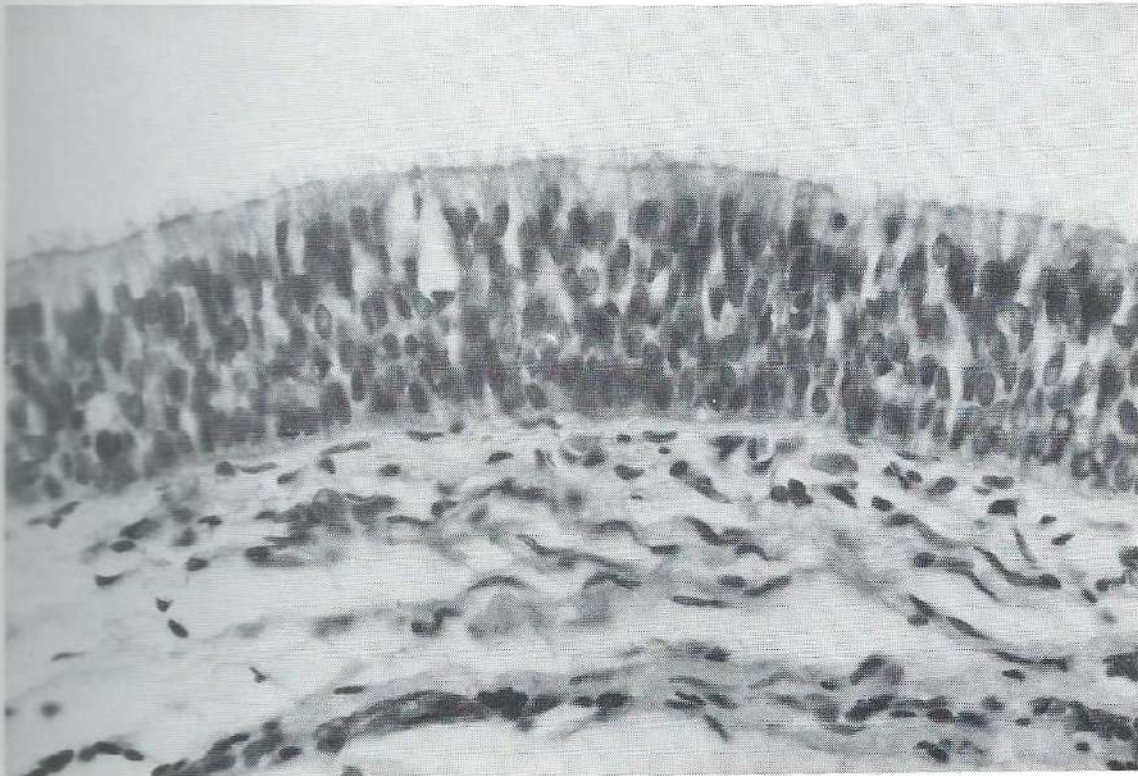
Klasse II. Plaveiselcellige hyperplasie met atypie: Synoniem: "keratose met atypie" of "dysplasie". In tegenstelling tot de plaveiselcellige hyperplasie met atypie of de "keratose" met atypie wordt de dysplasie vaak onderverdeeld in lichte, matige of ernstige dysplasie. In de W.H.O.-Atlas wordt geadviseerd uitsluitend de term dysplasie te gebruiken. De reden hiervan is dat deze term ingang heeft gevonden met betrekking tot afwijkingen van het plaveiselepitheel van de cervix uteri en de mondholte. Het is verwarrend dat Neumann (1977) en Franz (1978) de termen epitheeldysplasie en epitheelatypie niet als synoniemen beschouwen, maar hieraan verschillende betekenis toekennen. In hun terminologie is epitheelatypie synoniem met carcinoma in situ.

Klasse III. Carcinoma in situ. Synoniem: intra-epitheliaal carcinoom. De term carcinoma in situ wordt algemeen aanvaard.

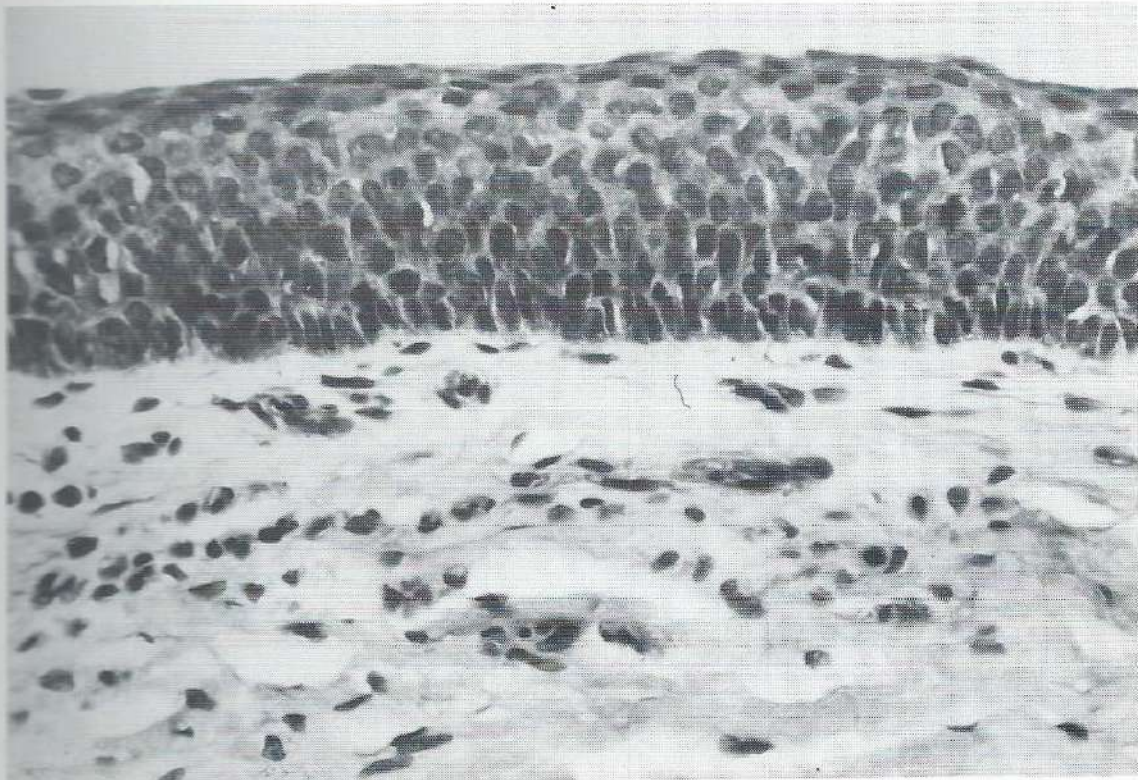
Inmiddels is de discussie op gang gekomen of het zinvol is binnen het spectrum van epitheelafwijkingen van de larynx tussen het carcinoma in situ en het diep infiltrerende plaveiselcelcarcinoom een afzonderlijke groep te creëren voor het carcinoom met slechts geringe infiltratie-diepte of wel het micro-invasief carcinoom (Stutsman 1971, McGavran 1974). In het kader van de histopathologie van de cervix uteri wordt deze groep algemeen erkend, ofschoon nog geen eensgezindheid bestaat over de diepte welke geoorloofd is om nog van micro-invasie te spreken (Delemarre 1977). In een discussie tijdens de Centennial Conference on Laryngeal Cancer verklaarde de patho-

loog-anatoom Hyams dat geen behoefte bestaat aan de diagnose micro-invasief carcinoom van de larynx, aangezien dit voor de behandeling geen consequenties heeft (Alberti 1976). Batsakis (1979) meent, zonder dit met bewijzen te staven, dat het micro-invasief carcinoom dezelfde prognose heeft als het carcinoma in situ. Het is duidelijk dat hierover geen uitspraken mogelijk zijn, voordat het biologisch gedrag van het micro-invasief carcinoom van de larynx nader is onderzocht.

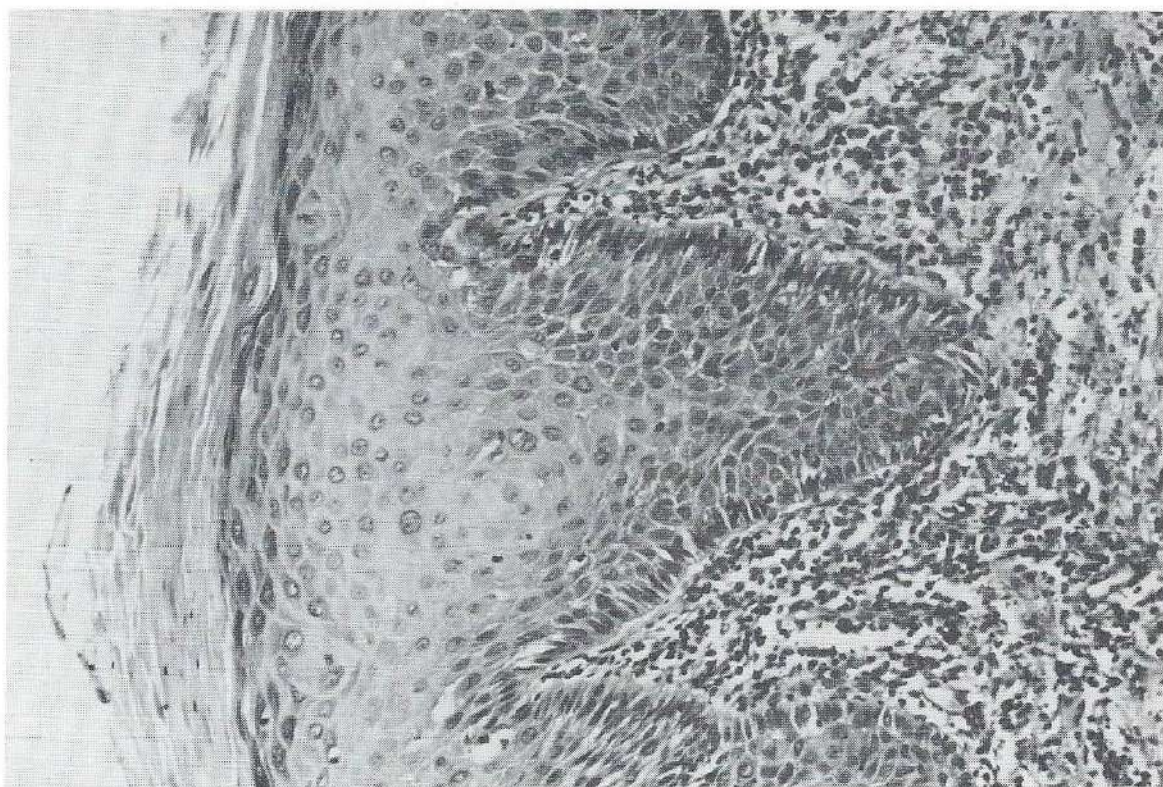
De komende jaren zullen de inspanningen vooral gericht moeten worden op het invoeren van een internationale indeling en terminologie. Omdat de indeling van Delemarre, die gebaseerd is op het werk van Kleinsasser (1959 en 1963), hiervoor een goed uitgangspunt lijkt te zijn, wordt deze ook in de onderhavige studie toegepast.



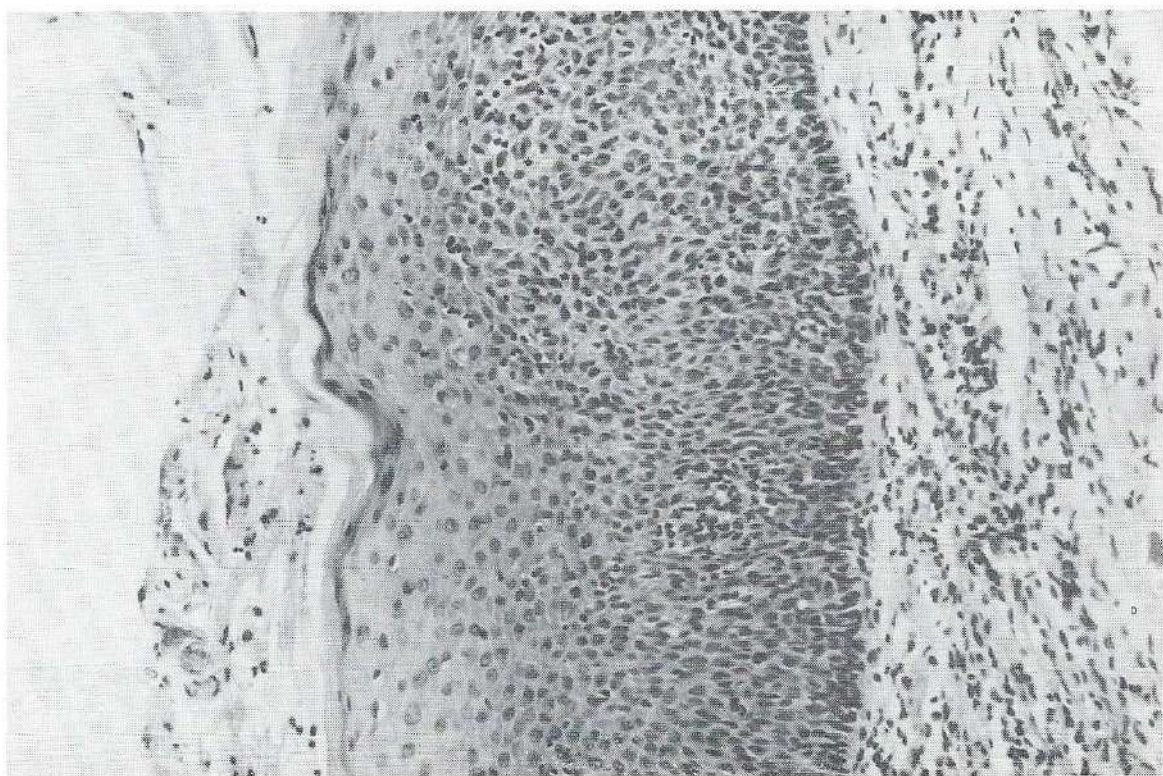
Afb. 1. Normaal meerrijig trilhaardragend cylinderepitheel. H.E.-kleuring.



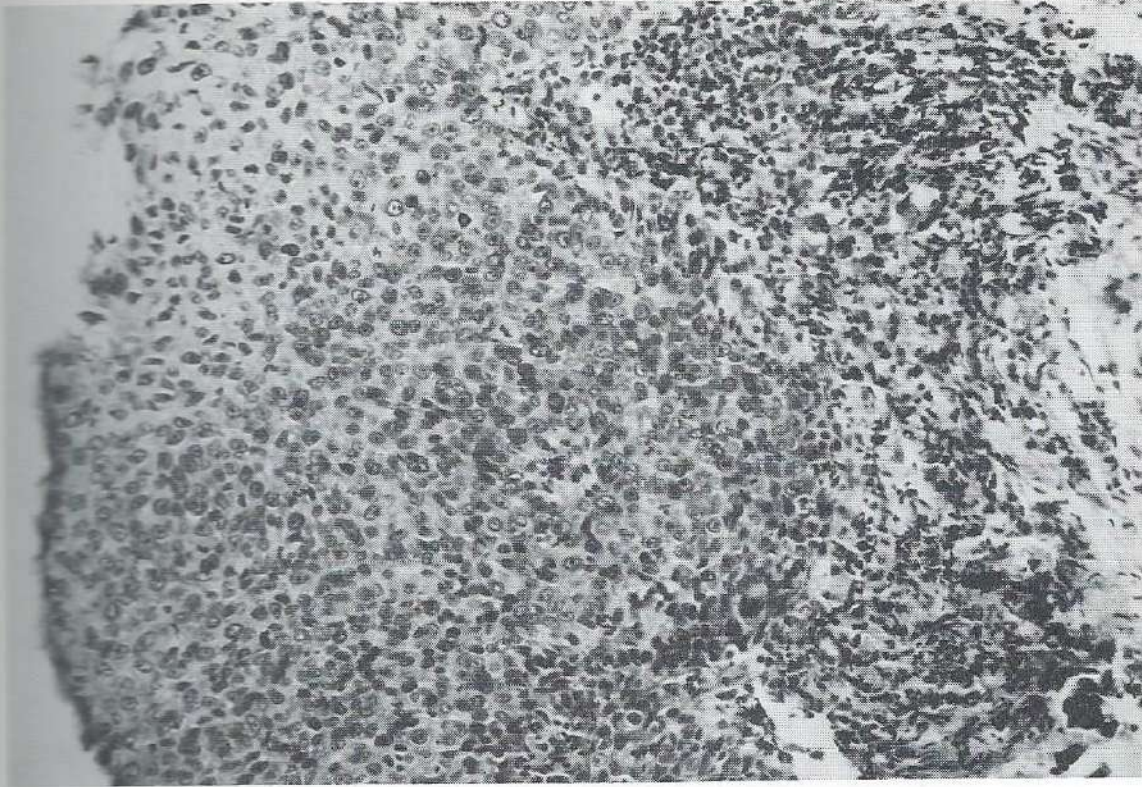
Afb. 2. Normaal niet-verhoornend plaveiselepitheel. H.E.-kleuring.



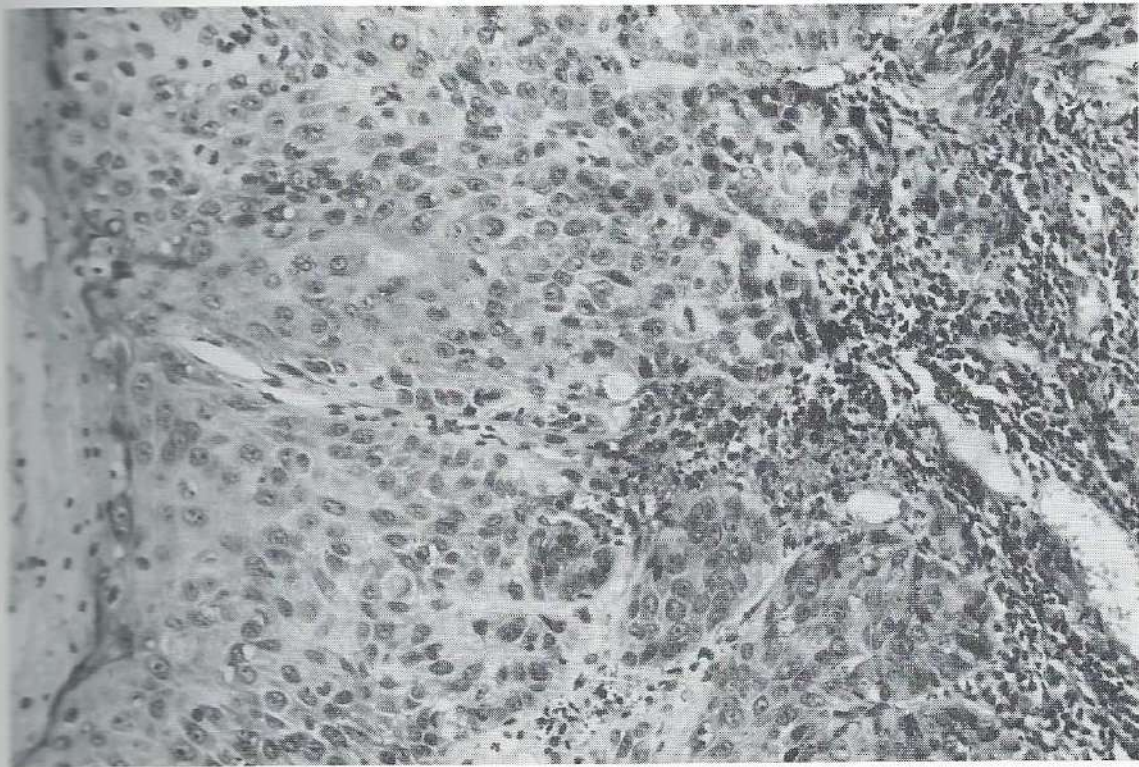
Afb. 3. Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. Verbreed epitheel met regelmatige bouw. Het epitheel groeit met kolven in het onderliggende stroma. Aan het oppervlak hyperkeratose. Sporadisch mitosen uitsluitend in de basale cellagen. Patient 21, eerste biopsie. H.E.-kleuring.



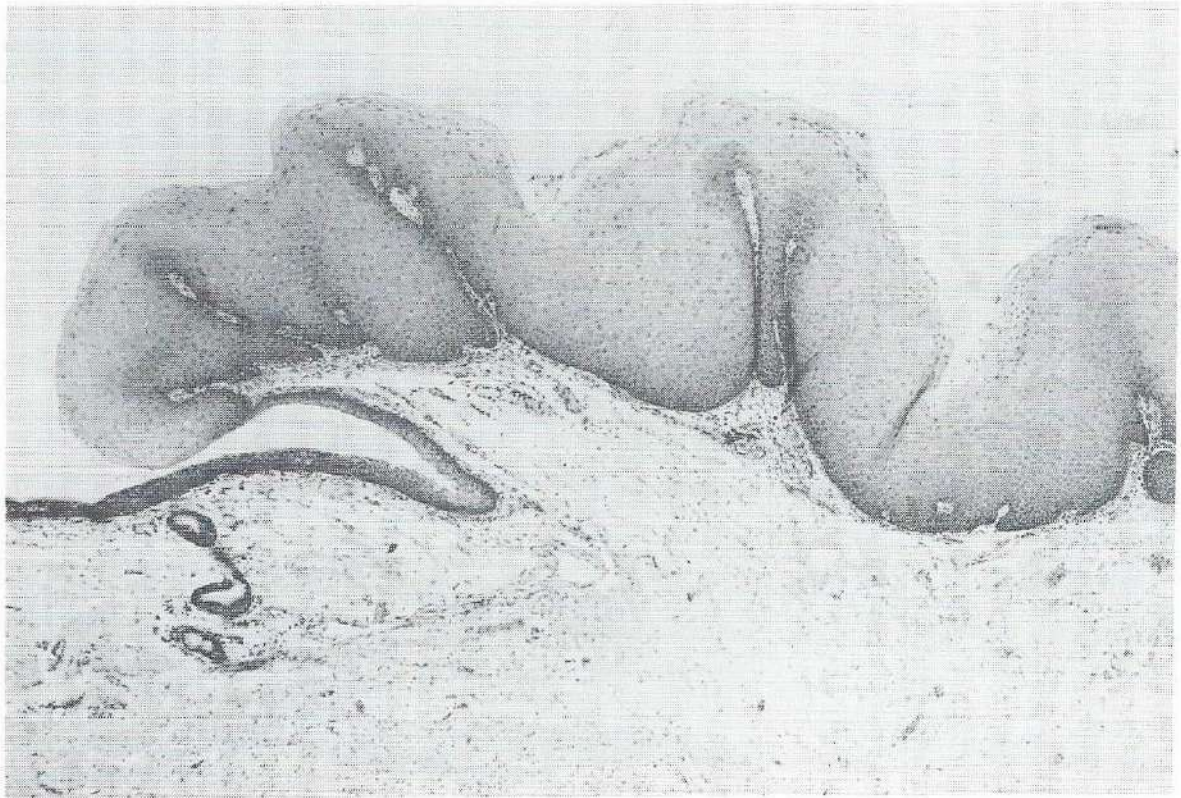
Afb. 4. Plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Naast verbreding van het epitheel en parakeratose, atypie en polymorfie van kernen. Mitosen tot halverwege het epitheel. Patient 31, derde biopsie. H.E.-kleuring.



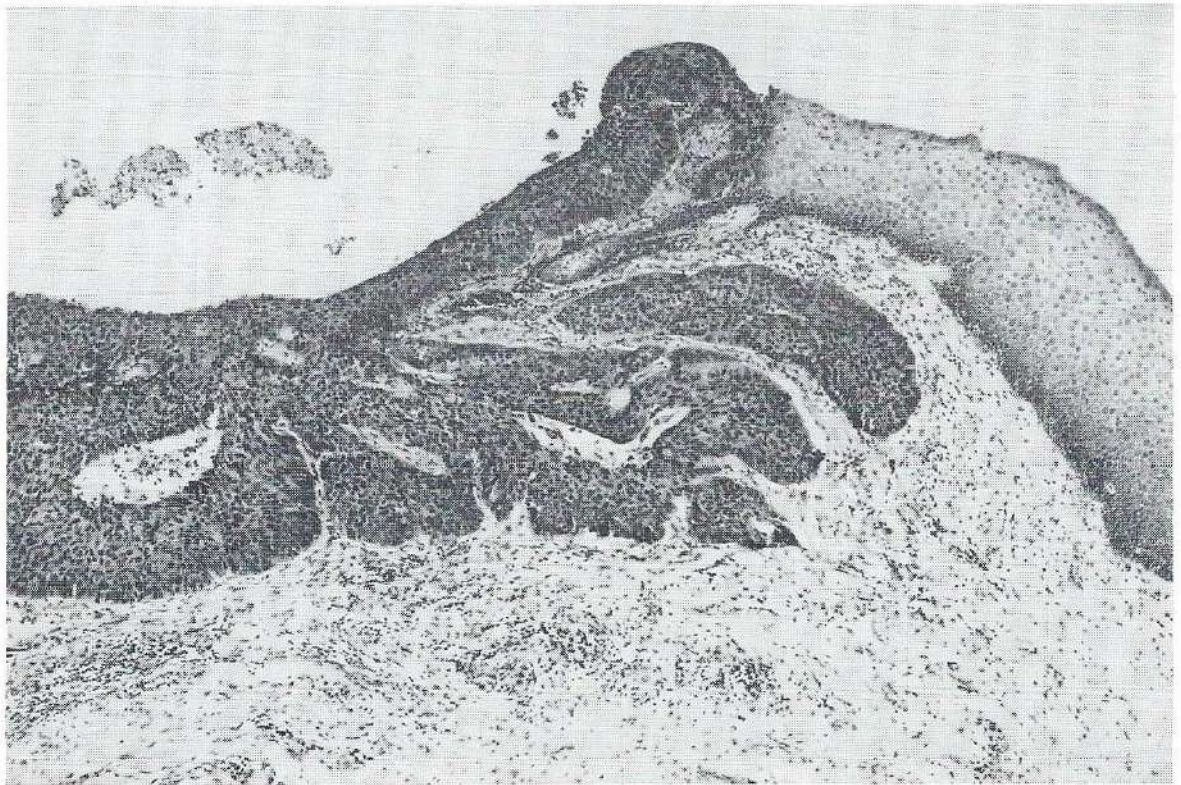
Afb. 5. Carcinoma in situ. Sterke atypie en polymorfie van de kernen. Hyperchromatische kernen. Mitosen tot in de hogere lagen van het epitheel. De basaalmembraan is overal intact. Patient 68. H.E.-kleuring.



Afb. 6. Micro-invasief plaveiselcelcarcinoom. Knopvormige uitlopers van het epitheel als aanduiding van beginnende invasieve groei; losliggende celnestjes in de onderlaag. A.Z.V.U. 31 51 14. H.E.-kleuring.



Afb. 7. Papilloom, histopathologisch klasse I.
A.Z.V.U. 6 02 19. H.E.-kleuring.



Afb. 8. Plaveiselcelcarcinoom. Ongewoon scherpe overgang tussen verschillende epitheeltypen; doorgaans verloopt de overgang van een plaveiselcelcarcinoom naar normaal epitheel veel geleidelijker en worden alle drie klassen van plaveiselcellige hyperplasie aangetroffen.
Patient 37, laryngectomie-preparaat. H.E.-kleuring.

II. KLINIEK

Inleiding

Het eigen onderzoek betreft patienten van het Antoni van Leeuwenhoekhuis (A.v.L.) te Amsterdam en het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit (A.Z.V.U.) te Amsterdam. De ziektegeschiedenissen van alle patienten die gedurende de periode 1963 - 1973 in het archief van de afdeling Medische Registratie van het Antoni van Leeuwenhoekhuis (Hoofd: Dr. O.A. van Dobbenburgh) zijn opgenomen onder de diagnose precarcinoom van de larynx en de diagnose carcinoma in situ van de larynx werden verzameld. Deze periode sluit aan op het onderzoek van Delemarre (1970); dit betrof uitsluitend de histopathologische aspecten van dezelfde laesies bij patienten uit de periode 1931 - 1963. In het A.Z.V.U. werden de patienten die gedurende de periode vanaf de opening van dit ziekenhuis in 1965 tot en met 1973 in het archief zijn opgenomen onder de diagnose goedaardige larynxafwijking nader geselecteerd op grond van de pathologisch-anatomische rapporten: van patienten met afwijkingen als hyperplastisch epitheel, atypisch epitheel, epitheel zonder tekenen van maligniteit, papilloom en "leukoplakie" werden de ziektegeschiedenissen verzameld, evenals van de patienten die onder de diagnose carcinoma in situ staan geregistreerd. In het kader van de onderhavige studie wordt grote waarde toegekend aan de follow-up. Om deze reden zijn hierin geen patienten opgenomen bij wie pas na 1973 voor de eerste maal een plaveiselcellige hyperplasie werd vastgesteld.

Van beide klinieken werden vervolgens alle patienten uitgesloten van het onderzoek die, volgens de gegevens in de ziektegeschiedenissen, bestraling van het hoofd-halsgebied hadden ondergaan, voordat bij hen een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel werd gediagnostiseerd. Dit in tegenstelling tot het onderzoek van Delemarre (1970): tien van de negenennegentig door hem beschreven patienten met een plaveiselcellige hyperplasie hadden bestraling van het hoofd-halsgebied in de anamnese. De problematiek van patienten zonder respectievelijk met voorafgaande bestraling is van zodanig verschillende aard, dat een vergelijking tussen beide groepen in de onderhavige studie minder juist moet worden geacht. Na deze selectie bleven van het A.v.L. en het A.Z.V.U. 64 respectievelijk 37 patienten over. Drie patienten van het A.Z.V.U. (11 83 87, 13 17 24 en 13 68 20) werden niet in de serie opgenomen, aangezien bij hen binnen één jaar een plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld. Kleinsasser (1959 en 1963) en Delemarre (1970) veronderstelden dat dan de eerste biopsie niet representatief was geweest. De termijn van één jaar is uiteraard arbitrair. Uiteindelijk kwamen derhalve 98 patienten in aanmerking voor de onderhavige studie.

Van deze patienten werden alle microscopische preparaten van larynxbiopsieën verzameld. Een groot aantal coupes werd opgevraagd bij andere laboratoria. Op deze wijze kwamen de microscopische preparaten van alle biopsieën die zijn genomen bij deze patienten ter beschikking voor herbeoordeling (Dr. J.F.M. Delemarre, patholoog-anatoom van het Antoni van Leeuwenhoekhuis). Steeds betrof het coupes van

in formaline gefixeerd en met haematoxyline en eosine gekleurd weefsel. Alle biopsieën werden geclassificeerd volgens de indeling van Delemarre (1970).

Aangezien alle coupes volgens dezelfde criteria werden herbeoordeeld, wordt in dit onderzoek verder doorgaans geen onderscheid meer gemaakt tussen patienten van het A.v.L. en patienten van het A.Z.V.U. De 98 patienten werden gegroepeerd naar de classificatie van de eerste biopsie in klasse I, II, of III van Delemarre. Op pagina 48-51 staan zij schematisch weergegeven. Bij elke patient staan vermeld het rangnummer, de leeftijd ten tijde van de eerste biopsie en het geslacht. De horizontale lijn hierachter geeft de duur van het ziektebeloop aan vanaf het moment waarop de diagnose plaveiselcellige hyperplasie voor de eerste maal werd gesteld. Elk vertikaal streepje geeft aan dat een ingreep werd verricht aan de larynx, waarbij weefsel werd verkregen voor histopathologisch onderzoek. De diagnose staat telkens in code boven het streepje. Klasse I, II, III en het plaveiselcelcarcinoom worden respectievelijk aangeduid met 1, 2, 3 en Ca. De lengte van de lijn geeft de duur van de follow-up weer, berekend vanaf het moment van de eerste biopsie. De lijn loopt door tot de censusdatum van dit onderzoek op 31 december 1979 of tot het tijdstip van de dood van de patient. De betekenis van de letters wordt toegelicht in de legenda. Op pagina 53 staan de registratienummers (A.v.L. of A.Z.V.U.) die corresponderen met de rangnummers die in dit onderzoek aan de patienten zijn gegeven. Drie patienten (63, 87 en 98) werden niet ingedeeld op basis van de eerste biopsie. Bij hen was op zo korte termijn nadien een tweede biopsie verricht die in een hogere klasse werd ingedeeld, dat de eerste biopsie niet representatief werd geacht. De samenstelling van de groepen is weergegeven in tabel 1. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen A.v.L. en A.Z.V.U.

Tabel 1. Verdeling van de 98 patienten op grond van de eerste biopsie

	A.v.L.	A.Z.V.U.	Totaal
klasse I	10	17	27
klasse II	21	12	33
klasse III	33	5	38
	64	34	98

Uit deze getallen blijkt dat tussen beide ziekenhuizen verschil bestaat in de samenstelling van het materiaal; vooral voor het carcinoma in situ is dit aanzienlijk.

Leeftijd en geslacht

De verdeling naar leeftijd en geslacht van alle 98 patienten is weergegeven in figuur 1. Van elke patient wordt de leeftijd aangehouden, die deze had toen voor de eerste maal een plaveiselcellige hyperplasie werd gediagnostiseerd. De leeftijden lopen uiteen van 23 tot 85 jaar. Er is een top in het zevende decennium. De gemiddelde leeftijd bedraagt ruim 58 jaar. Eénentachtig patienten zijn van het mannelijk geslacht, zeventien van het vrouwelijk.

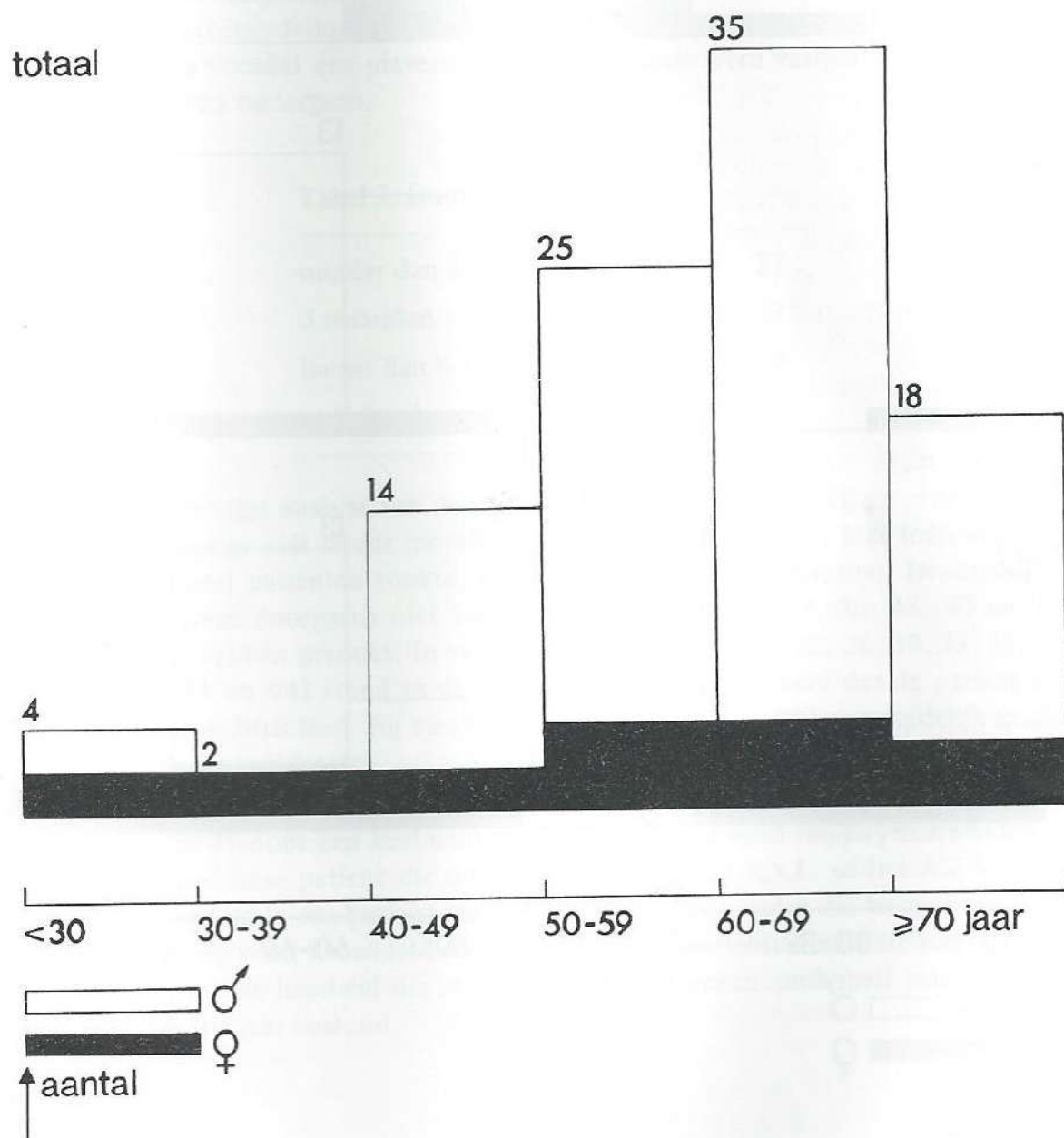


Fig. 1. Verdeling van alle 98 patienten met een plaveiselcellige hyperplasie naar leeftijd en geslacht.

De verdeling naar leeftijd en geslacht van de drie groepen afzonderlijk is weergegeven in figuur 2. De gemiddelde leeftijden van klasse I, II en III bedragen respectievelijk 54, 60 en 60 jaar. De gemiddelde leeftijd van de vrouwelijke patienten is in elke groep lager: respectievelijk 46, 57 en 57 jaar.

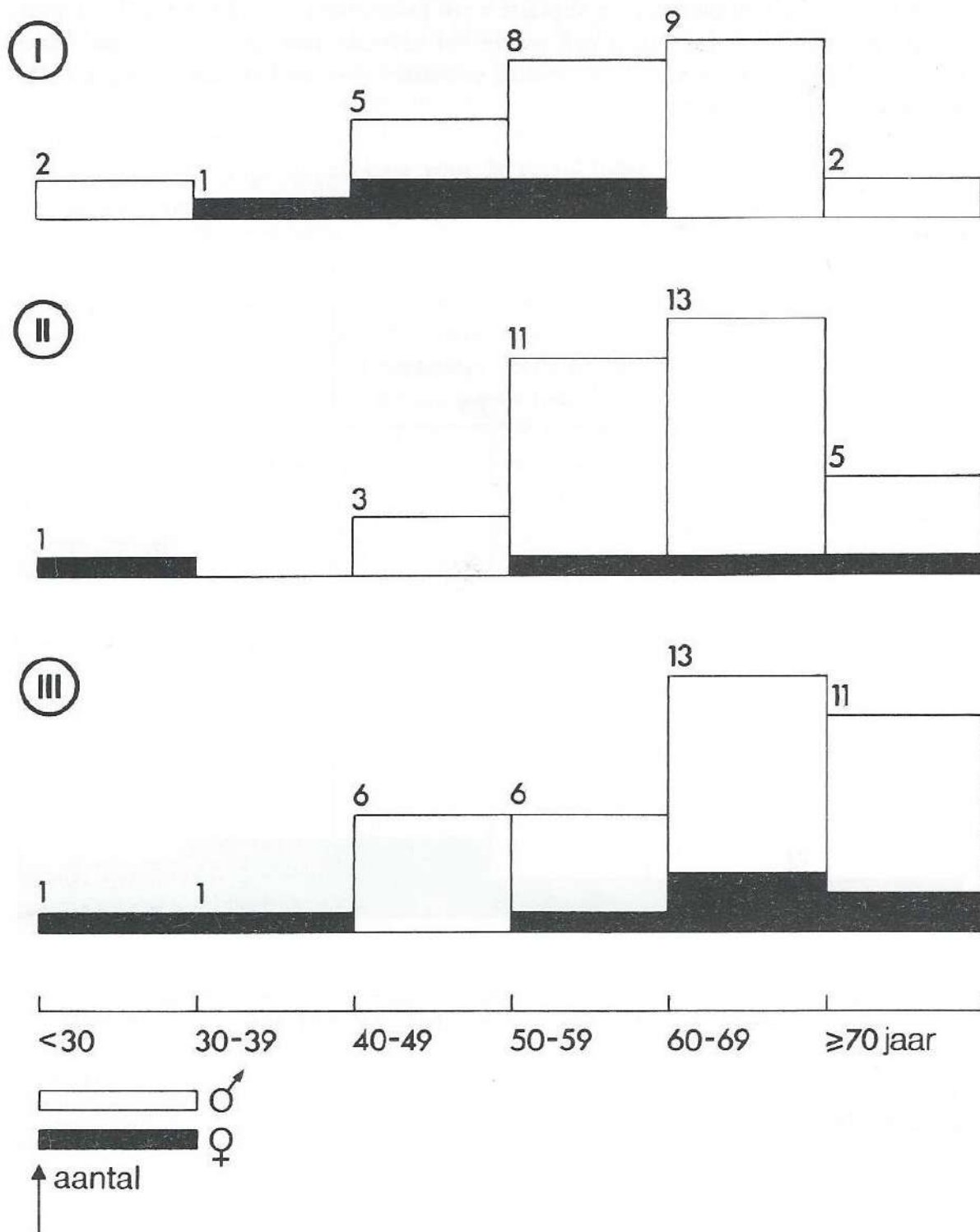


Fig. 2. Verdeling naar leeftijd en geslacht; de patienten zijn gegroepeerd naar de classificatie van de eerste biopsie.

Anamnese

In alle gevallen was heesheid de hoofdklacht. De duur van de heesheid bedroeg bij het eerste bezoek aan de polikliniek van het A.v.L. of het A.Z.V.U. bij 37 patienten minder dan 3 maanden. Zevenentwintig patienten hadden minstens 3 maanden, maar minder dan een half jaar klachten, terwijl 33 patienten langer dan een half jaar hees waren. Van één patient (83) was de duur van de heesheid niet vermeld in de ziektegeschiedenis. Drie van de vier patienten met larynxpapillomen waren niet alleen hees, maar ook kortademig. Bij één patient (16) was 14 jaar voordat een plaveiselcellige hyperplasie was vastgesteld van de linker stemband, op dezelfde plaats een poliep verwijderd. Bij herbeoordeling van de coupes kon dit worden bevestigd. De overige patienten hadden voordat een plaveiselcellige hyperplasie werd vastgesteld nooit ingrepen aan de larynx ondergaan.

Tabel 2. Duur van de heesheid

minder dan 3 maanden	37
3 maanden — ½ jaar	27
langer dan ½ jaar	33
onbekend	1

Een nauwkeurige analyse van de overige anamnese is in een retrospectieve studie als de onderhavige niet steeds mogelijk. Enkele gegevens worden hier toch vermeld. Een groot aantal patienten rookte, in de meeste gevallen sigaretten. De dagelijkse hoeveelheid werd doorgaans niet vermeld. Zes patienten (1, 9, 36, 48, 90 en 91) zouden nooit hebben gerookt. In veertien gevallen (1, 3, 17, 22, 26, 30, 33, 35, 55, 56, 57, 70, 81 en 94) stond in de ziektegeschiedenis genoteerd dat de patient aan chronische bronchitis leed. Bij vier patienten (29, 44, 82 en 89) was duidelijk sprake van langdurig stemmisbruik.

De verwijzing naar het A.v.L. of het A.Z.V.U. vond in 17 gevallen plaats door een huisarts en in 77 door een keel-neus-oorarts. Vier maal werd een larynxafwijking gevonden bij een hese patient die om andere redenen het A.v.L. of het A.Z.V.U. bezocht; zo begeleidde één patient met een hese stem zijn vader die wegens een carcinoom van de lip werd behandeld. Geen van deze vier patienten had zelf veel aandacht geschonken aan de heesheid die respectievelijk drie weken, anderhalf jaar, twee jaar en minstens drie jaar bestond.

Diagnostiek

Bij de diagnostiek van afwijkingen verdacht voor een plaveiselcellige hyperplasie of een plaveiselcelcarcinoom staat de directe laryngoscopie centraal. Tijdens deze ingreep worden het aspect, de lokalisatie en de uitbreiding van de laesie nauwkeurig beoordeeld. Bovendien kan een indruk worden verkregen over de consistentie hiervan. Er wordt een biopsie genomen of al het macroscopisch pathologische slijmvlies wordt verwijderd. Weefsel van verschillende lokalisaties wordt doorgaans separaat ingestuurd voor histopathologisch onderzoek.

Gedurende de periode onder observatie deed de microlaryngoscopie haar intrede (Kleinsasser 1961, 1962, 1963, 1964, 1965 en 1968). Deze won ook in ons land snel terrein (Van den Broek 1972). Zonder nader in te gaan op de technische aspecten van de "gewone" directe laryngoscopie en de microlaryngoscopie, behoeft het geen betoog dat verschil bestaat in de wijze waarop tijdens beide ingrepen biopsieën kunnen worden genomen respectievelijk laesies worden verwijderd (Kleinsasser 1968 en 1976 en Van den Broek 1978).

De eigen patienten worden niet gegroepeerd naar de gevolgde procedure, een onderscheid dat Seiferth (1971), Quante (1976) en Kambic (1978) wel maakten. De reden hiervan is dat 62 van de 98 patienten uit de onderhavige studie al voor hun verwijzing naar het A.v.L. of A.Z.V.U. een directe laryngoscopie hadden ondergaan in een ander ziekenhuis: aan de hand van de ziektegeschiedenissen is vaak niet meer te reconstrueren of de opzet van de chirurg was slechts een biopsie te nemen, dan wel de gehele laesie zorgvuldig te verwijderen. In het navolgende zal uitsluitend de term biopsie worden gehanteerd, ongeacht de toegepaste techniek. Van de bovengenoemde 52 patienten werden 58 direct doorverwezen, nadat de diagnose plaveiselcellige hyperplasie of een equivalent daarvan was gesteld. Vier patienten (1, 5, 64 en 83) waren voor hun verwijzing naar het A.v.L. of A.Z.V.U. respectievelijk 12, 2, 2½ en 4 jaar in andere ziekenhuizen bekend met een plaveiselcellige hyperplasie. Van alle doorverwezen patienten werden destijds steeds de microscopische preparaten opgevraagd voor herbeoordeling in het A.v.L. respectievelijk A.Z.V.U. Hierbij was in een groot aantal gevallen de histopathologische diagnose nog niet uitgedrukt in termen van plaveiselcellige hyperplasie. Het is dan ook moeilijk om retrospectief te kunnen beoordelen hoe de klinicus destijds een niet in deze termen gestelde diagnose heeft geïnterpreteerd.

In het A.v.L. en A.Z.V.U. werden de biopsieën bij de patienten uit dit onderzoek bijna steeds genomen tijdens een directe laryngoscopie of een microlaryngoscopie onder algehele anesthesie. Viermaal werd bij drie verschillende patienten echter weefsel voor histopathologisch onderzoek verwijderd tijdens een indirecte laryngoscopie (patient 51, 4e en 5e biopsie, patient 52, tweede biopsie en patient 94). In drie andere gevallen werd de directe laryngoscopie verricht onder plaatselijke verdoving, omdat algehele anesthesie gecontraïndiceerd was bij de betrokken patienten (32, 57 en 81).

Tijdens de periode onder observatie werden bij 16 patienten biopsieën herhaald binnen een termijn variërend van twee dagen tot maximaal drie weken. Indicaties

hiervoor waren het verzoek van de patholoog-anatoom om meer weefsel, omdat het moeilijk was de diagnose te stellen op het beschikbare weefsel of een door patholoog-anatoom en klinicus vermoede discrepantie tussen het klinisch aspect van de laesie en het histopathologische beeld van het verwijderde weefsel. In twaalf gevallen (30, 33, 34, 51, 52, 55, 60, 62, 65, 75, 87 en 91) werd de biopsie éénmaal herhaald en in vier gevallen (24, 36, 43 en 98) tweemaal. De tweede biopsie werd steeds genomen uit een gebied grenzend aan dat van de eerste. Nagegaan werd hoe dikwijls het nemen van een nieuwe biopsie op korte termijn na de eerste een verandering van de histopathologische diagnose heeft teweeggebracht, waarbij telkens de indeling van Delcmarre werd gehanteerd. Hierbij dient te worden opgemerkt dat in dit onderzoek werd getracht ook de biopsieën te classificeren die destijds waren bestempeld als nauwelijks voldoende voor een goede beoordeling. De resultaten staan weergegeven in tabel 3. Zes maal werd de laatste biopsie hoger geclassificeerd, zes maal gelijk en vier maal lager.

Tabel 3. Zestien patienten bij wie een biopsie in hetzelfde gebied werd herhaald binnen drie weken

diagnose van de eerste biopsie	diagnose van de tweede biopsie		
	hoger	gelijk	lager
klasse I	2		
klasse II	4	5	3
klasse III		1	1

Zoals reeds vermeld, werden patienten bij wie de eerste biopsie als plaveiselcellige hyperplasie met atypie en de tweede als carcinoma in situ was gediagnostiseerd in dit onderzoek gerekend tot de groep van het carcinoma in situ, aangezien mag worden aangenomen dat de eerste biopsie niet representatief was voor de laesie. Een tweede biopsie werd in twaalf van de zestien gevallen genomen nadat de eerste biopsie was gediagnostiseerd als plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Dikwijls bestond bij deze laesies een beeld dat deed denken aan invasieve groei. Dat bij deze patienten op de tweede biopsie nooit de diagnose plaveiselcelcarcinoom is gesteld, impliceert niet dat dergelijke patienten niet zouden bestaan. Zij werden alleen niet bestudeerd, omdat zij in het archief geregistreerd staan als carcinoom. In de ziektegeschiedenissen van de zestien patienten bij wie na korte tijd een tweede biopsie werd genomen, konden geen aanwijzingen worden gevonden over eventuele omstandigheden, die het nemen van de eerste biopsie bemoeilijkt zou kunnen hebben.

Dergelijke aanwijzingen werden wel gevonden bij twee van de drie patienten die van deze studie werden uitgesloten, omdat een plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld binnen één jaar nadat een plaveiselcellige hyperplasie was gediagnostiseerd. Aangenomen mag worden dat het carcinoom reeds bestond op het tijdstip van de eerste

biopsie (Kleinsasser 1959 en 1963, Delemarre 1970). Bij de eerste patient werd de laryngoscopie en daardoor het nemen van een biopsie volgens het operatieverslag dermate bemoeilijkt door het gebit van de patient, dat de voorste commissuur niet in beeld kon worden gekregen. Op een biopsie van de linker stemband werd destijds de diagnose "leukoplakie" gesteld (klasse II volgens de indeling van Delemarre). Aangezien de laesie niet geheel was verwijderd, werd tien maanden later nogmaals een directe laryngoscopie verricht, ditmaal kon een plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld. Bij de tweede patient moest de directe laryngoscopie worden afgebroken wegens een ademstilstand, nog voordat een polipeuze zwelling van de rechter stemband kon worden verwijderd. Op een haastig genomen biopsie werd de diagnose carcinoma in situ gesteld. Vier maanden later werd bij herhaling van de directe laryngoscopie een plaveiselcelcarcinoom vastgesteld. Bij beide patienten hebben niet-optimale omstandigheden tijdens de directe laryngoscopie waarschijnlijk in aanzienlijke mate er toe bijgedragen dat geen representatief weefsel werd verwijderd. Bij de laatste patient werd binnen een periode van vijf maanden drie maal een directe laryngoscopie verricht wegens een laesie van de rechter stemband. De derde maal werd een plaveiselcelcarcinoom vastgesteld, nadat de voorgaande biopsieën waren gediagnostiseerd als plaveiselcellige hyperplasie met atypie. In dit geval konden retrospectief geen aanwijzingen worden gevonden voor het eventueel niet representatief zijn van de eerste twee biopsieën.

Lokalisatie en uitbreiding

Om een indruk te krijgen over de lokalisatie en uitbreiding van de laesies van onze patienten werden de beschrijvingen in de ziektegeschiedenissen doorgenomen. Dikwijls was echter niet de oorspronkelijke laesie beschreven, maar het beeld dat was ontstaan, nadat in een ander ziekenhuis kort tevoren een biopsie was genomen. Dit was het geval bij 62 van de 77 door een specialist verwezen patienten. Bij de overige 36 patienten werd in het A.v.L. of A.Z.V.U. de laesie in oorspronkelijke staat waargenomen.

In deze studie wordt niet getracht de afwijkingen van alle patienten te rubriceren naar het klinisch aspect. Dit viel in het algemeen binnen het van deze afwijkingen bekende spectrum, variërend van enerzijds scherp omschreven, door verhoorning witgele laesies naar anderzijds diffuse, hyperaemische afwijkingen. In de ziektegeschiedenissen van onze patienten werden ook combinaties en overgangsvormen van beide uitersten beschreven. Bovendien werd in enkele gevallen de term papilloom aangetroffen. Deze werd nu eens gehanteerd om solitaire, sterk verhoornende afwijkingen van beperkte omvang te omschrijven (7 en 9), dan weer om multiële, niet-verhoornende, sterk verheven, druiventrosachtige afwijkingen met dikwijls sterke supraglottische uitbreiding aan te duiden (1, 5, 20 en 27). Kleinsasser (1973) noemt het eerste type adult papilloom; in het tweede geval spreekt hij van juveniele papillomen, afwijkingen die zich echter ook bij volwassenen kunnen ontwikkelen. In tabel 4 staan van alle patienten de lokalisatie en uitbreiding weergegeven die de afwijking had ten

tijde van de eerste biopsie. De tussen haakjes vermelde getallen geven aan in hoeveel gevallen van op één of beide stembanden gelokaliseerde afwijkingen uitbreiding bestond naar de achterste commissuur, de supraglottische en/of de subglottische regio. Uit de getallen blijkt dat slechts bij vier patienten de stembanden niet in het proces waren betrokken. De uitzonderingen betroffen twee maal (6 en 17) een zogeheten interarytenoid-hyperplasie, histopathologisch klasse I; één maal (13) een wratachtig supraglottisch gelokaliseerd tumortje, histopathologisch klasse I; en één maal (90) een niet-ulcererende zwelling van een valse stemband, histopathologisch klasse III. De achterste commissuur was niet alleen bij de patienten met een interarytenoid-hyperplasie de lokalisatie van de afwijkingen: ook bij twee patienten (14 en 56) met een éénzijdige stembandlaesie bestond uitbreiding naar dit gebied. De vier patienten met larynxpapillomen (1, 5, 20 en 27) hadden allen supraglottische uitbreiding; bovendien was bij twee van hen (20 en 27) de subglottische regio eveneens in het proces betrokken. De twee patienten (53 en 57) uit klasse II met supraglottische uitbreiding hadden beiden een dubbelzijdige stembandlaesie met aan één kant uitbreiding naar de valse stemband; de patient (94) uit klasse III met supraglottische uitbreiding had een diffuse, éénzijdige zwelling van de ware en valse stemband. Samenvattend waren bij vier patienten alleen lokalisaties buiten de stembanden aangedaan, terwijl bij negen patienten niet alleen de stembanden, maar ook één of meer andere lokalisaties in het proces waren betrokken.

Tabel 4. Lokalisatie en uitbreiding. Verklaring zie tekst.

	klasse I	klasse II	klasse III	Totaal
één stemband	18	24	33	75
beide stembanden	6	9	4	19
achterste commissuur	2 (1)	— (1)	—	2 (2)
supraglottische regio	1 (5)	— (2)	1 (1)	2 (8)
subglottische regio	— (2)	—	—	— (2)

Tabel 5 geeft schematisch de uitbreiding weer van de laesies met glottische lokalisaties. Bij deze 94 gevallen waren 44 maal één of beide stembanden over de gehele lengte in het proces betrokken. Van de overige 50 patienten hadden 39 de laesie vooral op het voorste gedeelte van één of beide stembanden. Slechts elf maal was het voorste gedeelte niet aangedaan en bevond de afwijking zich hoofdzakelijk op het achterste gedeelte van één stemband. De éénzijdige stembandafwijkingen kwamen 34 maal voor aan de rechter en 41 maal aan de linkerkant.

Op één uitzondering na was de beweeglijkheid van beide larynxhelften ten tijde van de eerste biopsie steeds ongestoord. In één geval (35) bestond echter een totale stilstand van de linker stemband. Deze was over de gehele lengte hyperaemisch. Wegens verdenking op een plaveiselcelcarcinoom werd een biopsie genomen. De

Tabel 5. Uitbreiding van laesies gelokaliseerd op de stembanden

	één stemband	beide stembanden
gehele lengte	32	12
uitsluitend voorste gedeelte	32	7
uitsluitend achterste gedeelte	11	—

histopathologische diagnose luidde: plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Bij neurologisch onderzoek werd geen oorzaak gevonden voor de paralyse. Het aspect van de stemband werd weer normaal. Bovendien kwam in de loop van bijna vijf jaar de beweeglijkheid volledig terug.

Behandeling

In principe werden gedurende de periode onder observatie in beide klinieken patienten met een eenvoudige hyperplasie of een plaveiselcellige hyperplasie met atypie nauwgezet gecontroleerd, nadat de laesie endoscopisch grotendeels was verwijderd. Alleen patienten met een carcinoma in situ kwamen in aanmerking voor verdere behandeling, te weten bestraling, ongeacht de lokalisatie en uitbreiding van de laesie.

Tot de behandeling behoorde ook het advies met roken te stoppen en stemmisbruik te voorkomen. Uit de ziektegeschiedenissen kan overigens niet worden opgemaakt dat veel patienten het advies te stoppen met roken hebben opgevolgd. Ook aan de bestrijding van chronische luchtweginfecties werd aandacht besteed. Een scherpe scheiding tussen diagnostiek en behandeling is niet mogelijk, aangezien het geheel of gedeeltelijk verwijderen van een laesie voor histopathologisch onderzoek tevens een behandeling kan inhouden.

Zonder in details te treden moet worden gewezen op enkele verschillen tussen de bestraling in het A.v.L. respectievelijk A.Z.V.U. In het eerstgenoemde ziekenhuis werd gedurende de periode 1963 - 1973 een regime toegepast bestaande uit telekobaltbestraling met een dosis van 6200 rad in 20 fracties gedurende vier weken. In het A.Z.V.U. werd gedurende de periode 1965 - 1973 gebruik gemaakt van orthovoltbestraling; de eerste vijf jaar varieerde de dosis van 4000 tot 5500 rad in 20 fracties gedurende vier weken, na 1970 bedroeg de dosis 5500 rad in 30 fracties gedurende zes weken. In de loop van 1973 werd in het A.Z.V.U. overgegaan op megavoltbestraling met een hogere dosis dan tot dan gebruikelijk.

Nadat in het kader van dit onderzoek de microscopische preparaten waren gereviseerd en geklassificeerd, zonder dat de klinische gegevens bekend waren aan de patholoog-anatoom, bleek bij bestudering van de ziektegeschiedenissen dat in vijftien gevallen bestraling heeft plaatsgevonden bij patienten waarvan de diagnose op grond van de herbeoordeling in het kader van dit onderzoek moet worden beschouwd als plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Nagezocht werd welke factoren hiertoe hebben

geleid. Van één patient (44) zijn ten tijde van de verwijzing de coupes niet gereviseerd. De bestraling werd gegeven op grond van het bericht van de verwijzende specialist dat de laesie een carcinoma in situ betrof. Bij herbeoordeling in het kader van deze studie werd de afwijking als plaveiselcellige hyperplasie met atypie geclassificeerd. Bij twee patienten (47 en 59) was de bestraling reeds in een gevorderd stadium toen de coupes werden gereviseerd en de diagnose carcinoma in situ werd gewijzigd in plaveiselcellige hyperplasie met atypie. In beide gevallen werd besloten de radiotherapie te voltooien. Bij één patient (48) werd destijds bij revisie eveneens de diagnose carcinoma in situ gewijzigd in plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Toch vond bestraling plaats; bij reconstructie van dit geval bestaat de indruk dat geen aandacht is geschonken aan de wijziging van de histopathologische diagnose nog voordat de bestraling was gestart. In drie gevallen (24, 39 en 45) werd, ondanks dat de oorspronkelijke diagnose plaveiselcellige hyperplasie met atypie luidde, radiotherapie gegeven omdat de laesie klinisch imponeerde als een carcinoom. Drie gevallen (2, 37 en 40) betroffen laesies die nu worden gediagnostiseerd als plaveiselcellige hyperplasie met atypie, terwijl destijds omschrijvingen waren gebruikt als: "suspecte hyperplasie, cave !" Uit de ziektegeschiedenissen van deze patienten blijkt niet dat de afwijkingen klinisch duidelijk imponeerden als een carcinoom. Bij de laatste vijf patienten (5, 28, 29, 33 en 55) werd de destijds gestelde diagnose carcinoma in situ bij herbeoordeling in het kader van dit onderzoek gewijzigd in plaveiselcellige hyperplasie met atypie.

Samenvattend zijn de oorzaken van bestraling van patienten in dit onderzoek met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie terug te voeren tot drie categorieën. In drie gevallen was de biopsie niet representatief voor een laesie waar naar de stellige overtuiging van de klinicus een plaveiselcelcarcinoom achter schuil moest gaan. In vijf gevallen was de reproduceerbaarheid van de histopathologische diagnose in het geding. Zeven maal waren communicatieproblemen de oorzaak. Hieronder wordt ook het hanteren van een verwarrende terminologie gerekend.

Tabel 6. Vijftien patienten met een bestraalde plaveiselcellige hyperplasie met atypie

Oorzaak gelegen in problemen met betrekking tot:

representativiteit van de biopsie	3
reproduceerbaarheid van de diagnose	5
communicatie tussen patholoog-anatoom en klinicus	7

Follow-up

Het ziektebeloop van alle patienten wordt in het navolgende beschreven, uitgaande van de drie groepen die gebaseerd zijn op de histopathologische diagnose van de eerste biopsie. Wanneer zich een carcinoom ontwikkelde op de plaats waar tevoren een plaveiselcellige hyperplasie was gediagnostiseerd, dan wordt terwille van de overzichtelijkheid de term maligne degeneratie gebruikt. Alle patienten bij wie maligne degeneratie optrad, worden in een afzonderlijke paragraaf geanalyseerd. De resultaten van bestraling van patienten met een plaveiselcellige hyperplasie zullen worden samengevat, evenals de doodsoorzaken van de patienten die tijdens de periode onder observatie zijn overleden.

De follow-up van de patienten uit de eerste groep (1-27) bedraagt gemiddeld negen jaar met een spreiding van veertien maanden tot drieëntwintig jaar. Op één uitzondering na zijn de gegevens over de follow-up van de achttien nog in leven zijnde patienten bijgewerkt tot 31 december 1979. De follow-up is derhalve telkens minstens zes jaar lang; één patient (21) vertrok na een periode van 5½ jaar naar het buitenland. Binnen deze eerste groep nemen patienten met recidiverende larynxpapillomen een aparte plaats in. Zij worden eerst gedetailleerd besproken.

Bij patient 1, een vrouw geboren in 1904, werden van 1956 tot 1968 in andere ziekenhuizen enkele tientallen malen larynxpapillomen verwijderd. In 1966 gebeurde dit éénmaal via een laryngofissuur. Vanaf 1968 tot medio 1978 werden 21 maal papillomen verwijderd van beide ware en valse stembanden en van de laryngeale zijde van de epiglottis. Bovendien werden enkele malen papillomen gevonden in de trachea en de linker hoofdbronchus. Het weefsel werd histopathologisch telkens geclassificeerd als larynxpapillomen, klasse I. Vier maal werd de chirurgische behandeling gevolgd door thermocauterisatie van het wondbed. In 1969 onderging patiente éénmaal cryochirurgie, nadat voor de zesde maal papillomen waren verwijderd van beide stembanden en de epiglottis. Na viereneenhalve maand moesten wederom papillomen worden weggenomen van dezelfde plaatsen. In 1972 werd een kuur gegeven met metallisch zink. Patiente overleed in het begin van 1979 ten gevolge van een intercurrente ziekte. Obductie werd niet verricht.

Bij patient 5 werden vanaf zijn vierenzestigste jaar binnen een periode van ruim twee jaar zesmaal papillomen verwijderd van de rechter ware en valse stemband. Histopathologisch werd het weefsel de eerste maal gediagnostiseerd als klasse I, vervolgens vier maal als klasse II en éénmaal als klasse III. Hierop volgde, in 1970, bestraling. Bij herbeoordeling van de microscopische preparaten in het kader van de onderhavige studie werden niet voldoende aanwijzingen gevonden voor de diagnose carcinoma in situ, zodat deze werd gewijzigd in plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Na de bestraling ontwikkelden zich geen papillomen meer, wel bleef het larynxslijmvlies hyperplastisch. Vijf maal werd op biopsieën van dit slijmvlies histopathologisch de diagnose eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie gesteld.

Bij patient 20, een 33-jarige vrouw, werden vanaf 1973 binnen een periode van zeseneenhalf jaar elf maal papillomen verwijderd van lokalisaties zowel links als rechts glottisch, supraglottisch en subglottisch. Het histopathologisch beeld was tel-

kens dat van een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. De laatste twee keren, in 1979, werd bovendien cryochirurgische behandeling toegepast. Tussen deze twee behandelingen lag een interval van vijf maanden.

Bij patient 27 ontwikkelde zich in 1973 een aanzienlijke hoeveelheid larynxpapillomen op de rechter stemband met subglottische uitbreiding. Hij was toen 52 jaar oud. Wegens ernstige kortademigheid werd een tracheotomie verricht, voordat de papillomen voor de eerste maal werden verwijderd. De tracheacanule bleef vijf maanden in situ. Toen na één maand een recidief optrad van de papillomen vond behandeling plaats met in totaal 240 ml bleomycine. Een tijdelijke regressie was het gevolg. Vervolgens werden nog vier maal papillomen verwijderd van glottische, subglottische en supraglottische lokalisaties, histopathologisch telkens klasse I. Bovendien werd éénmaal cryochirurgie toegepast zonder dat de papillomen werden verwijderd. Dit was drie weken tevoren gebeurd en zou vijf weken later wederom noodzakelijk zijn. Inmiddels ontwikkelde zich bij patient een melanoom van de hoofdhuid. Hij overleed hieraan anderhalf jaar nadat voor de eerste maal papillomen waren verwijderd. Bij obductie werden uitgebreide metastasen gevonden van het melanoom. Bovendien bevonden zich papillomen op beide stembanden.

Samenvattend ontwikkelden zich bij deze vier patienten, twee vrouwen van 33 respectievelijk 50 jaar en twee mannen van 52 respectievelijk 64 jaar, larynxpapillomen die na endoscopische verwijdering telkens recidiveerden. Histopathologisch werden bij drie patienten geen atypische afwijkingen gevonden. Bij één patient werden de papillomen vanaf de tweede maal dat zij werden verwijderd, geclassificeerd als plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Behalve de endoscopische verwijdering werd bij drie patienten cryochirurgie toegepast en bij één thermocauterisatie. Bovendien werd éénmaal metallisch zink gegeven en werd één patient behandeld met cytostatica. Geen van deze alternatieve behandelingsmethoden leek het ziektebeloop blijvend gunstig te beïnvloeden. Bij één gelegenheid werden de papillomen niet endoscopisch verwijderd, maar via een laryngofissuur. Eénmaal was een tracheotomie noodzakelijk voordat behandeling mogelijk was. Twee patienten overleden met larynxpapillomen ten gevolge van intercurrente ziekten, één patient bleef na bestraling vrij van recidieven en één patient wordt nog regelmatig behandeld.

Van de overige 23 patienten uit de eerste groep staat het ziektebeloop weergegeven in tabel 7. Bij twaalf patienten werden na endoscopische verwijdering van de laesies tot op heden geen afwijkingen meer gevonden. Bij zeven patienten werden later opnieuw biopsieën genomen, waarvan de histopathologische diagnose wederom eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie luidde: bij vijf patienten (6, 9, 12, 13 en 22) gebeurde dit éénmaal, gemiddeld na acht maanden met een spreiding van twee tot twintig maanden en bij twee patienten (3 en 21) werd nog twee maal een biopsie genomen na 26 respectievelijk 27 maanden. Niet alleen binnen deze groep, maar bij alle patienten uit dit onderzoek geldt op één uitzondering na, dat een tweede of volgende biopsie telkens werd genomen in hetzelfde gebied als de eerste. Alleen bij patient 3 werd eerst een biopsie genomen van de rechter stemband, vervolgens 12 maanden later van de linker en tenslotte weer 15 maanden later opnieuw van de rechter. Twee patienten (2 en 24) manifesteerden progressie naar een plaveiselcellige

hyperplasie met atypie na zeven weken respectievelijk twee maanden. Bij één patient (8) werd na vijf jaar een carcinoma in situ vastgesteld en bij één (25) een plaveiselcelcarcinoom. De drie patienten die een plaveiselcellige hyperplasie met atypie of een carcinoma in situ ontwikkelden, werden bestraald. Bij één van de twee patienten (6) met een interarytenoidhyperplasie bestaat deze afwijking twaalf jaar nadat de diagnose werd gesteld, nog altijd. Tot endoscopische verwijdering van de gehele laesie werd niet overgegaan teneinde littekenvorming in de achterste commissuur en daarvoor verminderde beweeglijkheid van de arytenoiden te voorkomen.

Tabel 7. Follow-up van 23 patienten met een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie

geen verdere biopsie	12
volgende biopsie klasse I	7
progressie naar klasse II	2
progressie naar klasse III	1
progressie naar carcinoom	1

De follow-up van de 33 patienten uit de tweede groep (28-60) bedraagt eveneens gemiddeld negen jaar met een spreiding van 26 maanden tot 17 jaar. Vierentwintig patienten zijn nog in leven. Van hen zijn de gegevens over de follow-up in alle gevallen bijgewerkt tot 31 december 1979. Tien patienten werden bestraald, nadat op de eerste biopsie de diagnose plaveiselcellige hyperplasie met atypie was gesteld; bij één patient (28) ontwikkelde zich na vijf jaar een carcinoom; de overige negen bestraalde patienten (29, 33, 39, 44, 45, 47, 48, 55 en 59) komen nader aan de orde.

De follow-up van de 23 patienten met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie die in eerste instantie niet op een andere wijze werden behandeld dan met endoscopische verwijdering van de laesie staan weergegeven in tabel 8. Bij tien van deze patienten (32, 34, 35, 36, 41, 42, 52, 56, 57 en 58) vonden geen biopsiën meer plaats nadat de diagnose was gesteld, al waren hier bij drie patienten twee biopsiën binnen zeer korte tijd voor nodig. Bij vijf patienten werd na gemiddeld tweeëneenhalf jaar, met een spreiding van drie maanden tot bijna zes jaar, nogmaals één of meer malen een biopsie genomen zonder dat uiteindelijk een andere diagnose dan plaveiselcellige hyperplasie met atypie werd gesteld; één van deze patienten (37) werd bestraald na de laatste biopsie die als plaveiselcellige hyperplasie met atypie was gediagnostiseerd, terwijl zich tweeëneenhalf jaar later een carcinoom manifesteerde. Eén patient (40) had na bestraling geen afwijkingen meer, evenals de drie patienten (30, 50 en 51) die niet werden bestraald. Bij drie patienten (38, 43 en 49) werd na respectievelijk 25 maanden, 21 maanden en 4 maanden een carcinoma in situ gediagnostiseerd; hierop volgde bestraling. Bij vijf patienten (31, 46, 53, 54 en 60) ontwikkelde zich een plaveiselcelcarcinoom na respectievelijk 10, 7, 6, 5 en bijna anderhalf jaar.

Tabel 8. Follow-up van 23 patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie die in eerste instantie niet werden bestraald

geen biopsie meer	10
volgende biopsie klasse II	5
progressie naar klasse III	3
progressie naar carcinoom	5

De 38 patiënten uit de groep met carcinoma in situ (61-98) hebben een gemiddelde follow-up van zeveneneenhalf jaar met een spreiding van veertien maanden tot veertien jaar. Van de 24 patiënten die op 31 december 1979 nog in leven waren, konden de gegevens over de follow-up worden bijgewerkt tot deze datum. Tweeëndertig van de 38 patiënten bij wie op de eerste biopsie de diagnose carcinoma in situ was gesteld, werden bestraald. Op de resultaten hiervan zal later worden ingegaan.

Twee patiënten ondergingen via een laryngofissuur een cordectomie in een ander ziekenhuis vier jaar respectievelijk tweeëneenhalf jaar, voordat zij werden doorverwezen. Beide malen leek de excisie niet radicaal bij histopathologisch onderzoek. Toch werd besloten af te wachten. Bij één patient (64) manifesteerde zich na tweeëneenhalf jaar een recidief carcinoma in situ, waarna bestraling volgde. In het andere geval (83) werd na vier jaar een omvangrijk plaveiselcelcarcinoom gediagnostiseerd, dat werd behandeld met een totale larynxextirpatie.

Vier patiënten werden in eerste instantie niet op een andere wijze behandeld dan met endoscopische verwijdering van de laesie. Bij patient 66 werd veertien maanden nadat op biopsieën uit het voorste derde gedeelte van beide stembanden de diagnose carcinoma in situ was gesteld, een recidief aangetoond. Hierna volgde bestraling. In de ziektegeschiedenis kon niet worden teruggevonden, waarom destijds na de eerste biopsie geen bestraling heeft plaatsgevonden. Bij patient 67 ontwikkelde zich een plaveiselcelcarcinoom ruim acht jaar nadat een carcinoma in situ niet volgens plan kon worden behandeld. Deze patient wordt nader beschreven in de paragraaf over maligne degeneratie. Bij twee van de vier in eerste instantie niet behandelde patiënten (75 en 82) werden tot op heden geen afwijkingen meer gevonden. Inmiddels zijn in beide gevallen ruim zeven jaar verstreken sinds de verwijdering van een carcinoma in situ op het voorste gedeelte van beide stembanden respectievelijk de voorzijde van de linker stmband.

Zoals reeds vermeld bleek na herbeoordeling van de microscopische preparaten in het kader van deze studie, dat niet alleen 37 patiënten met een carcinoma in situ werden bestraald, maar ook 15 met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie. In totaal betrof het derhalve 52 patiënten. De verdeling over beide klassen staat weergegeven in tabel 9. Bij de tien secundair bestraalde patiënten was gemiddeld tweeëneenhalf jaar tevoren een plaveiselcellige hyperplasie vastgesteld, die toen niet was behandeld. Bij 50 van de 52 patiënten die werden bestraald wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie of een carcinoma in situ trad door deze behandeling genezing

op. Bij patient 28 werd vijf jaar nadat een plaveiselcellige hyperplasie met atypie van de linker stemband was bestraald, een plaveiselcelcarcinoom gevonden op dezelfde plaats. Patient 37 werd bestraald wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie van de rechter stemband, nadat zes jaar tevoren soortgelijke leasies op beide stembanden waren verwijderd. Tweeëneenhalf jaar na de bestraling werd een carcinoom van de rechter stemband vastgesteld. Beide patienten worden nader toegelicht in de paragraaf over maligne degeneratie.

Tabel 9. Bestraalde patienten

	Primair	Secundair
klasse II	10	5
klasse III	32	5

Hoewel in 50 van de 52 gevallen bestraling van een plaveiselcellige hyperplasie met atypie of een carcinoma in situ genezing betekende wat betreft de lokale afwijking, dienen twee patienten te worden vermeld bij wie uitgebreide halskliermetastasen van een plaveiselcelcarcinoom tot ontwikkeling kwamen. Bij patient 94, die reeds twee jaar onder behandeling was wegens een chronische laryngitis die niet reageerde op conservatieve therapie, werden op 85-jarige leeftijd tijdens een indirecte laryngoscopie biopsiën genomen van een laesie op de rechter ware en valse stemband. Op beide werd de diagnose carcinoma in situ gesteld. De afwijking verdween na bestraling. Drieëneenhalf jaar later overleed patient echter ten gevolge van omvangrijke metastasen van een plaveiselcelcarcinoom ter plaatse van de onderpool van de schildklier en in de tracheobronchiale klieren. Bij obductie werden geen afwijkingen gevonden aan de larynx. Aangezien geen tweede primaire tumor werd ontdekt, moet worden aangenomen dat de tijdens indirecte laryngoscopie genomen biopsiën niet representatief zijn geweest voor een plaveiselcelcarcinoom. Bij patient 96 werd op 83-jarige leeftijd op een biopsie uit de leukoplakisch verdikte rechter stemband de diagnose carcinoma in situ gesteld. Twee jaar later werd bij controle een stilstand van de rechter stemband gevonden. Deze werd geduid als complicatie van de bestraling. Ruim drie jaar na de bestraling wegens een als carcinoma in situ gediagnosticeerde afwijking, overleed patient onder verdenking op een oesophaguscarcinoom. Bij obductie werden aan de oesophagus en de larynx geen afwijkingen gevonden. Wel bevond zich volgens het obductieverslag diep rechts in de hals een grote metastase van een plaveiselcelcarcinoom. Ook in dit geval werd geen tweede primaire tumor aangetoond. Evenals bij de vorige patient moet de drie jaar tevoren genomen larynxbiopsie worden beschouwd als niet representatief voor een plaveiselcelcarcinoom.

Tijdens de bestraling en de periode van zes weken daarop volgend werden bij de patienten uit dit onderzoek geen ernstige complicaties waargenomen. Chronische

complicaties die geweten moeten worden aan de radiotherapie werden gezien bij 12 van de 52 bestraalde patienten. Bij patient 24 ontwikkelde zich een perichondritis van het larynxskelet ten gevolge waarvan 14 maanden na de bestraling wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie van de rechter stemband een spoedtracheotomie noodzakelijk was. Biopsieën wezen uit dat in de larynx geen carcinoom aanwezig was. De necrose van de larynx maakte het noodzakelijk dat patient een canule bleef dragen tot aan zijn dood ten gevolge van een intercurrente ziekte, 2½ jaar later. Bij patient 33 ontwikkelde zich in aansluiting op radiotherapie wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie van het voorste gedeelte van beide stembanden eveneens een perichondritis van het larynxskelet. Eén jaar na de bestraling trad een stilstand op van de rechter stemband. Nog eens elf jaar later moest een tracheotomie worden verricht, omdat de necrose van de larynx steeds ernstiger werd. Om deze reden moest een totale larynxextirpatie worden verricht. In het resectiepreparaat werd omvangrijke necrose gevonden. Vijf maanden na de larynxextirpatie werd een maagfistel aangelegd wegens faryngo-cutane fistels. Vier maanden hierna, kort voor het afsluiten van dit onderzoek, werden de defecten gesloten met deltopectorale lappen van beide kanten. Tien patienten hadden minder ernstige complicaties. Bij patient 79 trad ten gevolge van een post-radiotherapeutische perichondritis van het larynxskelet een stilstand op van de rechter stemband en wel zes maanden na bestraling van een carcinoma in situ van de linker stemband. Bij patient 65, een vrouw die op 26-jarige leeftijd werd bestraald wegens carcinoma in situ van de rechter stemband, trad atrofie en verminderde beweeglijkheid op van deze stemband. Bij zes patienten (5, 24, 29, 55, 81 en 91) was na bestraling het larynxbeeld zodanig dat door middel van een biopsie tijdens directe laryngoscopie het bestaan van een plaveiselcelcarcinoom moest worden uitgesloten. Bij één patient (38) ontstond een persisterende laryngitis sicca en bij een andere patient (42) larynxoedeem. Samenvattend traden ten gevolge van de bestraling tweemaal ernstige complicaties op die in beide gevallen een tracheotomie en in één geval later zelfs een totale larynxextirpatie noodzakelijk maakte. Bij tien patienten traden minder ernstige chronische complicaties op. De kwaliteit van de stem der bestraalde patienten werd niet nader onderzocht. Het is opvallend dat op één na alle complicaties, waaronder de ernstige, die moeten worden geweten aan de radiotherapie optraden bij patienten die zijn bestraald in het A.v.L. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat slechts zeven patienten wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie of een carcinoma in situ werden bestraald in het A.Z.V.U. De beide ernstige complicaties traden op na bestraling van een plaveiselcellige hyperplasie met atypie. In beide klinieken ontwikkelde zich éénmaal een plaveiselcelcarcinoom na bestraling wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Tussen A.v.L. en A.Z.V.U. bestond verschil in bestralingsdosis. Op het optreden van complicaties in relatie tot de bestralingsdosis wordt later ingegaan.

Na het afsluiten van de follow-up periode op 31 december 1979 werden van de 32 patienten die niet meer in leven waren de doodsoorzaken nagegaan. Vooruitlopend op de paragraaf over maligne degeneratie moet worden vermeld dat twee patienten overleden ten gevolge van een plaveiselcelcarcinoom dat zich zowel lokaal als regionair manifesteerde. Bovendien overleden drie patienten ten gevolge van regionale

tumor: hieronder bevonden zich de twee reeds eerder beschreven patienten bij wie zich na bestraling wegens een afwijking die werd beschouwd als een carcinoma in situ metastasen van een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelden in de hals. Acht patienten overleden ten gevolge van andere maligne tumoren, te weten een longcarcinoom (47, 58 en 95), een maagcarcinoom (24 en 89), een melanoom (27), een pancreascarcinoom (56) en een maligne lymfoom (83). De overige 19 patienten overleden ten gevolge van intercurrente ziekten. De overleden patienten zijn als volgt over klasse I, II en III verdeeld: 9, 9 en 14 patienten.

Tabel 10. Doodsoorzaken van 32 patienten

intercurrente ziekten	19
larynxcarcinoom, regionair	3
larynxcarcinoom, lokaal en regionair	2
longcarcinoom	3
maagcarcinoom	2
melanoom	1
pancreascarcinoom	1
maligne lymfoom	1

Maligne degeneratie

Bij tien patienten werd een plaveiselcelcarcinoom van de larynx gediagnostiseerd meer dan één jaar nadat bij hen een plaveiselcellige hyperplasie was vastgesteld. Ten einde de aspecten die hierbij een rol spelen te kunnen analyseren, volgt een beschrijving van deze patienten. Van de patienten die niet werden bestraald of geopereerd voordat een plaveiselcelcarcinoom werd gediagnostiseerd, wordt de staging opgegeven volgens de TNM-classificatie van de U.I.C.C. (1978). De tien patienten bij wie zich een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde, staan schematisch weergegeven op pagina 52.

Bij patient 25, een man geboren in 1892, werd op 71-jarige leeftijd een biopsie van het verdikte voorste gedeelte van de linker stemband gediagnostiseerd als eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. Uit de voorzijde van de eveneens onregelmatig verdikte rechter stemband werd geen biopsie genomen. Bij controle bleven beide stembanden onrustig. Eén jaar later werd een biopsie genomen van de rechter stemband. Histopathologische diagnose: klasse I. Eénentwintig maanden na de eerste biopsie werden nogmaals biopsieën genomen van beide onregelmatig verdikte stembanden. Histopathologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom, zowel links als rechts. De beweeglijkheid van beide stembanden was ongestoord. TNM-classificatie: T_{1b}N₀M₀. Patient werd bestraald. Er trad goede tumorregressie op. Controles vonden plaats om de zes weken. Negen maanden na het begin van de bestraling werden links in de hals op een niet nader aangegeven lokalisatie gefixeerde halskliermeta-

stasen ontdekt. Een biopsie van een niet verdacht, onregelmatig gebiedje midden op de linker stemband leverde als diagnose eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie op. Besloten werd de halskliermetastasen te behandelen met bestraling. Patient ging echter snel achteruit en overleed drie maanden nadat de halskliermetastasen waren ontdekt. Obductie werd niet verricht. Het is aannemelijk dat de eerste biopsieën bij deze patient niet representatief zijn geweest voor een hoofdzakelijk submuceus groeiend plaveiselcelcarcinoom. Opmerkelijk is de snelle groei van de halskliermetastasen.

Patient 28, een man geboren in 1921, werd op 42-jarige leeftijd bestraald wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie van de linker stemband. Bij controle bleef de stemband iets verdikt. Bijna vijf jaar na de bestraling werd een biopsie genomen, omdat de linker stemband bovendien enigszins onregelmatig was geworden zonder dat overigens sprake was van ulceraties. Histopathologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. Om deze reden werd een totale larynxextirpatie verricht. Patient is ruim 11 jaar na de operatie in leven zonder aanwijzingen voor tumor.

Bij patient 31, een man geboren in 1914, werden op 52-jarige leeftijd biopsieën genomen van beide leukoplakisch veranderde stembanden. Histopathologische diagnose: klasse II. Na respectievelijk veertien maanden, 2½ jaar, 5½ jaar en 8½ jaar werd van dezelfde lokalisaties en de laatste maal bovendien van de achterste commissuur leukoplakisch weefsel verwijderd. De eerste drie maal luidde de histopathologische diagnose: plaveiselcellige hyperplasie met atypie, en de laatste maal eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. In aansluiting op de derde procedure werden de stembanden nabehandeld met cryochirurgie. Ruim tien jaar na de eerste biopsie werd op sterk verhoornend weefsel van beide ware en valse stembanden en de achterste commissuur de diagnose plaveiselcelcarcinoom gesteld. De beweeglijkheid van beide larynxhelften was ongestoord. TNM-classificatie: T₂N₀M₀. Patient werd bestraald. Aanvankelijk leek de tumor bij de controles volledig te zijn verdwenen. Zeven maanden na het begin van de bestraling werd echter een recidief plaveiselcelcarcinoom aangetoond van de hyperaemische, verdikte linker stemband. Een totale larynxextirpatie werd verricht. Tweeëneenhalf jaar nadien is patient in leven zonder aanwijzingen voor tumor. Samenvattend bevond zich bij deze patient gedurende een periode van meer dan tien jaar in grote delen van de larynx leukoplakisch weefsel waarop uiteindelijk de diagnose plaveiselcelcarcinoom werd gesteld. Hoewel de patholoog-anatoom bij de eerste biopsie opmerkte dat het weefsel verwijderd leek te zijn uit de omgeving van een carcinoom, is het minder waarschijnlijk dat dit pas na ruim tien jaar kon worden aangetoond. Tenslotte valt bij deze patient het snelle recidiveren van het plaveiselcelcarcinoom op.

Bij patient 37, een man geboren in 1905, werd op 64-jarige leeftijd een biopsie genomen van de rechter stemband. Deze was leukoplakisch veranderd. Histopathologische diagnose: klasse II. Ook op de linker stemband bevonden zich kleine leukoplakische gebiedjes. Hieruit werden geen biopsieën genomen. Bijna zes jaar later werden biopsieën genomen van beide stembanden. In de tussenliggende jaren hadden deze steeds een enigszins leukoplakisch aspect gehad. Histopathologische diagnose: klasse II. Er volgde bestraling. Hierna was het aspect van de larynx fraai, totdat ruim

twee jaar later een stilstand van de rechter stemband optrad. Op een biopsie werd de diagnose plaveiselcelcarcinoom gesteld. Een totale larynxextirpatie werd verricht. In het preparaat bevond zich een diep infiltrerend, hoofdzakelijk submucous groeiend, matig goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom van de rechter larynxhelft. Ondanks het feit dat patient ruim twee jaar tevoren was bestraald op een biopsie die als plaveiselcellige hyperplasie met atypie moet worden beschouwd, manifesteerde zich een plaveiselcelcarcinoom van de larynx. Tweeëneenhalf jaar na de totale larynxextirpatie is patient in leven zonder aanwijzingen voor tumor.

Bij patient 46, een man geboren in 1914, werden op 56-jarige leeftijd biopsieën van beide leukoplakische stembanden genomen. Histopathologische diagnose: klasse II. Bij controle werden vervolgens gedurende bijna zeven jaar geen afwijkingen gevonden. In korte tijd ontwikkelden zich toen echter hyperkeratotische gebieden op beide stembanden. De histopathologische diagnose van weefsel verwijderd van de linker stemband luidde: plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Eén maand later werd ook van de rechter stemband het leukoplakische weefsel verwijderd. Histopathologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. De beweeglijkheid van beide larynxhelften was ongestoord. TNM-classificatie: $T_{1a}N_0M_0$. Patient werd bestraald. Bij het afsluiten van dit onderzoek, negentien maanden later, was patient in leven zonder aanwijzingen voor tumor. Bij deze patient valt op dat volgens de ziektegeschiedenis de stembanden na de eerste biopsieën jarenlang een fraai aspect hadden.

Bij patient 53, een man geboren in 1915, werden op 62-jarige leeftijd binnen twee maanden tot twee maal toe biopsieën genomen van beide leukoplakische stembanden. Bovendien bestond aan de linker kant supraglottische uitbreiding. Histopathologische diagnose: klasse II, respectievelijk klasse I. Het larynxbeeld bleef hierna bijna vijf jaar zonder afwijkingen. Toen trad een stilstand op van zowel de linker als de rechter larynxhelft. Om deze reden moest een tracheotomie worden verricht. Een oorzaak voor deze stilstand van beide stembanden kon niet worden gevonden. Op een biopsie van de overigens gave rechter stemband werd de diagnose eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie gesteld. Acht maanden later ontstonden in korte tijd eerst aan de rechter, vervolgens ook aan de linker kant, voor metastasen verdachte mobiele halsklierzwellingen. Bovendien bleek toen links glottisch en supraglottisch een ulcererende laesie te bestaan. TNM-classificatie: $T_3N_2M_0$. Een totale larynxextirpatie en een dubbelzijdig halskliertoilet werden verricht. Aangezien de primaire tumor niet radicaal was verwijderd en de halskliermetastasen kapseldoorbraak hadden, volgde nabestraling. Negen maanden na de operatie werd op een biopsie uit de hypofarynx de diagnose recidief plaveiselcelcarcinoom gesteld. Therapie met methotrexaat werd ingesteld. Vier maanden nadat het recidief was aangetoond overleed patient. Obductie werd niet verricht. Klinisch bestonden geen aanwijzingen voor metastasen op afstand. Bij deze patient moet worden aangenomen dat voordat het plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld niet representatieve biopsieën zijn genomen.

Bij patient 54, een man geboren in 1909, werd op 64-jarige leeftijd een biopsie genomen van de verdikte, stugge linker stemband. Histopathologische diagnose: klasse II. Van de eveneens verdikte rechter stemband werd geen biopsie genomen. Beide stembanden bleven enigszins onregelmatig. Om deze reden werden bijna vier

jaar later beiderzijds biopsieën genomen. Histopathologische diagnose: klasse II. Eén jaar hierna werd op biopsieën van dezelfde lokalisaties de diagnose plaveiselcelcarcinoom gesteld. De beweeglijkheid van beide larynxhelften was ongestoord. TNM-classificatie: $T_{1b}N_0M_0$. Bestraling volgde. Eén jaar na de bestraling werd een recidief plaveiselcelcarcinoom vastgesteld van de rechter stemband. Biopsieën van de linker stemband toonden geen tekenen van maligniteit. Aangezien patient niet te motiveren was voor het ondergaan van een totale larynxextirpatie, werd besloten een fronto-laterale hemilaryngectomie rechts te verrichten. Deze vond plaats vier maanden voor het afsluiten van de onderhavige studie. Het resectiepreparaat bevatte een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, de resectieranden waren vrij van tumor.

Bij patient 60, een man geboren in 1918, werden op 49-jarige leeftijd binnen korte tijd tot tweemaal toe biopsieën genomen van de verdikte rechter stemband. Histopathologische diagnose: klasse II. Anderhalf jaar later bleek de rechter stemband nagenoeg stil te staan. Bovendien was rechts supraclaviculair een als metastase imponerende zwelling palpabel. Een biopsie uit de nog steeds verdikte, nagenoeg onbeweeglijke rechter stemband, waarvan het slijmvlies intact was, leverde de diagnose plaveiselcelcarcinoom op. TNM-classificatie: $T_2N_{1b}M_0$. Besloten werd tot een totale larynxextirpatie met neckdissectie aan de rechter kant. Tijdens de operatie werden in de bovenste thoraxapertuur metastasen aangetroffen. Om deze reden werd volstaan met het verrichten van een partiele larynxextirpatie aan de rechter kant. Het resectiepreparaat bevatte een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, de resectieranden waren niet vrij van tumor. De larynx en de hals werden nabestraald. Tevens werd palliatieve chemotherapie ingesteld met endoxan en methotrexaat. Anderhalf jaar later moest wegens kortademigheid een tracheotomie worden verricht. Eén maand daarna overleed patient. Obductie werd niet verricht. Evenals bij patient 25 bestond hier waarschijnlijk al bij de eerste biopsie een submuceus groeiend plaveiselcelcarcinoom.

Bij patient 67, een man geboren in 1903, werd op 65-jarige leeftijd een biopsie van de verdikte rechter stemband genomen. Histopathologische diagnose: carcinoma in situ. De geplande radiotherapie kon geen doorgang vinden, omdat patient een hartinfarct kreeg. Acht maanden later werd besloten eerst nogmaals een biopsie te nemen voordat tot bestraling zou worden besloten, aangezien het larynxbeeld inmiddels nog slechts een geringe roodheid van de rechter stemband toonde. Histopathologische diagnose: klasse II. Om deze reden werd afgewacht. Zes jaar na de eerste biopsie ontwikkelde zich op het voorste gedeelte van beide stembanden kleine leukoplakische gebiedjes. Op biopsieën hiervan werd de diagnose plaveiselcellige hyperplasie met atypie gesteld. Ruim twee jaar nadien werd een biopsie genomen van de enigszins ulcererende rechter stemband. Histopathologische diagnose: goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. TNM-classificatie: $T_{1a}N_0M_0$. Bestraling volgde. Tweeëneenhalf jaar later bij het afsluiten van deze studie, was patient in leven zonder aanwijzingen voor tumor.

Patient 83, een man geboren in 1894, onderging op 70-jarige leeftijd in een ander ziekenhuis via een laryngofissuur een cordectomie van de linker stemband wegens een carcinoma in situ. De radicaliteit van het resectiepreparaat was dubieus. Eén

maand na de ingreep werd op een biopsie van het gebied ter plaatse van de verwijderde stemband de diagnose eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie gesteld. Vier jaar later werden ulcererende laesies van de linker larynxhelft gevonden. Om deze reden werd een totale larynxextirpatie verricht. Twee maanden nadien werd links in de hals een verdacht kliertje gevonden. De achterste halsdriehoek werd uitgeruimd. Bij histopathologisch onderzoek van het preparaat bleek het te gaan om een maligne lymfoom. Patient overleed hieraan tweeëneenhalf jaar later. Obductie werd niet verricht. In de ziektegeschiedenis kon niet worden teruggevonden, waarom na de als dubieus radicaal beoordeelde verwijdering van het carcinoma in situ geen verdere therapie werd ingesteld.

Bij de bestudering van deze tien ziektegeschiedenissen valt op dat alle patienten van het mannelijke geslacht waren. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de eerste biopsie was 59 jaar. Het plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld gemiddeld $5\frac{1}{2}$ jaar na de eerste biopsie met een spreiding van 21 maanden tot $10\frac{1}{2}$ jaar. De oorspronkelijke biopsie was bij één patient gediagnostiseerd als klasse I, bij zeven als klasse II en bij twee als klasse III. Twee patienten waren vijf respectievelijk tweeëneenhalf jaar voordat een plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld, bestraald wegens een plaveiselcellige hyperplasie met atypie, één patient had een dubieus radicale excisie ondergaan van een carcinoma in situ, de overige patienten waren niet op andere wijze behandeld dan met endoscopische verwijdering van weefsel uit de larynx. Het is opvallend dat bij zes van de tien patienten de laesies dubbelzijdig waren: bij vier van deze patienten was het aspect volgens de gegevens in de ziektegeschiedenis duidelijk leukoplakisch. Het plaveiselcelcarcinoom werd bij vijf patienten behandeld door middel van bestraling en bij vier met een totale larynxextirpatie. Eén patient met een incurabele tumor onderging als palliatie een partiele larynxextirpatie en radiotherapie. Bij twee patienten trad na bestraling van het plaveiselcelcarcinoom een recidief op na zeven respectievelijk twaalf maanden, waardoor een totale en een partiele larynxextirpatie moest worden verricht. Bij de eerste patient luidde de TNM-classificatie $T_1bN_0M_0$, bij de tweede $T_2N_0M_0$. Drie patienten overleden ten gevolge van lokale en/of regionale tumor. In twee gevallen bestaat de indruk, dat de eerste biopsieën niet representatief waren voor een submuceus groeiend plaveiselcelcarcinoom. Eén patient overleed ten gevolge van een intercurrente ziekte, de overige zes zijn in leven zonder aanwijzingen voor tumor, waarvan één langer dan vijf jaar.

Tabel 11. Behandeling van tien patienten met een plaveiselcelcarcinoom

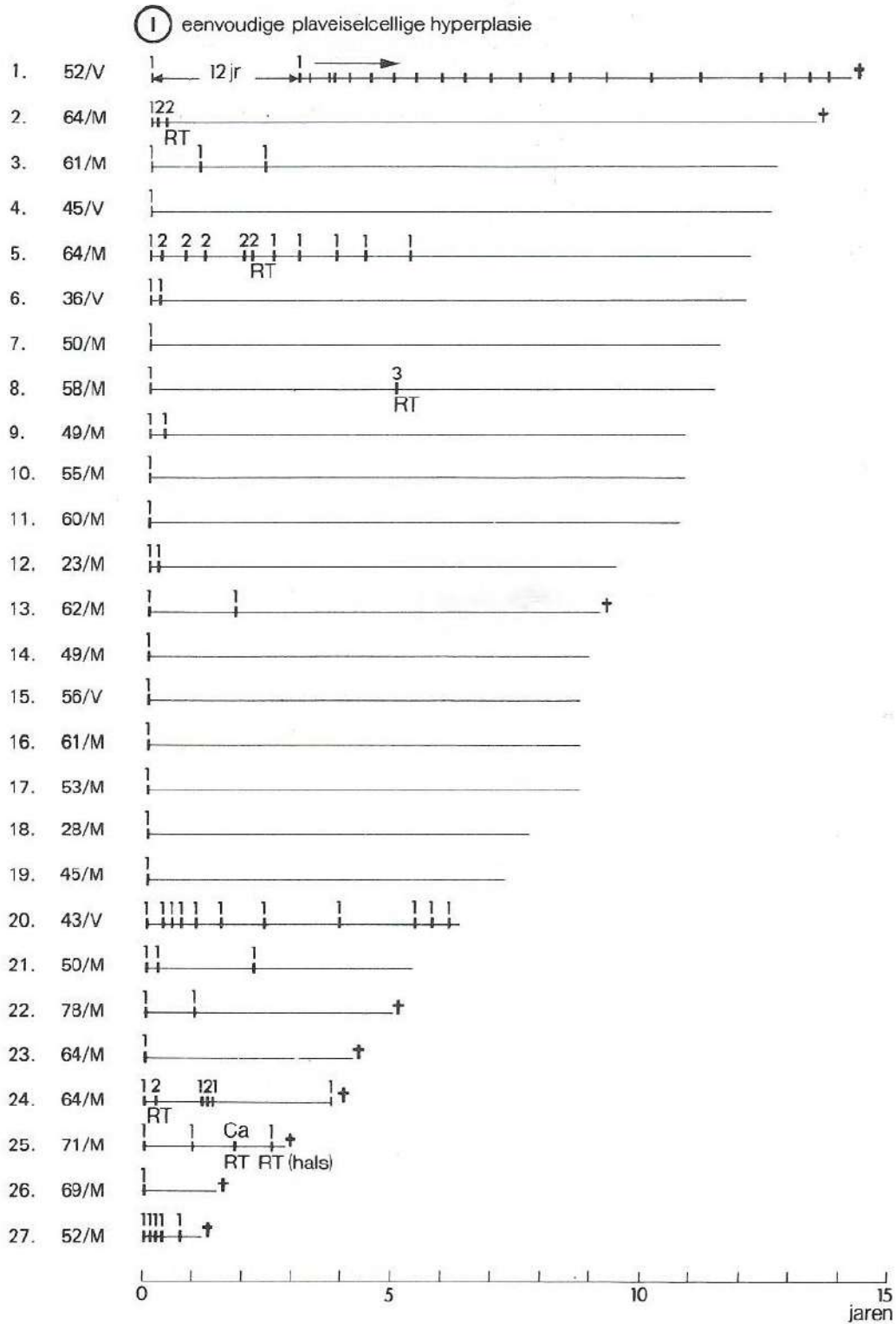
	aantal patienten	recidief/residu
radiotherapie	5	2
totale larynxextirpatie	4	1
palliatieve behandeling	1	1

In tabel 12 staat van elke klasse het aantal patienten vermeld dat tijdens de periode onder observatie niet werd bestraald noch geopereerd (cordectomie) wegens een pla-veiselcellige hyperplasie. Vervolgens wordt opgegeven bij hoeveel patienten maligne degeneratie optrad.

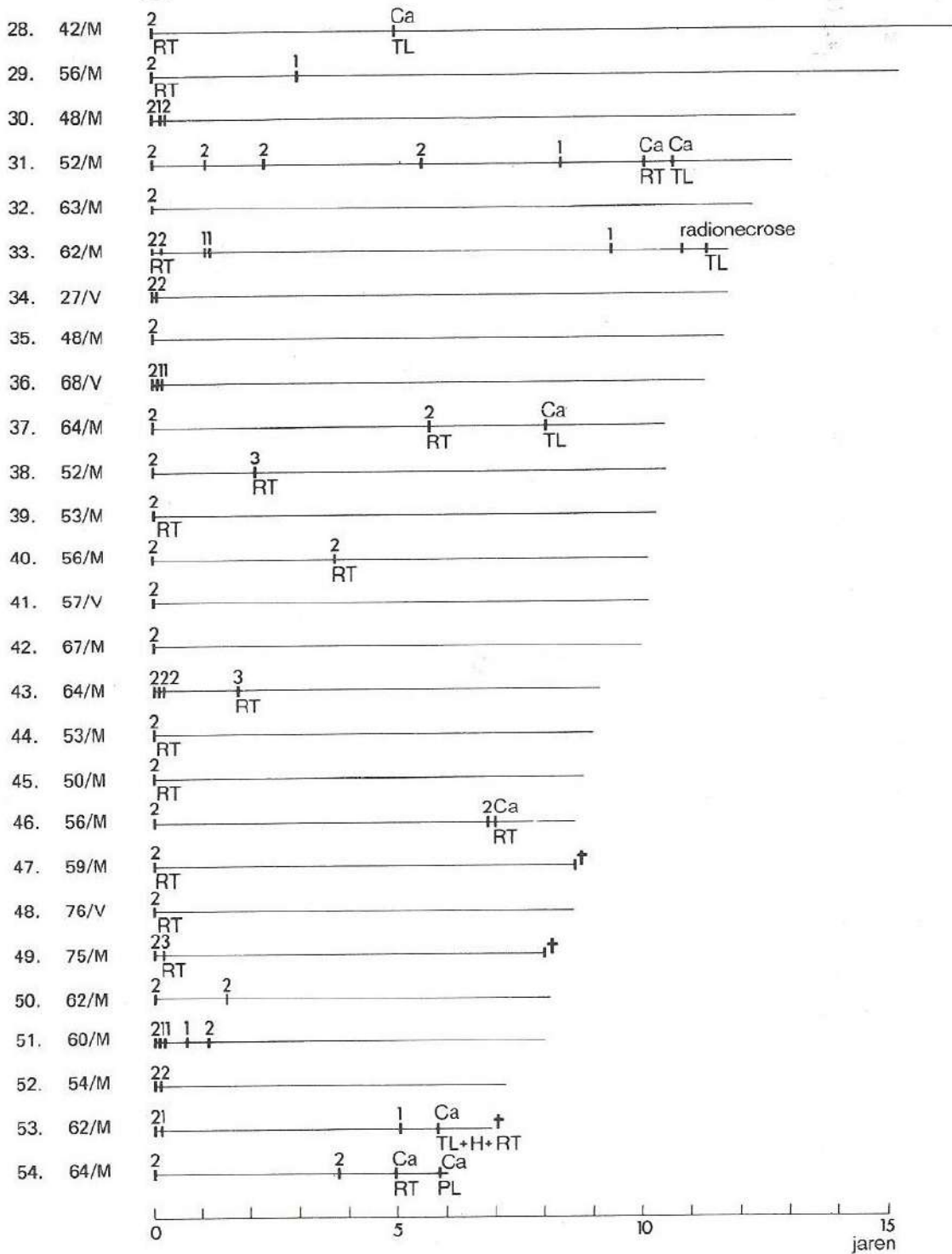
Tabel 12. Maligne degeneratie bij "niet behandelde" patienten.

	aantal	maligne degeneratie
klasse I	23	1
klasse II	18	5
klasse III	3	1

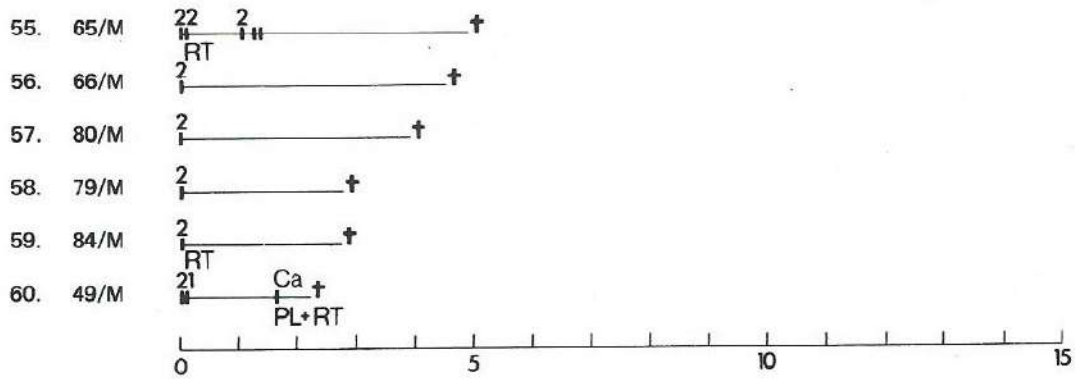
SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DE PATIENTEN



II plaveiselcellige hyperplasie met atypie

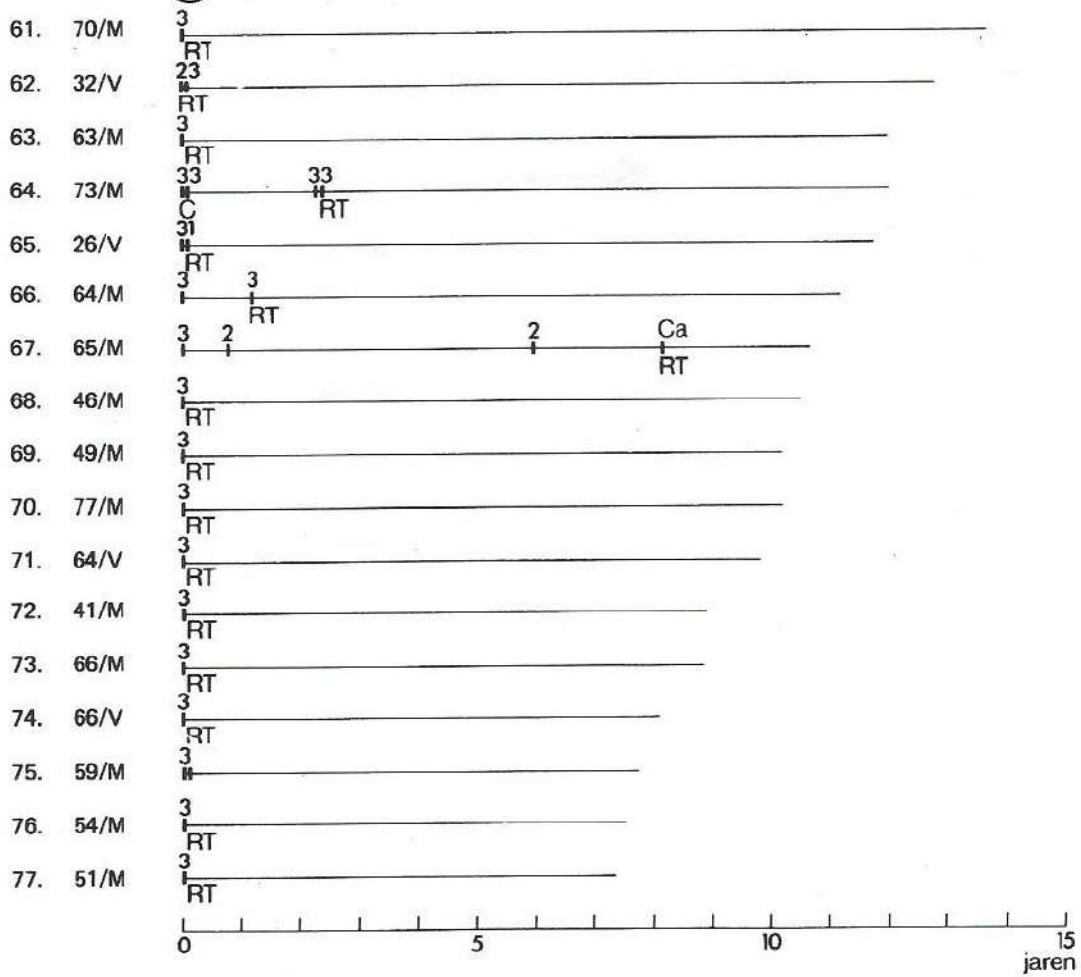


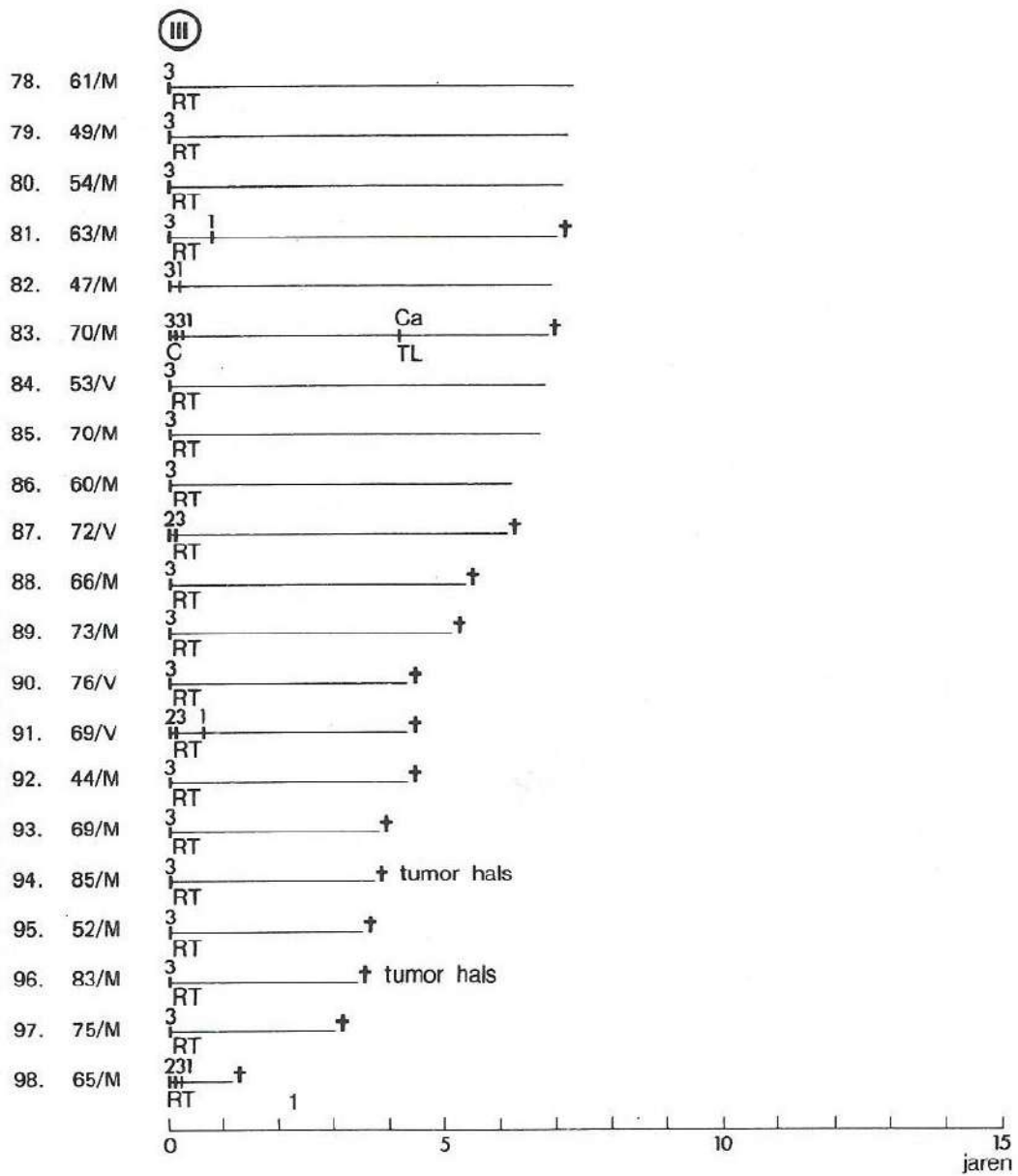
II



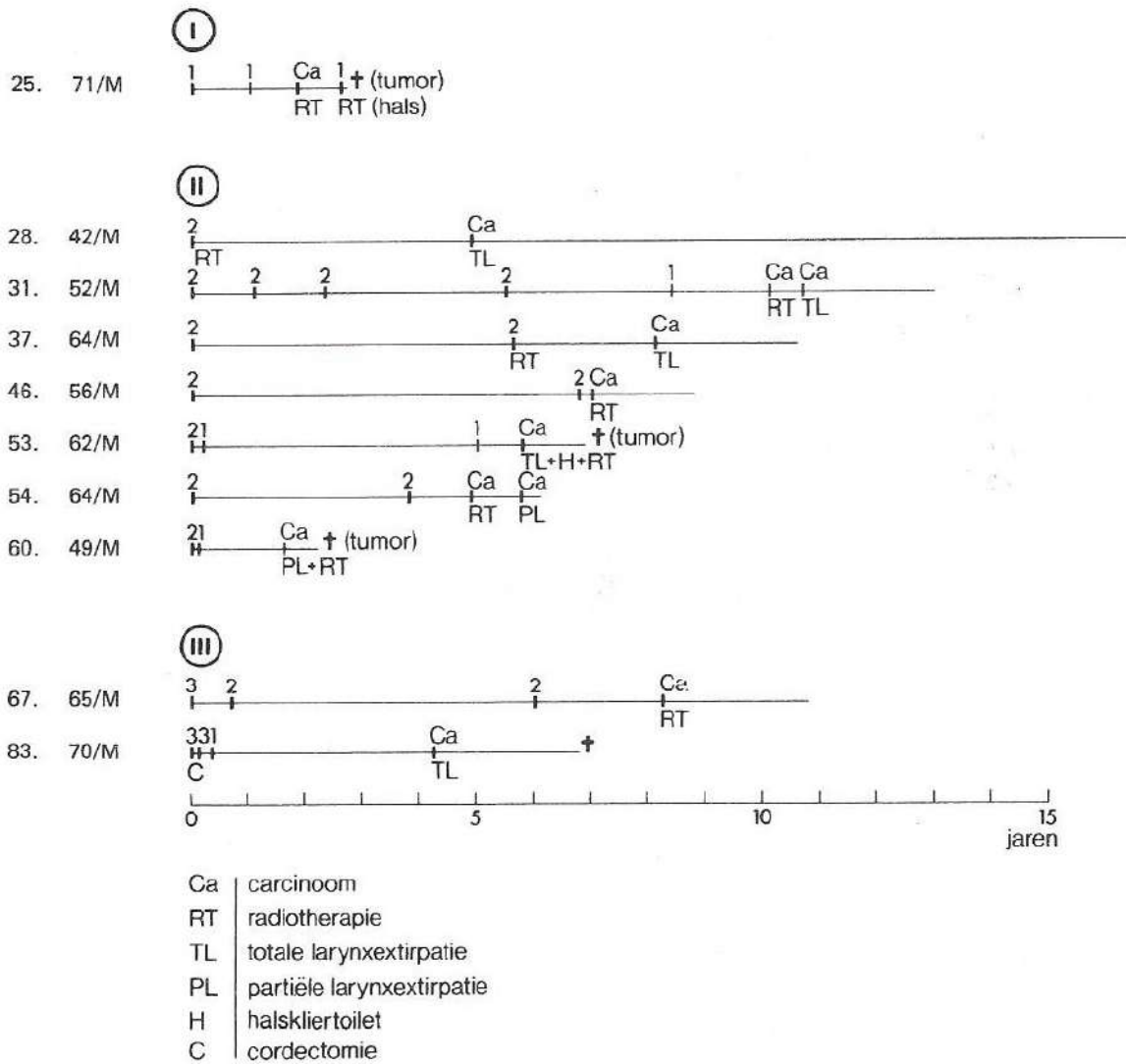
III

carcinoma in situ





Patienten bij wie een plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld



REGISTRATIENUMMERS

1.	AZVU	nr.	5 29 27	50.	AZVU	nr.	6 07 32
2.	AvL	nr.	64/185	51.	AZVU	nr.	11 96 47
3.	AvL	nr.	68/429	52.	AZVU	nr.	3 60 84
4.	AZVU	nr.	4 16 36	53.	AvL	nr.	70/1477
5.	AZVU	nr.	7 99 23	54.	AZVU	nr.	5 50 64
6.	AvL	nr.	68/479	55.	AvL	nr.	68/603
7.	AZVU	nr.	5 97 53	56.	AvL	nr.	68/332
8.	AZVU	nr.	6 09 17	57.	AvL	nr.	71/1398
9.	AZVU	nr.	7 00 69	58.	AvL	nr.	71/1296
10.	AZVU	nr.	6 75 96	59.	AvL	nr.	71/1376
11.	AZVU	nr.	7 11 31	60.	AZVU	nr.	4 63 28
12.	AZVU	nr.	9 33 02	61.	AvL	nr.	66/544
13.	AZVU	nr.	6 46 08	62.	AvL	nr.	67/495
14.	AZVU	nr.	9 90 85	63.	AvL	nr.	67/1411
15.	AvL	nr.	71/469	64.	AvL	nr.	70/488
16.	AvL	nr.	57/558	65.	AvL	nr.	68/674
17.	AZVU	nr.	9 85 94	66.	AvL	nr.	70/189
18.	AZVU	nr.	1 78 66	67.	AZVU	nr.	7 94 86
19.	AZVU	nr.	13 20 89	68.	AvL	nr.	66/256
20.	AZVU	nr.	16 49 19	69.	AvL	nr.	69/1356
21.	AZVU	nr.	6 52 32	70.	AvL	nr.	69/1427
22.	AvL	nr.	68/1118	71.	AvL	nr.	70/505
23.	AvL	nr.	66/1052	72.	A.v.L.	nr.	71/387
24.	AvL	nr.	71/359	73.	AvL	nr.	71/776
25.	AvL	nr.	63/1021	74.	AvL	nr.	72/18
26.	AvL	nr.	67/98	75.	AZVU	nr.	12 56 54
27.	AZVU	nr.	13 94 45	76.	AvL	nr.	72/1423
28.	AvL	nr.	63/1072	77.	AvL	nr.	72/1509
29.	AvL	nr.	64/754	78.	AvL	nr.	72/1765
30.	AvL	nr.	67/29	79.	AvL	nr.	72/1860
31.	AZVU	nr.	3 47 24	80.	AvL	nr.	73/49
32.	AZVU	nr.	4 59 15	81.	AvL	nr.	71/1844
33.	AvL	nr.	68/181	82.	AZVU	nr.	11 38 59
34.	AZVU	nr.	5 26 76	83.	AvL	nr.	68/842
35.	AvL	nr.	68/565	84.	AvL	nr.	73/286
36.	AvL	nr.	68/918	85.	AvL	nr.	73/1065
37.	AZVU	nr.	4 03 32	86.	AvL	nr.	73/2128
38.	AvL	nr.	69/956	87.	AvL	nr.	67/185
39.	AZVU	nr.	5 00 44	88.	AvL	nr.	71/405
40.	AZVU	nr.	7 84 06	89.	AvL	nr.	71/1765
41.	AZVU	nr.	7 85 28	90.	AvL	nr.	73/944
42.	AvL	nr.	70/45	91.	AvL	nr.	68/842
43.	AvL	nr.	70/1685	92.	AvL	nr.	66/67
44.	AvL	nr.	71/174	93.	AvL	nr.	66/447
45.	AvL	nr.	71/470	94.	AZVU	nr.	2 44 89
46.	AvL	nr.	71/849	95.	AvL	nr.	70/760
47.	AvL	nr.	71/110	96.	AvL	nr.	67/845
48.	AvL	nr.	71/775	97.	AvL	nr.	68/1218
49.	AvL	nr.	69/1585	98.	AZVU	nr.	6 75 38

III. BESCHOUWING EN CONCLUSIES

Leeftijd en geslacht

De plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel komt vooral voor bij mannen tussen het vijftigste en zestigste levensjaar. Delemarre (1970) vergeleek van zijn 99 patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie de leeftijden ten tijde van de eerste biopsie met die van 116 patiënten die gedurende de periode 1961 - 1964 werden behandeld wegens een plaveiselcelcarcinoom, zonder dat hieraan een plaveiselcellige hyperplasie was voorafgegaan. De 50%-waarde bedroeg 57 respectievelijk 65 jaar. Hij zag hierin een aanwijzing voor het feit dat de plaveiselcellige hyperplasie een voorloper zou zijn van het plaveiselcelcarcinoom. Er bestond echter geen significant verschil tussen de leeftijden van de patiënten uit de afzonderlijke klassen, hetgeen te verwachten zou zijn, wanneer wordt verondersteld dat de opeenvolgende klassen telkens een volgende fase in een voortschrijdend proces zijn. In de onderhavige studie bestaat slechts verschil tussen enerzijds klasse I en anderzijds klasse II en III. Het is opvallend dat de gemiddelde leeftijd van de vrouwelijke patiënten in dit onderzoek in elke klasse lager is dan van de mannelijke. In de literatuur werd dit verschil niet gevonden.

Derout (1964, 1966 en 1971) en Leroux-Robert (1974) bewerkten 547 patiënten met een larynxcarcinoom, 14 met een micro-invasief carcinoom, 7 met een carcinoma in situ en 91 met epitheelhyperplasieën. Zij vonden geen significant verschil tussen de gemiddelde leeftijden van de patiënten met de genoemde laesies.

Geconcludeerd moet worden dat wat betreft de leeftijdsverdeling in de loop der jaren nooit duidelijk is komen vast te staan dat de opéénvolgende klassen van de plaveiselcellige hyperplasie telkens een volgende fase zijn in een ontwikkeling die leidt tot een carcinoom.

In de gynaecopathologie werd daarentegen door verschillende onderzoekers aangetoond dat de gemiddelde leeftijd van vrouwen met een dysplasie van het plaveisel-epitheel van de cervix uteri enerzijds en een plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri anderzijds meer dan 10 jaar verschillen (Delemarre 1977).

Over het voorkomen van de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx bestaan geen relevante gegevens. Het is in onze ogen minder juist het aantal patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie te vergelijken met het aantal patiënten dat gedurende dezelfde periode werd behandeld wegens een plaveiselcelcarcinoom. Daarvoor is één en ander te sterk afhankelijk van het verwijzingspatroon binnen een bepaalde regio.

Binnen het kader van deze beschouwing wordt niet uitvoerig ingegaan op een aantal klinische aspecten bij patiënten met larynxpapillomen. Hier wordt slechts vermeld dat de verdeling naar leeftijd en geslacht van de patiënten met een zogeheten adult papilloom gelijk is aan die van de patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie (Kleinsasser 1973). Juveniele larynxpapillomen komen niet alleen bij kinderen voor, maar ook bij volwassenen, die dan meestal tussen het twintigste en het veertigste levensjaar zijn. Deze afwijking heeft slechts een geringe voorkeur voor het mannelijk geslacht.

Etiologie

Volgens Liapis (1969) spelen bij de plaveiselcellige hyperplasie dezelfde etiologische momenten een rol als bij het plaveiselcelcarcinoom. Het roken van sigaretten en alcoholgebruik zijn de belangrijkste factoren (Winder 1956 en 1976, Hinds 1979). Zechner (1966) wees op het verband tussen het roken van sigaretten en het ontstaan van stembandaafwijkingen, waaronder hyperplasie van het epitheel. Auerbach (1970) onderzocht van 942 overledenen de larynx en correleerde de bevindingen met de rookgewoonten. Hij kwam tot de conclusie dat een duidelijke samenhang bestond tussen de rookgewoonten en het optreden van epitheel-veranderingen in de zin van hyperplasie, al dan niet met atypie, en carcinoma in situ. Bovendien was de ernst van deze afwijkingen gerelateerd aan de mate waarin de patient had gerookt. Het roken van sigaretten veroorzaakte meer afwijkingen dan van sigaren of een pijp. Hamburger (1975) toonde dierexperimenteel aan dat roken epitheelhyperplasieën en carcinomen kan induceren. Baarsma (1976) noemde als factoren met een mogelijke etiologische betekenis voor de plaveiselcellige hyperplasie bovendien avitaminosen, neuspassagestoornissen, chronische luchtweginfecties, klimatologische omstandigheden, beroepsinvloeden en foniatrische aspecten. Ook Stell (1976) wees op de invloed van chronische luchtweginfecties. Duchon (1972) onderzocht bij 135 patienten met een epitheelhyperplasie die gedurende de periode 1963 tot 1968 werden behandeld het effect van conservatieve maatregelen bestaande uit een rookverbod en het vermijden van andere etiologische momenten. Bij 83 van de 98 patienten uit klasse I volgens de indeling van Kleinsasser die zich aan de voorschriften hielden, verdween de afwijking binnen 6 maanden, evenals bij 8 die de voorschriften matig opvolgden, zij het na langere tijd. Bij 7 patienten die meer dan 20 sigaretten per dag bleven roken, trad progressie van het beeld op, zodat de laesie chirurgisch moest worden verwijderd. Bij 29 patienten uit klasse II trad in 18 gevallen genezing op binnen 9 tot 18 maanden. Bij 3 patienten die bleven roken trad geen verbetering op, bij 5 sterke rokers nam de afwijking toe en bij 3 patienten die zich geheel niet hielden aan de adviezen, ontwikkelde zich een carcinoom.

Uit één en ander blijkt hoe belangrijk het is patienten met een plaveiselcellige hyperplasie die roken, aan te raden hiermee te stoppen.

Ook bij het larynxcarcinoom spelen chronische ontstekingen van het slijmvlies mogelijk een rol bij de etiologie. Glanz (1975 en 1976) vond bij een retrospectief onderzoek van 841 patienten met een larynxcarcinoom in 6% van de gevallen een anamnese van chronische laryngitis gedurende een periode van twee tot twintig jaar voorafgaande aan het larynxcarcinoom. Bij een gedeelte van deze patienten met een chronische laryngitis waren tevens histopathologisch epitheelhyperplasieën vastgesteld.

Wat betreft de juvenile larynxpapillomen werd reeds geruime tijd aangenomen dat de etiologie viraal was. Boyle (1971) toonde elektronenmicroscopisch viruspartikeltjes aan. De laatste jaren wordt algemeen aangenomen dat het een papovavirus betreft (Arnold 1976 en 1977).

Diagnostiek

Tijdens de bestudering van de epitheelhyperplasieën ontstond bij Kleinsasser (1959 en 1963) de behoefte om het larynxbeeld onder een vergroting te kunnen bekijken. Na experimenten met een laryngoscoop waarop een optiek was gemonteerd (Kleinsasser 1961 en 1962) ontwikkelde hij de microlarynxchirurgie (Kleinsasser 1963, 1964, 1965, 1968, 1974 en 1976). Scalco (1960) komt overigens de eer toe als eerste een microscoop voor de laryngoscoop te hebben geplaatst.

De epitheelhyperplasieën kunnen in het algemeen worden ingedeeld in diffuse en circumscripte laesies (Lepage 1965, Kleinsasser 1968, 1974, 1976 en Baarsma 1976). Bovendien onderscheiden zij zich klinisch in de meerderheid van de gevallen van een carcinoom. Toch merkt Kleinsasser (1974) op dat het beeld van de epitheelhyperplasieën en van carcinomen in een beginstadium veel meer variaties vertoont dan vaak wordt vermoed.

De diagnose zal altijd moeten worden verkregen door histopathologisch onderzoek. Kleinsasser adviseert al het macroscopisch pathologische slijmvlies zorgvuldig te verwijderen volgens de daarvoor geldende regels. Hij stuurt het weefsel in voor histopathologisch onderzoek op een stukje filtreerpapier en wel om de patholoog-anatoom het vinden van de juiste snijrichting te vergemakkelijken. Van het verwijderde weefsel dient een aantal coupes te worden gemaakt, omdat de ervaring heeft geleerd dat het histopathologisch beeld plaatselijk kan verschillen.

Indien de diagnose plaveiselcellige hyperplasie wordt gesteld, dient men zich af te vragen of de afwijking alleen staat of secundair is aan een ander proces. In de eerste plaats kan het weefsel zijn verwijderd uit de omgeving van een plaveiselcelcarcinoom. Dit wordt ook geïllustreerd door de twee patienten uit deze studie die werden behandeld wegens een afwijking die werd gehouden voor een carcinoma in situ, maar bij wie zich later halskliermetastasen van een plaveiselcelcarcinoom bleken te hebben ontwikkeld. Ook in de omgeving van andere laesies zoals het zogeheten "granular cell myoblastoma" kan een epitheelhyperplasie optreden. Infecties kunnen eveneens een hyperplasie veroorzaken. Zo beschreef Tedeschi (1968) "hyperkeratose" van de larynx ten gevolge van een *Candida albicans*-infectie. Ook Cachin (1972) stond stil bij het ontstaan van "leukoplakie" ten gevolge van een ontstekingsproces.

Epitheelhyperplasieën zijn in de grote meerderheid van de gevallen gelokaliseerd op één van beide stembanden, waarbij een duidelijke voorkeur bestaat voor het voorste gedeelte hiervan. In klasse I zijn ook andere lokalisaties relatief vaak in het proces betrokken; dit verschil ten opzichte van klasse II en III komt vooral op rekening van de larynxpapillomen. Uit een en ander kan worden geconcludeerd dat wanneer de diagnose plaveiselcellige hyperplasie wordt gesteld op een biopsie die niet van de stembanden is genomen, twijfel moet bestaan over de representativiteit. Wat betreft de lokalisatie onderscheiden de drie klassen van de plaveiselcellige hyperplasie zich elk van het plaveiselcelcarcinoom; dit is in ongeveer éénderde van de gevallen supraglottisch gelokaliseerd.

In de onderhavige studie werd in de meerderheid van de gevallen nog geen gebruik gemaakt van microlarynxchirurgie. Veelal werden biopsieën genomen met een forceps

tijdens een directe laryngoscopie. In 16 gevallen werd binnen een termijn van 3 weken opnieuw een biopsie uit hetzelfde gebied genomen. Hier bestond steeds twijfel over de representativiteit van het weefsel dat de eerste maal was verwijderd. Hyams raadde tijdens een discussie op de Centennial Conference on Laryngeal Cancer (Alberti 1976) aan om tussen twee biopsiën in hetzelfde gebied zes weken te wachten, aangezien ten gevolge van een biopsie epitheelveranderingen ontstaan die bij histopathologisch onderzoek kunnen leiden tot een minder juiste interpretatie. Ook om deze reden is het verstandig het pathologische slijmvlies in één tempo te verwijderen. Het is duidelijk dat microlarynxchirurgie hierbij voorkeur verdient. Ook Haas (1968 en 1978), Strong (1970) en Pech (1971) besteedden hieraan uitvoerig aandacht.

Om op verantwoorde wijze een directe laryngoscopie of een microlaryngoscopie te kunnen verrichten is algehele anesthesie noodzakelijk. Doorgaans wordt hierbij gebruik gemaakt van intubatie (Crul 1978). In het A.Z.V.U. werd de laatste jaren, ook bij de diagnostiek van epitheelhyperplasieën, zogeheten zuurstofinjectie-anesthesie toegepast (Tobias 1977, Vourc'h 1977 en Jack 1978). Nadat de patient met een intraveneus toegediend slaapmiddel en een spierverslapper is ingeleid, wordt een buisje met een diameter van enkele millimeters, op dezelfde wijze als gebruikelijk bij intubatie, in de trachea gebracht. Door dit buisje wordt intermitterend zuurstof onder een druk van 3 atmosfeer in de trachea geblazen. Het grote voordeel van deze techniek voor de operator is dat in de larynx meer ruimte overblijft dan bij intubatie.

In het navolgende zullen enkele methoden van aanvullend onderzoek worden besproken, waarvan in de literatuur wordt vermeld dat zij van belang kunnen zijn bij de diagnostiek van epitheelhyperplasieën.

Exfoliatieve cytologie van de larynx wordt niet veelvuldig bedreven, ofschoon aan dit onderwerp de laatste jaren enkele publicaties werden gewijd (Ruppmann 1969, Osborn 1971, Herrmann 1973, Schauer 1973, Thomsen 1975, Glennie 1976, Franz 1977 en 1978, Wetzel 1979). Uit deze artikelen blijkt dat voor een betrouwbare beoordeling van cytologische preparaten veel ervaring vereist is. Zelfs dan is niet in alle gevallen een correlatie te vinden tussen de histopathologische en de cytologische diagnose. Cytologie van de larynx is in de praktijk bovendien moeilijk uitvoerbaar. Duidelijke indicaties voor exfoliatieve cytologie bij de epitheelhyperplasieën van de larynx bestaan in onze ogen niet. Als het vermoeden bestaat op deze afwijkingen, moet altijd worden gestreefd naar een histopathologische diagnose. En daarop dient het verdere beleid te worden afgestemd.

Ook aan het poliklinisch nemen van naaldbiopsiën (Steiner 1978) kleven bezwaren. Ten eerste is ook deze ingreep in praktisch opzicht niet eenvoudig uitvoerbaar. Bovendien wordt dan slechts een zeer klein gedeelte onderzocht van een laesie die plaatselijk een sterk wisselend beeld kan vertonen.

Het nemen van een representatieve larynxbiopsie kan volgens Alföldy (1965) worden bevorderd door de zogeheten Schillerse jodiumproef. Het plaveiselepitheel van de larynx bevat onder normale omstandigheden glycogeen. Deze stof kleurt zich met jodium bruin. Indien met jodium geen bruine kleur wordt verkregen, kan dit wijzen op afwijkingen van het epitheel. Kleinsasser (1974 en 1976) meent op grond

van eigen ervaringen dat het aantal foutieve uitslagen te groot is om toepassing van deze test te rechtvaardigen.

De supra- of intravitale kleuring met een waterige oplossing van toluidine-blauw heeft meer ingang gevonden dan de Schillerse jodiumproef. Het principe van de kleuring met toluidine-blauw berust op het feit dat deze basische stof zure substanties, zoals nucleïne-zuren, blauw kleurt. In het carcinoma in situ en het plaveiselcelcarcinoom is in vele kernen de hoeveelheid nucleïne-zuren verhoogd. Hoewel vals-positieve en vals-negatieve bevindingen niet uitgesloten zijn, kan deze test goede diensten bewijzen bij de opsporing of afgrenzing van gebieden met een carcinoma in situ of een plaveiselcelcarcinoom (Koburg 1969, Strong 1970, Johannsen 1974, Thomsen 1975, Hanson 1978 en Lundgren 1979).

Precechtel (1963) kwam tot de conclusie dat stroboscopie een waardevol hulpmiddel is bij de differentiaal diagnostiek van deze afwijkingen ten opzichte van het carcinoom. Bij precancereuze afwijkingen vond hij geen of slechts geringe beperking van de vibratie van de stemband, terwijl deze bij een carcinoom zeer ernstig of totaal gestoord is. Stroboscopisch onderzoek wordt niet routinematig verricht bij patienten met epitheelhyperplasieën.

Haas (1974) deed stroboscopisch onderzoek bij patienten met stembandafwijkingen die klinisch niet verdacht waren voor een carcinoom. Hij verdeelde deze afwijkingen op grond van het beeld bij indirecte laryngoscopie onder in diffuse en circumscripte laesies. Negentien patienten hadden een stroboscopische stembandstilstand. Veertien van deze patienten bleken bij histopathologisch onderzoek een vorm van plaveiselcellige hyperplasie te hebben, waarbij Haas de indeling van Kleinsasser hanteerde. Bij de overige vijf patienten met een stroboscopische stembandstilstand werd echter een carcinoom gevonden, hoewel de afwijking hier klinisch, zoals blijkt uit de opzet van het onderzoek, niet verdacht voor was geweest. Van de achtenvijftig patienten met stroboscopisch normale of beperkte beweeglijkheid van de stemband, hadden 56 een afwijking die bij histologisch onderzoek werd gediagnostiseerd als klasse I of klasse II. De overige 2 patienten met een stroboscopisch ongestoorde of bijna ongestoorde beweeglijkheid van de stembanden, bleken toch een carcinoom te hebben, hoewel hiervoor klinisch geen duidelijke aanwijzingen hadden bestaan. In beide gevallen betrof het een circumscripte laesie. Haas adviseerde op grond van deze bevindingen om bij een patient met een diffuse afwijking zonder stroboscopische stembandstilstand, geen biopsie te nemen, maar de patient intensief stroboscopisch te controleren. Dit om mutilatie van de stemband zoveel mogelijk te voorkomen. Het is echter in een aantal gevallen moeilijk onderscheid te maken tussen diffuse en circumscripte laesies, evenals het moeilijk kan zijn uit te maken of een laesie klinisch al dan niet verdacht is voor een carcinoom. Dit laatste komt ook duidelijk naar voren uit het onderzoek van Haas. Van de 77 patienten met klinisch slechts voor epitheelhyperplasie verdachte stembandafwijkingen bleken er bij histopathologisch onderzoek maar liefst 7 een plaveiselcelcarcinoom te hebben. Wij zijn op grond van deze gegevens geen voorstander van het door Haas voorgestelde beleid, bestaande uit stroboscopische controle zonder dat de histopathologie van de laesie bekend is.

Saito (1975) ontwikkelde een methodiek om tijdens een microlaryngoscopie het vibratiepatroon van de stembanden stroboscopisch te registreren. De patienten

krijgen neurolept-anesthesie, zodat zij tijdens de ingreep kunnen foneren. Het is volgens Saito mogelijk bijvoorbeeld epitheelhyperplasieën onder stroboscopische controle zodanig te verwijderen, dat de functie van de stembanden zo goed mogelijk behouden blijft.

Steiner (1976) voerde een bevolkingsonderzoek uit bij 6866 personen. In het kader hiervan werden de larynx en hypofarynx geïnspecteerd met een objectief volgens Von Stuckrad. In een voorlopig rapport over dit onderzoek meldde hij dat bij niet minder dan 42 patiënten larynxafwijkingen werden gezien, die klinisch verdacht waren voor een epitheelhyperplasie. Tachtig procent van deze patiënten had al enige tijd duidelijke klachten. Op het moment van verslaggeving was bij 17 patiënten de histopathologische diagnose bekend: viermaal klasse I volgens Kleinsasser, tienmaal klasse II, terwijl driemaal zelfs een plaveiselcelcarcinoom werd gediagnostiseerd. Steiner concludeerde uit een en ander terecht dat patiënten met heesheid altijd door een keel-neus-oorarts moeten worden onderzocht. Het zwaartepunt van de vroegdiagnostiek van het larynxcarcinoom en de voorstadiën daarvan moet liggen bij de voorlichting van de bevolking.

Bij patiënten met plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied worden min of meer unieke stoornissen gevonden van het immuunsysteem (Wanebo 1979). Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat bij de epitheelhyperplasie dergelijke afwijkingen kunnen worden gevonden. Op dit gebied is nog nauwelijks onderzoek verricht. Kambic (1965) slaagde er niet in door middel van immuno-elektroforese significante afwijkingen in het gehalte en het spectrum van de serum-immunoglobulinen van patiënten met een epitheelhyperplasie aan te tonen. In 1979 werd door twee auteurs gerapporteerd over immunologische aspecten van de epitheelhyperplasieën. Horak (1979) volgde bij 50 patiënten met een histopathologisch bewezen "leukoplakie" gedurende 8 maanden de serum IgE-spiegels. Bij 3 patiënten vond hij een duidelijke stijging van deze spiegel vlak voordat de "leukoplakie" overging in een carcinoom. Giersek (1979) vond bij 24 patiënten met een "precancereuze" afwijking van de larynx significant hogere IgA-spiegels dan bij 20 controle-personen. Een intensivering van het onderzoek naar afwijkingen op immunologisch gebied bij patiënten met epitheelhyperplasieën valt in de nabije toekomst te verwachten.

De laatste jaren wordt onderzoek verricht waarvan het doel een objectieve evaluatie van hyperchromasie en polymorfie is (Arnold 1977, Giarelli 1977, Olofsson 1978 en Gröntoft 1978). Hierbij worden spectrofotometrisch de grootte en het DNA-gehalte gemeten van kernen uit normaal epitheel en al dan niet atypisch hyperplastisch epitheel. Zowel de gemiddelde grootte als het gemiddelde DNA-gehalte van de kern nemen toe naarmate de atypie sterker wordt. Hoe sterker de atypie, des te groter is de spreiding in grootte en het DNA-gehalte tussen de kernen onderling.

Samenvattend kan worden gesteld dat bij het vermoeden op een epitheelhyperplasie een microlaryngoscopie dient te worden verricht. Tijdens deze ingreep wordt de gehele afwijking verwijderd. Al het verwijderde weefsel moet histopathologisch worden onderzocht. Een goede communicatie tussen klinikus en patholoog-anatoom is essentieel. Andere methoden van onderzoek zijn niet meer dan een aanvulling op bovenstaand beleid.

Maligne degeneratie

Zoals reeds in het hoofdstuk pathologische anatomie werd vermeld, bestaat bij patienten met een plaveiselcellige hyperplasie een verhoogde kans dat zich in het verloop van de ziekte een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelt. De frequentie waarin dit gebeurt, wordt door de verschillende auteurs sterk wisselend opgegeven. Door het ontbreken van een internationaal aanvaarde terminologie en classificatie zijn deze percentages in de meeste gevallen moeilijk te vergelijken. Toch is komen vast te staan dat een indeling op basis van de mate van atypie van het plaveiselepitheel prognostische betekenis heeft.

Hoewel de getallen klein zijn, blijkt één en ander ook in de onderhavige studie te worden bevestigd. Aangezien in dit onderzoek dezelfde histopathologische criteria werden gehanteerd als in de studies van Kleinsasser (1963) en Delemarre (1970) is een zekere vergelijking gerechtvaardigd. In tabel 13 staat van elk van deze drie studies weergegeven bij hoeveel patienten uit een bepaalde klasse zich een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde in het verloop van de ziekte. Het betreft hier uitsluitend patienten die geen andere therapie ondergingen dan endoscopische verwijdering van al dan niet de gehele laesie. Kleinsasser beschouwde deze patienten als niet respectievelijk onvoldoende behandeld. Uit deze tabel kan worden afgeleid dat de kans op maligne degeneratie van een plaveiselcellige hyperplasie toeneemt bij indeling in een hogere klasse.

Uit tabel 13 blijkt eveneens dat zich niet bij alle patienten uit de betrokken studies met een carcinoma in situ een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde in het verloop van de ziekte, indien de behandeling niet meer inhield dan uitsluitend endoscopische verwijdering van de laesie. Deze bevinding weerspreekt de gedachten van sommige auteurs over het biologisch gedrag van het carcinoma in situ. Jakobsson (1973) meent dat het carcinoma in situ per definitie overgaat in een carcinoom. Padovan (1974) sluit zich hierbij aan, al wijst hij erop dat het soms meer dan tien jaar kan duren, voordat het carcinoom zich ontwikkelt. Anderen zijn echter van mening dat het carcinoma in situ in een klein aantal gevallen een reversibele afwijking is (Morrison 1971 en Robbett 1972). Gegevens over het natuurlijk beloop van het carcinoma in situ zijn uiteraard zeldzaam, aangezien deze diagnose in het algemeen aanleiding geeft tot verdere therapie.

Bij twee van de tien patienten uit de onderhavige studie werd een plaveiselcelcarcinoom gediagnostiseerd, nadat negentien respectievelijk eenentwintig maanden tevoren een plaveiselcellige hyperplasie was vastgesteld. In beide gevallen lijkt het waarschijnlijk dat reeds ten tijde van de eerste biopsie een carcinoom bestond. Bij deze patienten was de representativiteit van de biopsie in het geding. Dit probleem is zo oud als de laryngologie zelf, getuige de beschouwingen naar aanleiding van de aanvankelijk gemiste diagnose bij het larynxcarcinoom van keizer Friedrich III in 1888 (Gerlings 1966). Met behulp van de microlaryngoscopie moet het mogelijk zijn het aantal van dergelijke gevallen te beperken.

Het gemiddelde interval tussen enerzijds het tijdstip waarop voor de eerste maal de diagnose plaveiselcellige hyperplasie werd gesteld en anderzijds het vaststellen van

een plaveiselcelcarcinoom staat eveneens in tabel 13 weergegeven voor elk van de betrokken series. Dit gemiddelde interval is in het onderzoek van Delemarre minder lang dan in de overige twee studies. Toch bedroeg ook bij de patienten van Delemarre de follow-up telkens meer dan vijf jaar. Een oorzaak voor dit aanzienlijke verschil van 3½ respectievelijk 3 jaar met de andere series kon niet worden gevonden. Delemarre adviseerde op grond van zijn bevindingen in 1970 patienten met een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie en een plaveiselcellige hyperplasie met atypie gedurende 3 respectievelijk 2½ jaar na het stellen van de diagnose te controleren.

Tabel 13. Maligne degeneratie bij "niet behandelde" patienten

Auteur		klasse I	klasse II	klasse III	gemiddelde interval
Kleinsasser	1963	5/61	1/5	18/20	6 jaar
Delemarre	1970	3/20	6/26	4/8	2½ jaar
Dit onderzoek	1980	1/23	5/18	1/3	5½ jaar

Inmiddels zijn aanvullende gegevens ter beschikking gekomen met betrekking tot de follow-up van de patienten van Delemarre. Over alle patienten die ten tijde van het afsluiten van zijn studie nog in leven waren, werden recent inlichtingen ingewonnen. Op de resultaten hiervan wordt in deze studie niet in extenso ingegaan. De belangrijkste bevinding was evenwel dat zich bij nog twee patienten (R 22 en R 40) een plaveiselcelcarcinoom had ontwikkeld, jaren nadat een plaveiselcellige hyperplasie was vastgesteld. Deze patienten zijn niet opgenomen in tabel 13. Bij de eerste patient was de eerste biopsie geclassificeerd als klasse I. Veertien jaar later werd een larynxcarcinoom vastgesteld, nadat in de tussenliggende jaren het voorste gedeelte van beide stembanden een enigszins hyperkeratotisch aspect had gehad en één keer op een biopsie de diagnose plaveiselcellige hyperplasie met atypie was gesteld. Bij de tweede patient was reeds 13 jaar voordat een plaveiselcellige hyperplasie met atypie werd vastgesteld, een larynxbiopsie genomen. Hiervan zijn de coupes echter verloren gegaan. Bovendien is geen diagnose bekend. Twaalf jaar nadat de plaveiselcellige hyperplasie met atypie was gevonden, werd een plaveiselcelcarcinoom gediagnostiseerd. Bij deze patient vertoonde het larynxbeeld in de tussenliggende periode lange tijd geen afwijkingen.

Uit één en ander blijkt dat het verstandig is patienten bij wie een plaveiselcellige hyperplasie wordt vastgesteld, te controleren. Niskanen adviseerde al in 1951 dit gedurende een aantal jaren te doen. In het licht van bovenstaande gegevens kan niet anders worden geconcludeerd dan dat deze patienten levenslang moeten worden gecontroleerd. Dit lijkt in eerste instantie in een groot aantal gevallen een overbodige zaak, vooral wanneer de stembanden na verwijdering van de laesie hun normale aspect terugkrijgen en jarenlang behouden. Anderzijds is duidelijk aangetoond, dat patienten met een plaveiselcellige hyperplasie door welke oorzaak dan ook een ver-

hoogde kans hebben op een larynxcarcinoom. Deze groep patienten wordt tekort gedaan indien geen controle plaatsvindt. Niet omdat controles de eventuele ontwikkeling van een larynxcarcinoom kunnen verhinderen, maar wel omdat met een regelmatige controle voorkomen kan worden dat het carcinoom pas in een gevorderd stadium wordt behandeld. In dit verband zijn discussies of de plaveiselcellige hyperplasie al dan niet mag worden aangeduid als premaligne afwijking en of het wel juist is om te spreken van maligne degeneratie (Grundmann 1973 en Batsakis 1979) niet van direkt klinisch belang. Voor het beleid ten aanzien van de patient met een plaveiselcellige hyperplasie mogen zij geen enkele consequentie hebben.

Maligne degeneratie van juveniele larynxpapillomen vergt een afzonderlijke bespreking. Bij de patienten uit de onderhavige studie met juveniele larynxpapillomen ontwikkelde zich in geen van de vier gevallen een plaveiselcelcarcinoom. Wel traden bij één patient ernstige afwijkingen van het epitheel op die bij herbeoordeling van de coupes werden geduid als plaveiselcellige hyperplasie met atypie. Hoewel juveniele larynxpapillomen in de meerderheid van de gevallen histopathologisch worden gediagnostiseerd als eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie (klasse I), is het ook mogelijk dat atypie voorkomt. Dit is al geruime tijd bekend (Altmann 1955, Miller 1955, Björk 1957 en Friedberg 1971). Aan de betekenis van de atypie werd in het verleden geen aandacht besteed. Quick (1979) meent dat juveniele larynxpapillomen met atypie sneller recidiveren dan papillomen zonder atypie. Hij vindt geen relatie met eventuele maligne degeneratie.

Maligne degeneratie van juveniele larynxpapillomen werd pas in het laatste decennium enkele malen beschreven. Voordien werd algemeen verondersteld dat dit uitgesloten was, tenzij de papillomen waren bestraald. Farago (1966) rapporteerde een 13-jarige jongen bij wie een plaveiselcelcarcinoom van de larynx werd gevonden nadat 2½ jaar tevoren een larynxpapilloom met matige atypie was verwijderd. Bij dit patientje betrof het geen multiële, recidiverende larynxpapillomen, zoals bij het volgende, door Justus (1970) beschreven, patientje. Reeds op de leeftijd van één jaar begon zijn ziekte. Hij overleed op 12-jarige leeftijd, nadat juveniele larynxpapillomen maligne waren ontaard en zich hadden uitgebreid naar de tracheo-bronchiaalboom. Bij obductie werden metastasen gevonden in het mediastinum. Vervolgens beschreven Toso (1971), Zehnder (1975), Shapiro (1976) en Brach (1978) elk een patient bij wie eerst histopathologisch goedaardige juveniele larynxpapillomen waren verwijderd en later een plaveiselcelcarcinoom werd gediagnostiseerd. In alle gevallen bestonden de papillomen vanaf de kinderjaren. Het carcinoom werd gediagnostiseerd op de leeftijd van respectievelijk 35, 41, 23 en 22 jaar. Kleinsasser (1979) berichtte over drie patienten met maligne degeneratie van juveniele larynxpapillomen. De eerste van deze patienten had vanaf zijn vierde tot zijn vierenzestigste jaar papillomen gehad, bij de tweede patient waren pas op 53-jarige leeftijd voor de eerste maal juveniele larynxpapillomen gevonden, voordat zich op 59-jarige leeftijd een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde. De derde patient van Kleinsasser (1979) had vanaf zijn vierde tot zijn drieëndertigste levensjaar juveniele larynxpapillomen. Hoewel de papillomen histopathologisch slechts atypie vertoonden, werden bij deze patient halskliermetastasen gevonden die een halskliertoilet noodzakelijk maakten. Kleinsasser vermeldde slechts

dat het metastasen van een papilloom betrof, zonder nader in te gaan op de histopathologie. Hij veronderstelde ter verklaring van dit geval dat ooit bij deze patient in één of meer papillomen invasieve groei moest hebben bestaan die evenwel onopgemerkt was gebleven.

Geen van bovenstaande patienten was ooit bestraald voordat het carcinoom was vastgesteld. Met uitzondering van het geval van Brach waren alle patienten van het mannelijk geslacht. Fechner (1974) beschreef dat in uitzonderlijke gevallen histopathologisch goedaardige juveniele larynxpapillomen tot ver in de omgeving kunnen doordringen. Hij wees erop dat deze gevallen niet mogen worden verward met maligne ontaarde papillomen of een verruceus carcinoom.

Geconcludeerd kan worden dat tegenwoordig bekend is dat zeer sporadisch maligne degeneratie voorkomt van juveniele larynxpapillomen. Dit ongeacht of de papillomen voor het eerst ontstonden op de kinderleeftijd of bij een volwassene. Over de prognostische betekenis van atypie met betrekking tot maligne degeneratie van juveniele larynxpapillomen ontbreken heden ten dage nadere gegevens.

Behandeling

De behandeling van de plaveiselcellige hyperplasie is onderwerp van vele discussies. Dit geldt in het bijzonder voor de behandeling van het carcinoma in situ. Met betrekking tot de eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie en de plaveiselcellige hyperplasie met atypie zijn de meningen minder controversieel. Dit laatste is in hoge mate te danken aan de microchirurgie. Voor de invoering hiervan werden recidiverende laesies nogal eens verwijderd via een laryngofissuur (Cracovaner 1956, 1958 en 1959). Ook werden patienten met een "keratose" in een aantal gevallen bestraald (Lederman 1963), al werd niet altijd een volledige tumordosis gegeven (Putney 1955). Bestraling van de afwijkingen uit klasse I en klasse II wordt heden ten dage algemeen als obsoleet beschouwd, hoewel deze behandeling het laatste decennium nog door enkelen werd toegepast (MacBeth 1970, Hommerich 1971 en 1974, Eggemann 1973 en Münzel 1973).

Microchirurgische verwijdering van een afwijking die verdacht is voor een plaveiselcellige hyperplasie houdt tevens het begin van een behandeling in. Sommige auteurs menen dat de prognose na microchirurgische verwijdering van de gehele laesie beter is dan wanneer uitsluitend met een forceps één of meer biopsieën worden genomen. Zo vond Seiferth (1971) bij patienten met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie met deze verschillende technieken maligne degeneratie bij één van de 27 respectievelijk drie van de 13 gevallen. Kambic (1978) berichtte over resultaten bij de behandeling van 133 patienten met een "precancereuze" afwijking van de larynx. Bij 72 patienten werd uitsluitend een biopsie genomen. In deze groep vond hij later maligne degeneratie in 16 gevallen. Bij de overige 61 patienten werd de gehele laesie zorgvuldig verwijderd, in 21 gevallen via een laryngofissuur en in 40 met microlarynxchirurgie. In deze groep ontwikkelde zich bij geen der patienten een carcinoom.

In het algemeen wordt aangenomen dat het verantwoord is na microchirurgische verwijdering van een eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie of een plaveiselcellige hyperplasie met atypie geen verdere therapie in te stellen. Wel dient de patient regelmatig te worden gecontroleerd. Quante (1976) adviseert controle om de drie maanden, Shaw (1977) om de drie tot zes maanden. In het A.v.L. en het A.Z.V.U. vinden de controles indien geen duidelijke afwijkingen worden gevonden plaats met steeds toenemende tussenpozen. Na het vijfde jaar wordt de patient éénmaal per jaar teruggezien.

Nooit mag worden voorbijgegaan aan het feit dat conservatieve maatregelen een belangrijke plaats innemen bij de behandeling van patienten met een plaveiselcellige hyperplasie. Vooral het advies te stoppen met roken is van groot belang. Uitgaande van de gedachte dat epitheelveranderingen kunnen worden veroorzaakt door een gebrek aan vitamine A behandelen Ryssel (1971) en Bichler (1979) patienten met epitheelhyperplasieën met deze stof of daarvan afgeleide verbindingen. Loewit (1977 en 1979) en Hussl (1978) verwijderen de laesie niet alleen microchirurgisch, maar geven ook anti-androgene hormonen omdat zij menen dat bij de epitheelveranderingen de hormonale status van de patient een rol speelt.

Hoewel microlarynxchirurgie de laatste jaren niet meer is weg te denken bij de behandeling van epitheelhyperplasieën, genieten ook andere behandelingsmethoden zoals cryochirurgie en laserchirurgie belangstelling.

Cryochirurgie werd bij vier patienten uit dit onderzoek toegepast. Dit was het geval bij patient 31 en bij elk van de drie patienten (1, 20 en 27) met recidiverende larynxpapillomen. De behandeling met cryochirurgie heeft bij geen van deze patienten duidelijk effect gesorteerd. Elke patient kreeg een recidief dat behandeld moest worden na een periode variërend van vijf weken tot ruim drie jaar. De cryochirurgie lijkt geen verlenging te geven van de tijdsintervallen tussen de behandelingen van twee recidieven. Slechts bij patient 31 was het interval langer dan voorheen, maar later zou ook zonder cryochirurgische behandeling bij deze patient een periode van bijna drie jaar tussen twee opeenvolgende behandelingen verstrijken.

De literatuurgegevens over cryochirurgie van de larynx zijn veel gunstiger. Marres (1966) beschreef een tweeënehalf jaar oud meisje dat in een periode van negen maanden 24 maal werd behandeld met cryochirurgie wegens larynxpapillomen. Aan deze behandelingen ging nooit chirurgische verwijdering van de papillomen vooraf. Twee jaar na de laatste behandeling was patientje nog vrij van papillomen. Singleton (1972) paste cryochirurgie toe bij 21 patienten met larynxpapillomen, in leeftijd variërend van 7 maanden tot 55 jaar. De meeste patienten waren tevoren reeds chirurgisch behandeld tot een maximum van 40 maal toe. De cryochirurgische behandeling, zoals deze door Singleton werd toegepast, bestond uit bevriezen van de papillomen, gevolgd door chirurgische verwijdering en bevriezen van het wondbed. De behandeling werd zonodig herhaald met tussenpozen van zes weken, totdat geen papillomen meer aanwezig waren. Eén jaar na de laatste behandeling waren 12 van de 21 patienten nog steeds vrij van papillomen. Bij twee was een aanzienlijke verbetering opgetreden. Slechts bij drie patienten had de behandeling in het geheel geen succes gehad. Van vier patienten kon het beloop niet worden gevolgd. Miller

(1973 en 1974) behandelde eveneens 21 patienten, waaronder 15 volwassenen, wegens larynxpapillomen met cryochirurgie. In totaal vonden bij deze patienten 55 directe laryngoscopieën plaats, waarbij tevens cryochirurgie werd bedreven. Zes-tien patienten werden op deze wijze genezen van hun afwijkingen. De follow-up be-droeg in dit onderzoek maximaal vijf jaar. Bovendien adviseerde Miller de toepassing van cryochirurgie bij de behandeling van recidieven na chirurgische verwijdering van "keratosen" en na radiotherapie van het carcinoma in situ en van plaveiselcelcarci-nomen van beperkte omvang. Wat betreft het recidief na bestraling van het carcinoma in situ paste hij cryochirurgie toe als alternatief voor een partiële of een totale larynx-extirpatie. De argumentatie van Miller was dat een totale larynxextirpatie een te in-grijpende behandeling is voor een recidief van een carcinoma in situ. Tegen een par-tiële larynxextirpatie had hij bezwaar, aangezien de kans op een recidief aan de niet geopereerde zijde naar zijn mening te groot is, wegens het dikwijls multicentrisch voorkomen van het carcinoma in situ. Miller claimde de volgende resultaten. Hij paste cryochirurgische behandeling toe bij 14 patienten met recidieven na bestra-ling van een carcinoma in situ of een plaveiselcelcarcinoom van beperkte omvang, 2 patienten met een niet eerder behandeld larynxcarcinoom van beperkte omvang en één patient met een recidief "granular cell myoblastoma" na chirurgische verwij-dering. Van deze in totaal 17 patienten kon bij 13 de larynx worden behouden. De follow-up bedroeg maximaal vijf jaar. Miller vermeldde geen resultaten van de behandeling met cryochirurgie van recidieven van in een eerder stadium chirur-gisch behandelde "keratosen". Ook Gignoux (1971), Brain (1974) en Kärjä (1975) maakten melding van succesvolle behandeling met cryochirurgie van patienten met larynxproblemen.

Hoewel onze ervaring met cryochirurgie beperkt is, moet worden geconcludeerd dat de resultaten in vergelijking tot de literatuurgegevens tegenvallen. Een verschil tussen patienten die in de literatuur beschreven worden en de patienten uit de onder-havige studie is dat de eersten vaak een veelvoudige herhaling van de cryochirurgie ondergingen. Anderzijds is het opvallend dat de laatste jaren geen publicaties meer zijn verschenen over behandelingsresultaten van cryochirurgie met betrekking tot epitheelhyperplasieën van de larynx. Ook in een recent overzichtsartikel van Carpenter (1979) over cryochirurgie in het hoofd-halsgebied wordt in dit verband slechts ver-wezen naar het werk van Miller (1973 en 1974).

Vanaf de introductie in de kliniek van de endolaryngeale laserchirurgie door Strong (1972) werden larynxafwijkingen als "keratose", "leukoplakie", carcinoma in situ en papillomen tot het indicatie-gebied gerekend (Holinger 1974, Andrews 1974, Lyons 1976 en 1978, Vaughan 1978 en Grossenbacher 1979). Reeds in een vroeg stadium werden zelfs in een aantal geselecteerde gevallen kleine carcinomen behandeld met laserchirurgie (Strong 1975), nog voordat resultaten op lange ter-mijn bekend waren van de behandeling van epitheelhyperplasieën. Het principe van laserchirurgie is dat weefsel wordt verdampt door licht met een zeer hoge energie. De kooldioxide-laser is het meest toegepaste type voor de larynx. Ook de argon-laser (Hobeika 1973) en de neodmium-laser (Karduck 1977) zijn geschikt voor de larynx. Als voornaamste voordelen van laserchirurgie worden genoemd de bloedstelpende

werking, het geringe postoperatieve oedeem en de minimale littekenvorming. Ook is het met laserchirurgie mogelijk weefsel te verkrijgen voor histopathologisch onderzoek, hoewel uiteraard altijd een gedeelte van de laesie verloren gaat.

Strong meldde reeds in 1974 bemoedigende resultaten bij de behandeling van tien patiënten met een "keratose". Negen patiënten waren na éénmaal laserchirurgie genezen. Lyons (1976) boekte bij zes patiënten met een "hyperkeratose" of een "leukoplakie" in alle gevallen succes met één enkele behandeling. Ook drie patiënten met een carcinoma in situ hadden voor hun genezing elk maar éénmaal laserchirurgie nodig. Tucker (1979) behandelde 33 patiënten met een "hyperkeratose" met atypie respectievelijk een carcinoma in situ. Bij deze patiënten werd de primaire laesie bijna altijd in twee of meer zittingen verwijderd. Bij 4 patiënten ontwikkelde zich een plaveiselcelcarcinoom. De follow-up varieerde van minimaal één tot maximaal 3 jaar. Strong (1976) publiceerde de grootste serie van patiënten met larynxpapillomen die werden behandeld met laserchirurgie. Van de 110 patiënten was de follow-up bij 76 langer dan één jaar. Slechts 34 % van deze patiënten bleef gedurende de periode van observatie vrij van papillomen.

Hoewel de merites van laserchirurgie bij de behandeling van epitheelhyperplasieën van de larynx door de diverse auteurs in het algemeen gunstig worden beoordeeld, valt toch eerst over enige jaren een definitief oordeel te geven over de waarde van deze behandeling. De reden hiervan is dat de follow-up in geen der series meer bedraagt dan enkele jaren. Juist een langdurige follow-up is bij patiënten met een epitheelhyperplasie van de larynx essentieel.

Cryochirurgie en laserchirurgie zijn bij de behandeling van juveniele larynxpapillomen twee van de talloze alternatieven. Het gebrek aan succes bij de behandeling van juveniele larynxpapillomen heeft ertoe geleid dat steeds weer nieuwe methoden worden geprobeerd en gepropageerd. Nog geen van deze methoden heeft bewezen betere resultaten te geven dan uitsluitend microchirurgische verwijdering van de papillomen. Voorbeelden van alternatieven uit de laatste jaren zijn de therapie met transferfactor (Quick 1975), levamisole (Derosa 1977), slijmvliestransplantaties (Neumann 1978), bleomycine (Quade 1979) en autogeen vaccin (Stephens 1979).

Zoals reeds vermeld, bestaat over de behandeling van het carcinoma in situ in de literatuur geen eensgezindheid. Dit is slechts gedeeltelijk te verklaren door onzekerheid over het biologisch gedrag van de laesie. Ook een afwijking als het plaveiselcelcarcinoom van de larynx waarvan het beloop veel duidelijker is, wordt in de verschillende centra niet op dezelfde wijze behandeld. Op de Centennial Conference on Laryngeal Cancer in 1974 werd uitgebreid aandacht besteed aan de keuze van behandeling van het carcinoma in situ (Dalby 1974, Desanto 1974, Holinger 1974, Miller 1974 en Som 1974). Voordien werden behandelingsresultaten van het carcinoma in situ bijna uitsluitend aangetroffen in artikelen over bestraling van het larynxcarcinoom (Hibbs 1969, Lederman 1970, Horiot 1972, Lowry 1973, Goffinet 1973 en Jorgensen 1974).

De resultaten van bestraling varieerden sterk. Zo zag Lowry (1973) bij 11 patiënten vijf maal een recidief, terwijl bij 7 van de 8 patiënten met een carcinoma in situ van Goffinet (1973) lokale genezing optrad. Bij de achtste patient was naar zijn

mening sprake geweest van een niet representatieve biopsie, aangezien deze patient overleed ten gevolge van uitgebreide lokale en regionale tumor.

Smith (1973) beschreef 127 patienten met een carcinoma in situ. De primaire behandeling varieerde van uitsluitend een biopsie tot een totale larynxextirpatie. Slechts bij één van de zes patienten die uitsluitend een biopsie ondergingen trad een recidief op. Bij de 68 bestraalde patienten zag hij 8 recidieven. In totaal waren er 13 recidieven bij deze 127 patienten. Miller (1953, 1958, 1971 en 1974) en Fisher (1958 en 1974) bestudeerden gedurende 28 jaar meer dan 300 patienten met een carcinoma in situ. Tweehonderdendrie patienten konden worden vervolgd. De behandeling bestond uit endoscopische verwijdering van de laesie, cordectomie of radiotherapie in respectievelijk 100, 60 en 43 gevallen. Bij 19 patienten trad een recidief carcinoma in situ op en bij 32 ontwikkelde zich een plaveiselcelcarcinoom. De beste resultaten werden bereikt met een cordectomie. Bij de interpretatie van de resultaten dient betrokken te worden dat alleen uitgebreide laesies werden bestraald. Bij slechts 21 bestraalde patienten trad genezing op.

Pène (1976) behandelde 79 patienten met een carcinoma in situ en 7 met een plaveiselcellige hyperplasie met atypie door middel van bestraling. In 12 gevallen trad een recidief op. Doyle (1977) rapporteerde de resultaten van bestraling bij 43 patienten met een carcinoma in situ: in 37 gevallen trad lokale genezing op. Hordijk (1977) beschreef in zijn proefschrift over de behandeling van het larynxcarcinoom in de Leidse kliniek gedurende de periode 1960 - 1973 28 patienten met een carcinoma in situ. Eénentwintig werden bestraald en 7 ondergingen een cordectomie. Bij geen der patienten trad een recidief op. De minimale follow-up bedroeg 2 jaar. Elman (1979) bestraalde 69 patienten met een carcinoma in situ uit een serie van 81. De overige 12 patienten ondergingen een chirurgische ingreep. Van deze laatste patienten vermeldde Elman geen nadere gegevens. Bij 17 van de 69 bestraalde patienten ontstond een recidief.

De resultaten van bestraling bij de patienten uit de onderhavige studie zijn wat betreft de lokale genezing zeer goed. Het aantal patienten met complicaties die moeten worden toegeschreven aan de bestraling is echter hoog. De oorzaak hiervan moet worden gezocht in de hoogte van de dosis in het A.v.L. In dit verband is een onderzoek van Harwood en Tierie (1979) van groot belang. Zij verrichtten een parallelstudie betreffende bestraling van patienten met een klein larynxcarcinoom of een carcinoma in situ uit het Princess Margaret Hospital te Toronto respectievelijk het A.v.L. gedurende de periode 1965 - 1974. Deze periode valt grotendeels samen met die van de onderhavige studie. De bestralingsdosis in het eerstgenoemde ziekenhuis is relatief laag en in het A.v.L. relatief hoog. De resultaten van de bestraling in het A.v.L. zijn iets beter, maar worden bereikt ten koste van een aanzienlijk hoger percentage complicaties, waaronder zeer ernstige. De conclusie van beide auteurs is dat prospectief onderzoek noodzakelijk is om tot de vaststelling van een optimale dosis te komen. Karim (1977 en 1978) wees op het grote belang van de dosis-effect relatie bij zijn onderzoek in het A.Z.V.U. van alle 119 patienten die wegens een larynxcarcinoom of een carcinoma in situ werden bestraald gedurende de periode 1965 - 1974.

Hoewel met radiotherapie goede resultaten kunnen worden geboekt bij de behandeling van een carcinoma in situ verkiezen sommige auteurs in eerste instantie een ander beleid. Zij beperken de behandeling tot microchirurgische verwijdering van de gehele laesie (Van den Broek 1978 en Bryce 1979). Zij reserveren de bestraling voor uitgebreide afwijkingen en eventuele recidieven. Ook bij de behandeling van zeer kleine carcinomen werd deze handelwijze wel eens beschreven (Norris 1968 en Stutsman 1971). Bij een hoog percentage van de patienten met een carcinoma in situ is microchirurgische verwijdering van de laesie goed uitvoerbaar, aangezien het carcinoma in situ zich vrijwel altijd op de stembanden bevindt en in de meerderheid der gevallen éézijdig is. De zware belasting van radiotherapie voor de patient, in vergelijking met uitsluitend endoscopische behandeling, geldt niet als het enige bezwaar tegen radiotherapie van het carcinoma in situ.

Het belangrijkste argument tegen radiotherapie van het carcinoma in situ is gelegen in het feit dat door ioniserende straling nieuwe tumoren kunnen worden geïnduceerd. Dat bestraling van het hoofd-halsgebied nieuwe tumoren kan induceren, is al bekend uit de eerste helft van deze eeuw, toen frequent röntgenbestraling werd toegepast bij de behandeling van goedaardige afwijkingen (den Hoed 1946, Goolden 1951 en Holinger 1953). Na bestraling van de schildklier, meestal wegens hyperthyreoïdie, ontstonden niet alleen schildkliercarcinomen, maar ook carcinomen in de hypofarynx, in het bijzonder in de regio postcricoidea. Ook na de in het verleden nogal eens toegepaste bestraling van tuberculeuze halsklieren werden in een aantal gevallen hypofarynx- of larynxcarcinomen waargenomen. Maligne degeneratie van juveniele larynxpapillomen, jaren nadat bestraling heeft plaatsgevonden, moet eveneens worden gerekend tot de categorie van carcinomen die zijn geïnduceerd door bestraling van oorspronkelijk goedaardige afwijkingen (Galloway 1960 en Majoros 1963). Robbett vond in 1965 in de literatuur acht van deze gevallen. Hij voegde hier één aan toe. Maier (1968) rapporteerde maligne ontaarding van juveniele larynxpapillomen respectievelijk 13 en 19 jaar na bestraling. Duff (1971) beschreef een 52-jarige man bij wie zich een larynxcarcinoom ontwikkelde, nadat hij als kind was bestraald wegens larynxpapillomen.

Martin (1979) vond in de literatuur in totaal 135 patienten, beschreven in 56 publicaties, die na bestraling van goedaardige afwijkingen in hun halsgebied een carcinoom van de larynx of van de hypofarynx ontwikkelden. Het is opvallend dat binnen de hypofarynx de regio postcricoidea in dit verband zeer gevoelig is. De latentietijd tussen de bestraling en het ontstaan van een carcinoom wordt volgens Martin in deze publicaties opgegeven tussen 3 en 44 jaar, met een gemiddelde van 20 jaar. In de grote meerderheid van de gevallen betrof het röntgenbestraling. Eén van de publicaties waaraan Martin zijn gegevens ontleende, was die van Gerlings (1969). Hij zag 5 patienten met een stralen-carcinoom van de hypofarynx respectievelijk de larynx. Ook werden gevallen beschreven van door straling geïnduceerde tumoren op meer dan één plaats (Cronin 1971). In 1977 rapporteerde Van Daal uit Leiden twee patienten die tussen 20 en 45 jaar na bestraling wegens tuberculeuze lymfomen in de hals, goedaardige en kwaadaardige tumoren ontwikkelden op drie lokalisaties, te weten de huid, de schildklier en het gebied van larynx en hypofarynx.

Het tijdperk waarin goedaardige afwijkingen, met dikwijls zeer hoge doses werden bestraald, is reeds enige tientallen jaren ten einde. Thans is echter de vraag aan de orde hoe groot de kans is door bestraling van een larynxcarcinoom een nieuw carcinoom te induceren. Dit tweede carcinoom kan ontstaan in de larynx, maar eveneens in de hypofarynx. Glanz (1976) zag 29 patienten met een tweede carcinoom, na voorafgaande bestraling wegens een larynxcarcinoom vijf tot achttien jaar tevoren. Martin (1979) onderzocht het ziektebeloop van 109 patienten die wegens een larynxcarcinoom waren bestraald en binnen de eerste vijf jaar na deze therapie geen recidief hadden. Bij 8 patienten ontstond na een latentieperiode van 7 tot 15 jaar een nieuw carcinoom in het oorspronkelijke bestralingsveld. Schindel (1972) beschreef 5 patienten bij wie zich 7 tot 12 jaar na succesvolle bestraling van een larynxcarcinoom een postericoidcarcinoom ontwikkelde. Martin (1979) kwam op grond van een literatuurstudie tot de conclusie dat geen verschil bestaat in latentietijd voor verschillende typen van bestraling, zoals röntgen-, kobalt-, of radiumkontaktbestraling. Wel ontdekte hij dat na radiumkontaktbestraling het percentage patienten met een nieuw carcinoom veel hoger ligt.

Ook bij één van de patienten uit het onderzoek van Delemarre (A 30) die werden bestraald voordat een plaveiselcellige hyperplasie werd vastgesteld, is het aannemelijk dat zich een stralen-carcinoom heeft ontwikkeld. In 1952 had bestraling plaatsgevonden wegens een plaveiselcelcarcinoom van de linker stemband. Na enkele maanden en na zes jaar werd op larynxbiopsieën de diagnose eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie respectievelijk plaveiselcellige hyperplasie met atypie gesteld. In 1975, meer dan 22 jaar na de bestraling werd een totale larynxextirpatie verricht wegens een nieuw plaveiselcelcarcinoom van de linker stemband. Anderhalf jaar later overleed deze patient onder verdenking van multipole longmetastasen.

Aangezien recidieven van chirurgisch behandelde larynxcarcinomen bijna uitsluitend optreden binnen 5 jaar, achten de verschillende auteurs het waarschijnlijk dat de recidieven na bestraling, die langer dan 5 jaar na de behandeling ontstaan, worden veroorzaakt door ioniserende stralen. Ter ondersteuning van deze opvatting wijst Martin (1979) op het feit dat bij histopathologisch onderzoek van de larynxpreparaten blijkt dat de nieuwe tumoren altijd uitgaan van het epitheel aan het oppervlak en niet van bijvoorbeeld tumorrestjes in de diepere lagen van het vroeger bestraalde weefsel. Het is overigens niet mogelijk op grond van histopathologisch onderzoek een uitspraak te doen over het al dan niet door straling geïnduceerd zijn van een carcinoom.

Bij deze radiogene carcinogenese spelen vele factoren een rol (Rubin 1968 en Leicher 1979). Deze blijven niet beperkt tot de basale mechanismen, waarbij op cellulair niveau vooral schade wordt toegebracht aan het DNA. Ook andere aspecten, zoals de door bestraling veroorzaakte depressie van het immuunsysteem, de leeftijd en in het geval van een bestraald larynxcarcinoom de rookgewoonten van een patient zijn mede bepalend voor de kans op het ontstaan van een nieuwe tumor. Van Daal (1979) wijst erop dat nog niet vaststaat of voor het ontstaan van deze nieuwe tumor door ioniserende straling een minimumdosis noodzakelijk is. Het is niet goed mogelijk op grond van epidemiologische studies bij de mens de betekenis te bepalen van de verschillende factoren die een rol spelen bij het ontstaan van door bestraling geïndu-

ceerde tumoren. Daarvoor zijn de populaties te heterogeen en is de langdurige follow-up meestal te insufficiënt. Veel van de kennis over de radiogene carcinogenese moet dan ook worden verkregen door het verrichten van dierexperimenteel onderzoek.

Radiotherapie neemt terecht een belangrijke plaats in bij de behandeling van larynxcarcinomen. De genezingspercentages zijn hoog, terwijl het functionele resultaat beter is dan na chirurgie (Werner-Kukuk 1968). De discussie over het feit of chirurgie ten koste van de stem moet prevaleren boven bestraling spitst zich uiteraard toe op de betrekkelijk jonge patienten met een hoge levensverwachting. Baker (1971) adviseert patienten met een larynxcarcinoom die jonger zijn dan 45 jaar, nooit te bestralen. Ook Kleinsasser (1976) stelt de keuze van behandeling van het carcinoma in situ en van kleine carcinomen om deze reden afhankelijk van de leeftijd van de patient. Hij verkiest tegenwoordig bij jongere patienten chirurgie boven bestraling. De chirurgie is zo behoudend mogelijk. Met name de cordectomie via een laryngofissuur wordt, indien de uitbreiding van de laesie dit toelaat, weer toegepast door Kleinsasser.

Met betrekking tot patienten met bestraalde larynxafwijkingen kan men op grond van de thans beschikbare gegevens, niet anders concluderen dan dat deze patienten hun gehele verdere leven gecontroleerd dienen te worden. Door het beëindigen van de follow-up na een arbitraire periode, in de meeste instituten van 10 jaar, stelt men de patient bloot aan het risico van een niet tijdig ontdekte nieuwe tumor.

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat patienten met een plaveiselcellige hyperplasie en een plaveiselcellige hyperplasie met atypie uitsluitend microchirurgisch dienen te worden behandeld. Hoewel met bestraling van het carcinoma in situ goede resultaten kunnen worden bereikt, bestaan argumenten de keuze van behandeling afhankelijk te stellen van zowel de lokalisatie en de uitbreiding van de laesie als de leeftijd van de patient; andere behandelingsmethoden zijn een uitsluitend microchirurgische verwijdering en een cordectomie. Over de betekenis van laserchirurgie kan nog geen uitspraak worden gedaan.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I wordt de pathologische anatomie van de hyperplastische afwijkingen van het larynxepitheel beschreven. De afwijkingen worden op basis van de mate van atypie onderverdeeld in drie klassen: klasse I de eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie, klasse II de plaveiselcellige hyperplasie met atypie en klasse III het carcinoma in situ. Tussen deze klassen bestaan geen scherpe grenzen. De differentiaal diagnose met het plaveiselcelcarcinoom kan moeilijkheden opleveren. De betekenis van deze indeling is dat de kans op het later ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom toeneemt in de opeenvolgende klassen.

In hoofdstuk II worden de klinische aspecten beschreven van 98 patiënten die in de periode 1963 - 1973 werden behandeld in het Antoni van Leeuwenhoekhuis en het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Zij zijn ingedeeld op basis van de histopathologische diagnose van de eerste biopsie: klasse I 27 patiënten, klasse II 33 patiënten en klasse III 38 patiënten. De plaveiselcellige hyperplasie komt vooral voor bij mannen ouder dan vijftig jaar. Sterk roken lijkt een etiologische factor te zijn. De afwijkingen zijn bijna altijd gelokaliseerd op één of beide stembanden, in het bijzonder op het voorste gedeelte en slechts zelden elders in de larynx.

De behandeling bestaat bij de patiënten uit klasse I en II uit regelmatige controle, terwijl de patiënten met een carcinoma in situ in principe zijn bestraald. Om verschillende redenen zijn enkele patiënten uit klasse II bestraald en enige uit klasse III uitsluitend gecontroleerd. Bij één van de 23 onbehandelde patiënten uit klasse I werd later een plaveiselcelcarcinoom vastgesteld, evenals bij 5 van de 18 onbehandelde patiënten uit klasse II en bij één van de 3 uit klasse III. In totaal werden 52 patiënten bestraald; in 50 gevallen trad lokale genezing op. Op de relatie tussen de dosis en de complicaties van de bestraling wordt ingegaan.

In hoofdstuk III worden de resultaten van deze klinisch-pathologische studie besproken op basis van de literatuurgegevens. Vergelijking met andere studies is dikwijls minder goed mogelijk door verschillen in de histopathologische indeling. Ook de terminologie is niet uniform. Op het belang van een algemeen aanvaarde histopathologische classificatie wordt gewezen. Nauwe samenwerking tussen keel-neus-oorarts en patholoog-anatoom is een vereiste. Het is raadzaam om de gehele laesie voor pathologisch-anatomisch onderzoek te verwijderen, omdat aangetoond is dat de diverse klassen van de plaveiselcellige hyperplasieën enerzijds en plaveiselcelcarcinomen anderzijds naast elkaar binnen een en dezelfde laesie kunnen voorkomen. De beste methode is microchirurgische verwijdering van de laesie via directe laryngoscopie onder algehele anesthesie. Patiënten uit klasse I en II dienen na excisie-biopsie nauwkeurig gecontroleerd te worden. Daar zich bij sommige van deze patiënten ook na een periode van meer dan 10 jaar een plaveiselcelcarcinoom kan ontwikkelen,

dienen zij bij voorkeur levenslang te worden gecontroleerd. Hoewel zich niet bij alle patiënten met een carcinoma in situ een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelt, gebeurt dit in het merendeel der gevallen wel. Met bestraling van het carcinoma in situ kunnen goede resultaten worden bereikt. Toch is de toepassing niet zonder risico's, enerzijds door de complicaties hierbij, anderzijds door tumorinductie. Alternatieve behandeling bestaat uit endoscopische microchirurgische verwijdering, cordectomie en laserchirurgie. De keuze van behandeling dient afhankelijk te worden gesteld van de lokalisatie en uitbreiding van de laesie, alsmede van de leeftijd van de patient.

SUMMARY

In Chapter I the histopathology of squamous cell hyperplasia of the laryngeal epithelium is described. These lesions can be classified into three classes according to the degree of cell atypia present: Class I simple squamous cell hyperplasia, Class II squamous cell hyperplasia with atypia and Class III carcinoma in situ. Obviously the boundaries between these classes are not distinct. Furthermore the differential diagnosis as to squamous cell carcinoma may present problems. This classification, however, carries prognostic significance: the risk that a carcinoma may develop later increases in the successive classes.

In Chapter II a retrospective clinical analysis has been carried out on 98 patients with a squamous cell hyperplasia who were treated from 1963 till 1973 in the Netherlands Cancer Institute and the Free University Hospital. On the basis of the histopathological diagnosis of the first biopsy taken these patients were divided into the three classes mentioned as follows: class I 27, class II 33 and class III 38. Squamous cell hyperplasia of the larynx is predominantly a disease of men over 50 years of age. Heavy smoking seems to be of aetiological importance. The lesions are almost exclusively localised to one or both vocal cords, the anterior third being most commonly involved. The disease only rarely extends to or arises from the supraglottic or subglottic regions.

Treatment policy consisted of careful follow-up alone in patients with class I and II lesions, whereas those with a carcinoma in situ were treated with radiotherapy. Due to various reasons some patients with class II disease were irradiated and a few with a class III lesion were not subjected to any other form of treatment than follow-up. If one looks at those patients who were merely followed, it is found that a squamous cell carcinoma developed later in 1 of 23 class I patients, in 5 of 18 class II patients and in 1 of 3 class III patients. In total 52 patients were irradiated. In 50 of these local cure was attained. Some serious complications, however, were encountered. The relationship between the dose of radiotherapy delivered and the complication rate is discussed.

In Chapter III the results of this analysis are discussed in relation to a review of the literature. Comparison of the various studies is not easy because of the variety of histopathological classifications and terminologies used. The importance of agreeing upon a generally acceptable histopathological classification is stressed. Close cooperation between laryngologists and pathologists is needed. It is mandatory to remove the whole lesion for histological examination, because it has been shown that various classes of squamous cell hyperplasia and carcinoma in addition can occur in one and the same lesion. This is best done by microsurgical dissection via direct laryngoscopy under general anaesthesia. There is general agreement that patients with class I and II disease should be merely followed after excisional biopsy. Since squamous cell car-

cinoma has developed in some patients who had been diagnosed as having squamous cell hyperplasia more than 10 years previously, a life long follow-up is recommended. There is a lot of controversy about the management of carcinoma in situ. Not all carcinomas in situ ultimately develop into squamous cell carcinoma, although the majority do. Although radiotherapy has proven to be effective in the great majority of cases, its use is not without risks, both in terms of complications and in terms of tumour induction. Endoscopic microsurgical removal, cordectomy and lasersurgery are alternative treatment methods. Treatment policy of carcinoma in situ should take into account the site and extent of the disease and the age of the patient.

LITERATUUR

- ACKERMAN, L.V., 1948. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23: 670-678.
- ALBERTI, P.W., BRYCE, D.P., 1976. Centennial Conference on Laryngeal Cancer. Appleton-Century-Crofts-New York.
- ALFOLDY, J., DUCHON, J., 1965. Frühdiagnose der Kehlkopfpraekanzerosen mit Hilfe der Schillerschen Jodprobe. *Z. Laryng. Rhinol.* 44: 71-75.
- ALTMANN, F., GINSBERG, I., STOUT, A.P., 1952. Intraepithelial Carcinoma (cancer in situ) of the larynx. *Arch. Otolaryngol.* 56: 121-133.
- ALTMANN, F., BASEK, H., STOUT, A.P., 1955. Papillomas of the larynx with intraepithelial anaplastic changes. *Arch. Otolaryngol.* 62: 478-485.
- ANDERSON, W.A.D., 1971 en 1977. Pathology, 6e en 7e editie. The C.V. Mosby Company, St. Louis.
- ANDREWS, A.H., MOSS, H.W., 1974. Experiences with the carbon dioxide laser in the larynx. *Ann. Otol.* 83: 462-470.
- ARNOLD, W., 1976. Aetiologische Aspekte zur Frage der Entstehung der Larynxpapillome. *Laryng. Rhinol.* 55: 102-111.
- ARNOLD, W., GANZER, U., NASEMANN, T., 1977. Zur Pathogenese und Klinik der papillomatösen Haut- und Schleimhauterkrankungen. *Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh.* 214: 221-239.
- AUERBACH, O., HAMMOND, E.C., GARFINKEL, L., 1970. Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer* 25: 92-104.
- BAARSMA, E.A., WAAR, C.H., 1976. Chronische laryngitis. Rapport uitgebracht aan de 143e vergadering van de Nederlandse Keel-Neus-Oorheelkundige Vereniging. De Eendracht, Schiedam.
- BAKER, D.C., WEISSMAN, B., 1971. Postirradiation carcinoma of the larynx. *Ann. Otol.* 80: 634-637.
- BARNEY, P.L., 1970. Histopathologic problems and frozen section diagnosis in diseases of the larynx. *Otolaryngol. Clinics of North Am.* 493-515.
- BATSAKIS, J.G., 1979. Tumors of the head and neck, 2e editie. The Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- BAUER, W.C., MCGAVRAN, M.H., 1972. Carcinoma in situ and evaluation of epithelial changes in laryngopharyngeal biopsies. *J.A.M.A.* 221: 72-75.
- BAUER, W.C., 1974. Concomitant carcinoma in situ and invasive carcinoma of the larynx. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 533-542.
- BENJAMINS, C.E., 1928. Aandoeningen van de stembanden in verband met de herkomst van het epitheel, tevens bijdrage tot de kennis van het praecarcinoom. *N.T.v.G.* 72: 5059-5064.
- BICHLER, E., SPOENDLIN, H., 1979. Behandlung von Larynxpachydermien mit aromatischem Retinoid. *Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh.* 225: 9-14.
- BILLER, H.F., OGURA, J.H., BAUER, W.C., 1971. Verrucous cancer of the larynx. *Laryngoscope* 81: 1323-1329.
- BJORK, H., TEIR, H., 1957. Benign and malignant papilloma of the larynx in adults. *Acta Otolaryngol.* 47: 95-104.
- BOYLE, W.F., McCOY, E.G., FOGARTY, W.A., 1971. Electron microscopic identification of virus-like particles in laryngeal papilloma. *Ann. Otol.* 80: 693-698.
- BRACH, B.B., KLEIN, R.C., MATHEWS, A.J., COOK, E.W., 1978. Papillomatosis of the respiratory tract. *Arch. Otolaryngol.* 104: 413-416.
- BRAIN, D.J., 1974. Cryosurgery in benign conditions of the nose and throat. *Proc. Roy. Soc. Med.* 67: 72-76.
- BRIDGER, G.P., NASSAR, V.H., 1971. Carcinoma in situ involving the laryngeal mucus glands. *Arch. Otolaryngol.* 94: 389-400.
- BRODERS, A.C., 1932. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J.A.M.A.* 99: 1670-1674.

- BROEK, P. van den, KOEMAN, C.F.W., MARRES, E.H.M.A., VARK - BERENDS, J.A. van, 1972. Microlaryngoscopie, een aanwinst voor de diagnose en de therapie van laryngeale afwijkingen. N.T.v.G. 116: 1325-1332.
- BROEK, P. van den, in: BUITER, C.T., BROEK, P. van den, EDENS, E.T., FEENSTRA, L., HOEKSEMA, P.E., LUBSEN, H., WERKMAN, B.K., 1978. Endoscopie van slokdarm en luchtwegen. Rapport uitgebracht aan de 147e vergadering van de Nederlandse Vereniging voor K.N.O.-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Mondeel-Amsterdam.
- BRYCE, D.P., 1979. The management of laryngeal cancer. Jour. Otolaryngol. 8: 105-126.
- BURNS, H.P., NOSTRAND, A.W.P. van, BRYCE, D.P., 1976. Verrucous carcinoma of the larynx. Management by radiotherapy and surgery. Ann. Otol. 85: 538-543.
- CACHIN, Y., GERARD-MARCHANT, R., 1972. Les états précancéreux des voies aéro-digestives supérieures. Probl. actuels ORL 179-199.
- CARPENTER, R.J., SNYDER, G.G., 1979. Cryosurgery: theory and application to head and neck neoplasia. Head and Neck Surgery 2: 129-141.
- CLERF, L.H., 1946. Keratosis of the larynx. J.A.M.A. 132: 823-826.
- CRACOVANER, A.J., RUBENSTEIN, A.S., 1956. The management of laryngeal keratosis by laryngofissure. Arch. Otolaryngol. 63: 203-207.
- CRACOVANER, A.J., 1958. The management of hyperkeratosis of the larynx. Laryngoscope 68: 1494-1506.
- CRACOVANER, A.J., 1959. Hyperkeratosis of the larynx. Arch. Otolaryngol. 70: 287-291.
- CRISMAN, J.D., 1979. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. Head and Neck Surgery 1: 386-391.
- CRONIN, J., 1971. Radiation induced cancer of larynx and pharynx. J. Laryng. 85: 621-622.
- CRUL, J.F., 1978 in: BUITER, C.T., BROEK, P. van den, EDENS, E.T., FEENSTRA, L., HOEKSEMA, P.E., LUBSEN, H., WERKMAN, B.K., 1978. Endoscopie van slokdarm en luchtwegen. Rapport uitgebracht aan de 147e vergadering van de Nederlandse Vereniging voor K.N.O.-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Mondeel-Amsterdam.
- DAAL, W.A.J. van, 1979. Door ioniserende straling geïnduceerde tumoren in het hoofd-halsgebied. N.T.v.G. 123: 1870-1874.
- DALBY, J.E., 1974. Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, and superficial carcinoma - management by radiotherapy. Can. J. Otolaryngol. 3: 564-566.
- DELEMARRE, J.F.M., 1970. De betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie van het larynx-epitheel. Proefschrift, Amsterdam.
- DELEMARRE, J.F.M., 1970. Precarcinoom van de larynx. 20e jaarboek kankeronderzoek en kankerbestrijding: 79-86.
- DELEMARRE, J.F.M., 1971. Leukoplakie, hyperplasie, carcinoma in situ. N.T.v.G. 115: 1675.
- DELEMARRE, J.F.M., 1977. Microcarcinoma cervicis uteri. Symposium 10 sept. 1977, Utrecht.
- DEMIAN, S.D.E., BUSHKIN, F.L., ECHEVARRIA, R.A., 1973. Perineural invasion and anaplastic transformation of verrucous carcinoma. Cancer 32: 395-401.
- DEROSA, E., 1977. Laryngeal papillomas: new treatment with levamisole. Transactions American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology 84: 75-77.
- DEROUT, J., BRUX de J., LEROUX-ROBERT, J., 1964. Etude histologique et statistique des dysplasies du larynx et leurs rapports avec les cancers. Ann. Oto-Laryng. (Paris) 81: 789-800.
- DEROUT, J., BRUX de J., LEROUX-ROBERT, J., 1966. Six cent cinquante lésions laryngées étudiées sous l'angle des rapports entre les dysplasies kératosiques et les cancers. Acta oto-rhino-laryngol. belg. 20: 515-532.
- DEROUT, J., BRUX de J., LEROUX-ROBERT, J., 1971. Circonstances d'apparition morphologie et potentiel évolutif des lésions précancéreuses du larynx. J.F.O.R.L. 20: 1057-1064.
- DESANTO, L.W., 1974. Selection of treatment for in situ and early invasive carcinoma of the glottis. Can. J. Otolaryngol. 3: 552-556.
- DOYLE, P.J., FLORES, A., DOUGLAS, G.S., 1977. Carcinoma in situ of the larynx. Laryngoscope 87: 310-316.

- DUCHON, J., RULL, J., BAUER, M., 1959. Klinisch-pathologische und therapeutische Probleme der Pachydermia laryngis. *Z. Laryng. Rhinol.* 38: 537-542.
- DUCHON, J., CZIGNER, J., 1967. Zur Klassifizierung und Nomenklatur der Hyperplasien des laryngealen Plattenepithels. *Z. Laryng. Rhinol.* 46: 610-618.
- DUCHON, J., CZIGNER, J., RUPP, L., 1972. Stimmbandpachydermien und das Rauchen. *Laryng. Rhinol.* 51: 253-257.
- DUFF, T.B., 1971. Laryngeal papillomatosis. *J. Laryng.* 85: 947-956.
- EGGEMANN, G., 1973. Spätergebnisse der Strahlentherapie von Präkanzerosen des Kehlkopfes. *Monatschr. Ohrenheilk. Laryngorhinol.* 107: 165-169.
- ELMAN, A.J., GOODMAN, M., WANG, C.C., PILCH, B., BUSSE, J., 1979. In situ carcinoma of the vocal cords. *Cancer* 43: 2422-2428.
- FARAGO, L., NAGY, A., 1966. Über einen seltenen Fall von maligner Entartung eines kindlichen Larynxpapilloms. *Monatschr. Ohrenheilk. Laryngorhinol.* 100: 131-135.
- FECHNER, R.E., 1974. Laryngeal keratosis and atypia. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 516-521.
- FECHNER, R.E., GOEPFERT, H., ALFORD, B.R., 1974. Invasive laryngeal papillomatosis. *Arch. Otolaryngol.* 99: 147-151.
- FERLITO, A., 1976. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 342: 1-88.
- FERLITO, A., 1976. Histological appearances and nuclear DNA content of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx. *Jour. Otolaryngol.* 38: 65-85.
- FISHER, H.R., 1956. Carcinoma in situ. *Western J. Surg. Obst. Gynecol.* 64: 630-637.
- FISHER, H.R., MILLER, A.H., 1958. Carcinoma in situ of the larynx: a ten year study of its histopathological classification, prognosis and treatment. *Ann. Otol.* 67: 695-702.
- FISHER, H.R., 1974. The delineation of carcinoma in situ of the larynx. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 522-525.
- FISHER, H.R., 1976. Verrucous carcinoma of the larynx. In: Centennial Conference on laryngeal cancer. P.W. Alberti & D.P. Bryce. Appleton-Century Crafts New York, 452-459.
- FRANKEL, B., 1903. Pachydermia und Carcinom nebst Bemerkungen über die Entwicklung und die microscopische Diagnose des Carcinoms. *Arch. f. Laryng.* 13: 1-27.
- FRANZ, B., NEUMANN, O.G., 1977. Verbesserte Differenzierungsmöglichkeit verdächtiger chronischer Stimmlippenveränderungen durch kurzzeitig hochdosierte Antibiotikatherapie und vergleichende Zytologie. *Laryng. Rhinol.* 56: 432-436.
- FRANZ, B., NEUMANN, O.G., 1978. Leukoplakien des Kehlkopfes. *Laryng. Rhinol.* 57: 428-433.
- FRIEDBERG, S.A., STAGMAN, R., HASS, G.M., 1971. Papillary lesions of the larynx in adults. *Ann. Otol.* 80: 683-692.
- FRIEDMAN, I., 1974. Precancerous lesions of the larynx. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 528-532.
- GABRIEL, C.E., JONES, D.G., 1960. The importance of chronic laryngitis. *J. Laryng.* 74: 349-357.
- GABRIEL, C.E., JONES, D.G., 1962. Hyperkeratosis of the larynx. *J. Laryng.* 76: 947-957.
- GABRIEL, C.E., JONES, D.G., 1973. Hyperkeratosis of the larynx. *J. Laryng.* 87: 129-134.
- GABRIEL, C.E., JONES, D.G., 1976. Carcinoma in situ of the larynx – an unsatisfactory diagnosis. *Clin. Otolaryngol.* 1: 271-276.
- GALLOWAY, T.C., SOPER, G.R., ELSEN, J., 1960. Carcinoma of the larynx after irradiation for papilloma. *Arch. Otolaryngol.* 72: 289-294.
- GERLINGS, P.G., 1966. Enkele beschouwingen over het larynxcarcinoom naar aanleiding van de ziekte van keizer Friedrich III. *N.T.v.G.* 110: 1977-1980.
- GERLINGS, P.G., 1969. Stralentrauma van pharynx en larynx (stralencarcinoom en laryngitis radiotherapeutica). *N.T.v.G.* 113: 1045-1050.
- GIARELLI, L., 1977. Observations of the pathologist on precancerous lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 344: 7-18.
- GIEREK, T., LISIEWICZ, J., ASTALDI, G., PILCH, J., 1979. Lymphocytes, neutrophils and serum immunoglobulins in patients with precancerous states of the larynx. *Laryngoscope* 89: 1145-1150.

- GIGNOUX, M., PATRICOT, L.-M., GIGNOUX, B., 1971. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques dans les dysplasies laryngées. J.F.O.R.L. 20: 1065-1070.
- GLANZ, H., 1975. Chronische Laryngitis und Carcinom. Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. 210: 241-242.
- GLANZ, H., KLEINSASSER, O., 1976. Chronische Laryngitis und Carcinom. Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. 212: 57-75.
- GLANZ, H., KLEINSASSER, O., 1976. Radiogene Zweitcarcinome des Larynx. HNO 24: 48-59.
- GLANZ, H., 1976. Late recurrence or radiation induced cancer of the larynx. Clin. Otolaryngol. 1: 123-129.
- GLANZ, H., KLEINSASSER, O., 1978. Verruköse Akanthose (verruköses Karzinom) des Larynx. Laryng. Rhinol. 57: 835-843.
- GLENNIE, H.R.R., GILBERT, J.G., MELCHER, D.H., LINEHAN, J., WADSWORTH, P.V., 1976. The place of cytology in laryngeal diagnosis. Clin. Otolaryngol. 1: 131-136.
- GOOLDEN, A.W., 1951. Radiation cancer of the pharynx. Brit. Med. J. 2: 1110-1112.
- GRONTFT, O., HELLQUIST, H., OLOFSSON, J., NORDSTROM, G., 1978. The DNA content and nuclear size in normal, dysplastic and carcinomatous laryngeal epithelium. Acta Otolaryngol. 86: 473-479.
- GROSSENBACHER, R., 1979. Erfahrungen mit der CO₂-Laser-chirurgie in der Otorhinolaryngologie. HNO 27: 403-408.
- GRUNDMANN, E., 1973. Die Bedeutung der präcancerösen Zell- und Gewebsveränderungen in Experiment und Klinik. Arch. klin. exp. Ohr. Nas. u. Kehlk. hk 205: 55-67.
- GOFFINET, D.R., ELTRINGHAM, J.R., GLATSTEIN, E., BAGSHAW, M.A., 1973. Carcinoma of the larynx. A.J.R. 117: 553-564.
- HAAS, E., 1968. Die diagnostische Bedeutung der endolaryngealen Mikrochirurgie. HNO 16: 240-242.
- HAAS, E., BILDSTEIN, P., 1974. Die Bedeutung der Stroboskopie für die Früherkennung des Stimmlippenkrebses. Laryng. Rhinol. 53: 169-172.
- HAAS, E., DODERLEIN, K., 1978. Endolaryngeale Mikrochirurgie. Laryng. Rhinol. 57: 235-242.
- HANSON, J., BRUCHMULLER, W., 1978. Untersuchungen zur Intravitaldiagnostik von Kehlkopfkarcinomen und ihren Vorstufen. HNO-Praxis 3: 249-254.
- HARWOOD, A.R., HAWKINS, N.V., RIDER, W.D., BRYCE, D.P., 1978. Radiotherapy of early glottic cancer – I. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 5: 473-476.
- HARWOOD, A.R., TIERIE, A., 1978. Radiotherapy of early glottic cancer – II. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 5: 477-482.
- HENRY, R.C., 1979. The transformation of laryngeal leucoplakia to cancer. J. Laryng. 93: 447-459.
- HERRMANN, J.F., SCHAUER, A., FINSTERER, H., 1973. Zur Erkennung präneoplastischer Veränderungen am Larynx. Z. Laryng. Rhinol. 52: 655-660.
- HIBBS, G.G., YING, D., HENDRICKSON, F.R., 1969. Radiotherapy for early stages of vocal cord cancer. Ann. Otol. 78: 319-325.
- HINDS, M.W., THOMAS, D.B., O'REILLY, H.P., 1979. Asbestos, dental X-rays, tobacco, and alcohol in the epidemiology of laryngeal cancer. Cancer 44: 1114-1120.
- HOBEIKA, C.P., ROCKWELL, R.J., 1973. Argon laser microsurgery: its advantages and applications in otolaryngology. Laryngoscope 83: 960-965.
- HOED, D. den, 1946. Kehlkopfkrebs nach Strahlenbehandlung. Acta Radiologica 27: 20.
- HOLINGER, P.H., ROBBETT, W.F., 1953. Late development of laryngeal and pharyngeal carcinoma in previously irradiated areas. Laryngoscope 63: 105-112.
- HOLINGER, P.H., 1966. Carcinoma in situ of the larynx. Arch. Otolaryngol. 83: 303-304.
- HOLINGER, P.H., ANDREWS, A.H., 1974. The carbon dioxide laser in management of papilloma of the larynx. J.F.O.R.L. 23: 177-178.
- HOLINGER, P.H., SCHILD, J.A., 1974. Carcinoma in situ of the larynx. Can. J. Otolaryngol. 3: 549-550.

- HOMBURGER, F., 1975. "Smokers' larynx" and carcinoma of the larynx in syrian hamsters exposed to cigarette smoke. *Laryngoscope* 85: 1874-1881.
- HOMMERICH, K.W., 1967. Leukoplakie der Stimmbänder bei Radiotherapie. *Arch. Ohrenheilk.* 188: 363-369.
- HOMMERICH, K.W., ERNST, H., SCHUBERT, B., 1971. Zur Strahlentherapie der Stimmband-leukoplakie. *Strahlentherapie* 141: 18-24.
- HOMMERICH, K.W., ENRST, H., 1974. Zur Behandlung der Leukoplakien des Kehlkopfes. *Laryng. Rhinol.* 53: 337-338.
- HORAK, F., HUSSAREK, M., 1979. Serum-Immunglobulin-E bei Leukoplakiepatienten. *HNO* 27: 185-188.
- HORDIJK, G.J., 1977. De behandeling van het larynxcarcinoom. Proefschrift, Leiden.
- HORIOT, J., FLETCHER, G.H., BALLANTYNE, A.J., LINDBERG, R.D., 1972. Analysis of failures in early vocal-cord cancer. *Radiology* 103: 663-665.
- HUSSL, B., LOEWIT, K., RICHTER, E., SCHWARZ, S., 1978. First clinical experiences with hormone-therapy of pachydermia laryngis. *Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh.* 221: 221-225.
- INCZE, J.S., LUI, P.S., STRONG, M.S., VAUGHAN, C.W., CLEMENTE, M.P., 1977. The mor-phology of human papillomas of the upper respiratory tract. *Cancer* 39: 1634-1646.
- JACK, N.T.M., SNOW, G.B., 1979. Ervaringen met zuurstof-injectie-anesthesie bij directe laryn-goscopie. *N.T.v.G.* 123: 1362.
- JACKSON, C., 1923. Cancer of the larynx; is it preceded by a recognizable precancerous condi-tion. *Ann. Surg.* 77: 1-14.
- JAKOBSSON, P.A., ENEROTH, C.-M., KILLANDER, D., MOBERGER, G., MARTENSSON, B., 1973. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiologica* 12: 1-8.
- JANSEN, J., 1966. Contribution à l'étude des lésions précancéreuses du larynx. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.* 20: 533-538.
- JOHANNSEN, H.S., PASCHER, W., 1974. Intravitale Anfärbung von Tumoren des Larynx mit Toluidinblau in indirekter Laryngoskopie. *HNO* 22: 252-253.
- JØRGENSEN, K., 1974. Carcinoma of the larynx. *Acta Radiologica* 13: 446-464.
- JUSTUS, J., BAERTHOLD, W., PREIBISCH-EFFENBERGER, R., 1970. Juvenile Larynx-papillomatose mit Ausbreitung über das Tracheobronchialsystem und maligne Entartung ohne Strahlentherapie. *HNO* 18: 349-354.
- KAMBIC, V., 1965. Quelques idées sur les états précancéreux du larynx. *J.F.O.R.L.* 14: 827-837.
- KAMBIC, V., LENART, I., 1965. Histochemische und serologische Untersuchungen bei Prä-cancerosen des Kehlkopfes. *HNO* 13: 268-272.
- KAMBIC, V., LENART, I., 1971. Notre classification des hyperplasies de l'épithélium du larynx au point de vue pronostic. *J.F.O.R.L.* 20: 1145-1150.
- KAMBIC, V., 1977. Macro-microscopical findings and prognosis of hyperplastic aberrations of the laryngeal mucous membrane. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 344: 19-21.
- KAMBIC, V., 1978. Difficulties in management of vocal cord precancerous lesions. *J. Laryng.* 92: 305-315.
- KARDUCK, A., RICHTER, H.G., 1977. Experimental studies on Neodym-YAG-laser microsurgery of the vocal cords in dogs. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.* 31: 81-88.
- KARIM, A.B.M.F., 1977. A clinical review on dose response in radiotherapy for laryngeal car-cinoma. Proefschrift, Amsterdam.
- KARIM, A.B.M.F., SNOW, G.B., HASMAN, A., CHANG, S.G., KEILHOLTZ, A., HOEKSTRA, F., 1978. Dose response in radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer* 41: 1728-1732.
- KARJA, J., JOKINEN, K., PALVA, A., 1975. Experiences with cryotherapy in otolaryngological practice. *J. Laryng.* 89: 519-526.
- KLEINSASSER, O., 1959. Über die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasien im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Carcinom. *Archiv Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. u. Zeitschr. für Hals-, Nasen- und Ohrenh.* 174: 290-313.

- KLEINSASSER, O., HECK, K.H., 1959. Über das sogenannte Carcinoma in situ des Kehlkopfes. Archiv. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. u. Zeitschr. für Hals-, Nasen- und Ohrenh. 174: 210-242.
- KLEINSASSER, O., 1959. Über die gut- und bösartigen Formen der Kehlkopfpapillome und deren histologisches und klinisches Bild. Archiv. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. u. Zeitschr. für Hals-, Nasen- und Ohrenh. 174: 44-69.
- KLEINSASSER, O., 1961. Ein Laryngomikroskop zur Frühdiagnose und Differentialdiagnose von Krebsen in Kehlkopf, Rachen und Mundhöhle. Z. Laryng. Rhinol. 40: 276-279.
- KLEINSASSER, O., 1962. Die Laryngomikroskopie (Lupenlaryngoskopie) und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und Frühformen des Stimmlippencarcinoms. Arch. Ohrenheilk. 180: 724-727.
- KLEINSASSER, O., 1963. Mikrochirurgie im Kehlkopf. Arch. Ohrenheilk. 183: 428-433.
- KLEINSASSER, O., 1963. Eine Analyse der Vorgeschichte von Kehlkopfkrebskranken. Z. Laryng. Rhinol. 42: 14-31.
- KLEINSASSER, O., 1963. Die Klassifikation und Differentialdiagnose der Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologischer Merkmale. Z. Laryng. Rhinol. 42: 339-362.
- KLEINSASSER, O., 1963. Über die Histogenese und das Wachstum junger Kehlkopfkrebse. Z. Laryng. Rhinol. 42: 499-520.
- KLEINSASSER, O., 1963. Über den Krankheitsverlauf bei Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut und die Entstehung von Karzinomen. Z. Laryng. Rhinol. 42: 541-558.
- KLEINSASSER, O., 1964. Über die Behandlung einfacher und präkanzeröser Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut. Z. Laryng. Rhinol. 43: 14-24.
- KLEINSASSER, O., 1964. Mikrochirurgie im Kehlkopf. Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. 183: 428-433.
- KLEINSASSER, O., 1965. Weitere technische Entwicklung und erste Ergebnisse der "endolaryngealen Mikrochirurgie". Z. Laryng. Rhinol. 44: 711-727.
- KLEINSASSER, O., OLIVIERA e CRUZ, G., 1973. "Juvenile" und "adulte" Kehlkopfpapillome. HNO 21: 97-106.
- KLEINSASSER, O., 1974. Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. HNO 22: 33-38.
- KLEINSASSER, O., 1974. Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. HNO 22: 69-83.
- KLEINSASSER, O., 1976. Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. 1e druk 1968. 2e druk 1976. Schattauer Verlag - Stuttgart - New York.
- KLEINSASSER, O., GLANZ, H., 1979. Spontane Kanzerisierung nicht bestrahlter juveniler Larynxpapillome. Laryng. Rhinol. 58: 482-489.
- KOBURG, E., STEINBACH, E., 1969. Toluidinblau-Vitalfärbung zur Früherkennung und Abgrenzung maligner Kehlkopftumoren. Arch. klin. exp. Ohr. Nas. u. Kehlk. hk. 194: 320-323.
- KRAUS, F.T., PEREZ-MESA, C., 1966. Verrucous carcinoma. Clinical pathological study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. Cancer 19: 26-38.
- LEDERMAN, M., 1963. Keratosis of the larynx. J. Laryng. 77: 651-659.
- LEDERMAN, M., 1970. Radiotherapy of cancer of the larynx. J. Laryng. 83: 867-896.
- LEICHER, H., 1979. Zur Entstehung bösartiger Geschwülste der oberen Luft- und Speisewege und des Ohres. Laryng. Rhinol. 58: 738-755.
- LEROUX-ROBERT, J., PONCET, P., 1974. Dysplasies et cancer de la muqueuse laryngée. Can. J. Otolaryngol. 3: 546-548.
- LEPAGE, G., 1965. Hyperplasies et états précancéreux du larynx. Acta oto-rhino-laryngol. belg. 19: 5-207.
- LIAPIS, E.G., PAPACHARALAMPOUS, N.X., 1969. Die Hyperplasie des Kehlkopfschleimhaut-epithels und ihre präkanzeröse Bedeutung. Z. Laryng. Rhinol. 48: 902-909.
- LOEWIT, K., HUSSL, B., RICHTER, E., SCHWARZ, S., 1977. Anti-androgen therapy in pachydermia of the female larynx - a new therapeutic possibility. Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh. 215: 75-79.

- LOEWIT, K., 1979. Urinary androgen and estrogen excretion in man with pachydermia laryngis. *Endocrinol.* 73: 151-156.
- LOWRY, L.D., MARKS, J.E., POWELL, W.J., 1973. 260 Laryngeal Carcinomas. *Arch. Otolaryngol.* 98: 147-151.
- LUNDGREN, J., OLOFSSON, J., HELLQUIST, H., 1979. Toluidine Blue. An aid in the micro-laryngoscopic diagnosis of glottic lesions? *Arch. Otolaryngol.* 105: 169-174.
- LYONS, G.D., LOUSTEAU, R.J., MOUNEY, D.F., 1976. CO₂ laser laryngoscopy in a variety of lesions. *Laryngoscope* 86: 1658-1662.
- LYONS, G.D., SCHLOSSER, J.V., LOUSTEAU, R., MOUNEY, D.F., BENES, E.N., 1978. Laser surgery and immunotherapy in the management of laryngeal papilloma. *Laryngoscope* 88: 1586-1588.
- MACBETH, R., 1970. The treatment of hyperkeratosis and early carcinoma of the vocal cords by interstitial irradiation. *Journ. Oto-Laryng. Soc. Australia* 3: 11-19.
- MAIER, I., 1968. Maligne Entartung bestrahlter juveniler Larynxpapillome. *Z. Laryng. Rhinol.* 47: 862-868.
- MAJOROS, M., DEVINE, K.D., PARKHILL, E.M., 1963. Malignant transformation of benign laryngeal papillomas in children after radiation therapy. *Surg. Clin. N. Am.* 43: 1049-1061.
- MARRES, E.H.M.A., WENTGES, R.Th.R., BRINKMAN, W.F.B., 1966. Cryosurgical treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 76: 1979-1983.
- MARTIN, G., GLANZ, H., KLEINSASSER, O., 1979. Ionisierende Strahlen und Kehlkopfkrebse. *Laryng. Rhinol.* 53: 187-195.
- McGAVRAN, M.H., STUTSMAN, A.C., OGURA, J.H., 1974. Superficially invasive epidermoid carcinoma of the true vocal cord. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 526-527.
- McNELIS, F.L., ESPARZA, A.R., 1971. Carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope* 81: 924-930.
- MILLER, A.H., FISHER, H.R., 1953. Carcinoma-in-situ of the larynx. *Ann. Otol.* 62: 358-370.
- MILLER, A.H., 1955. Papillomas of the larynx with intraepithelial changes. *Arch. Otolaryngol.* 62: 478-485.
- MILLER, A.H., 1958. Cancer in situ of the larynx. *Ann. Otolaryngol.* 67: 695-702.
- MILLER, A.H., FISHER, H.R., 1971. Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope* 81: 1475-1480.
- MILLER, A.H., BATSAKIS, J.C., 1974. Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 515.
- MILLER, A.H., 1974. Carcinoma in situ of the larynx — clinical appearance and treatment. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 567-572.
- MILLER, A.H., 1974. Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 573-575.
- MILLER, D., 1973. Does cryosurgery have a place in the treatment of papillomata or carcinoma of the larynx? *Ann. Otol.* 82: 656-660.
- MILLER, D., 1974. Management of keratosis and carcinoma in situ with cryosurgery. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 557-559.
- MORRISON, R., 1971. Radiation therapy in diseases of the larynx. *Brit. J. Radiology* 44: 489-504.
- MUNZEL, M., 1973. Zur Behandlung der Leukoplakien des Kehlkopfes. *Z. Laryng. Rhinol.* 52: 601-604.
- MUNZEL, M., MEISTER, P., 1976. Subepitheliale Veränderungen bei der einfachen leukoplakischen Hyperplasie der Kehlkopfschleimhaut. *Laryng. Rhinol.* 55: 96-99.
- NEUMANN, O.G., FRANZ, B., 1977. Leukoplakien des Kehlkopfes. *Laryng. Rhinol.* 56: 828-831.
- NEUMANN, O.G., MUMTAZUDDIN AHMED, M., 1978. A new approach to the treatment of laryngeal papilloma in adults. *Jour. Laryng.* 92: 325-331.
- NEUMANN, O.G., KLOPP, L., FRANZ, B., 1980. Klinische und histologische Klassifizierung der Larynxpapillome und Papillomatosen. *Laryng. Rhinol.* 59: 57-65.

- NEW, G.B., ERICH, J.B., 1938. Benign tumors of the larynx. *Arch. Otolaryngol.* 28: 841-909.
- NISKANEN, K.O., 1951. On keratosis of the larynx and its significance as a precancerous stage. *Acta Otolaryngol.* 39: 503-516.
- NORRIS, C.M., PEALE, A.R., 1963. Keratosis of the larynx. *J. Laryng.* 77: 635-647.
- NORRIS, C.M., PEALE, A.R., 1968. "Untreated" carcinoma of the larynx. *Ann. Otol.* 77: 468-476.
- NOSTRAND, A.P.W. van, OLOFSSON, J., 1972. Verrucous carcinoma of the larynx. *Cancer* 30: 691-702.
- OLOFSSON, J., BIELKENKRANTZ, K., GRONTOFT, O., NORDSTROM, G., 1978. Juvenile laryngeal papilloma displaying malignant degeneration – a spectrophotometric investigation. *J. Otolaryngol.* 7: 353-365.
- OSBORN, G.R., SUNDERMAN, J., 1971. Laryngeal cytology. Histological basis and clinical applications. *Med. J. Aust.* 2: 756-762.
- PADOVAN, I.F., 1974. Premalignant laryngeal lesions – a laryngologist's viewpoint. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 543-545.
- PECH, A., BORROT, S., CAHIER, S., LISBONIS, J.-M., FOGLI, A., 1971. Apport de la micro-laryngoscopie au dépistage des états précancéreux et des cancers au début du larynx. *J.F.O.R.L.* 20: 1071-1074.
- PENE, F., FLETCHER, G.H., 1976. Results in irradiation of the in situ carcinomas of the vocal cord. *Cancer* 37: 2586-2590.
- PRECECHTEL, A., 1963. Stroboscopy in laryngeal keratosis and its cancerization. *Acta Otolaryng.* Suppl. 183: 117-119.
- PUTNEY, F.J., O'KEEFE, J.J., 1953. The clinical significance of keratosis of the larynx as a premalignant lesion. *Ann. Otol.* 62: 348-357.
- PUTNEY, F.J., 1955. Borderline malignant lesions of the larynx. *Arch. Otolaryngol.* 61: 381-385.
- QUADE, R., LOBE, L.-P., 1979. Klinik und Therapie von Schleimhautpapillomen im HNO-Bereich. *Laryng. Rhinol.* 58: 490-494.
- QUANTE, M., STRAUSS, P., KORTE, W., EDINGER, D., 1976. Verlaufsbeobachtung der Leukoplakie im Kehlkopf. *Laryng. Rhinol.* 55: 99-102.
- QUICK, C.A., BEHRENS, H.W., BRINTON-DARNELL, M., GOOD, R.A., 1975. Treatment of papillomatosis of the larynx with transfer factors. *Ann. Otol.* 84: 607-613.
- QUICK, C.A., FOUCAR, E., DEHNER, L.P., 1979. Frequency and significance of epithelial atypia in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 88: 550-560.
- ROBBETT, W.F., 1965. Juvenile laryngeal papillomatosis. The relation of irradiation to malignant degeneration. *Ann. Otol.* 74: 1149-1161.
- ROBBETT, W.F., 1972. Premalignant changes in the vocal cord. *Laryngoscope* 82: 1007-1012.
- RUBIN, P., CASARETT, G.W., 1968. *Clinical Radiation Pathology*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 881-893.
- RUPPMANN, E., 1969. Zytodiagnostische Untersuchungen im Bereich der oberen Luftwege. *Aktuelle Otorhinolaryng.* 1: 53-88.
- RYSSEL, H.J., BRUNNER, K.W., BOLLAG, W., 1971. Die perorale Anwendung von Vitamin-A-Säure bei Leukoplakien, Hyperkeratosen und Plattenepithelkarzinomen: Ergebnisse und Verträglichkeit. *Schweiz. med. Wschr.* 101: 1027-1030.
- SAITO, S., FUKUDA, H., KITAHARA, S., 1975. Stroboscopic microsurgery of the larynx. *Arch. Otolaryngol.* 101: 196-201.
- SCALCO, A.N., SHIPMAN, W.F., TABB, H.G., 1960. Microscopic suspension laryngoscopy. *Ann. Otol.* 69: 1134-1138.
- SCHAUER, A., HERRMANN, I., FINSTERER, H., 1973. Zytologische Untersuchungen zur Erkennung praeneoplastischer und neoplastischer Larynxveränderungen. *Verhandl. Deutsch. Gesellsch. Path.* 57: 370-373.
- SCHINDEL, J., CASTORIANO, I.M., 1972. Late-appearing (radiation-induced) carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* 95: 205-210.

- SCOTT, G.B.D., 1976. A quantitative study of microscopical changes in the epithelium and sub-epithelium tissue of the laryngeal folds, sinus and saccule. *Clin. Otolaryngol.* 1: 257-264.
- SEIFERTH, L.B., 1962. Erfahrungen mit der Behandlung des Carcinoma in situ im Kehlkopf. *Arch. Ohrenheilk.* 180: 514-518.
- SEIFERTH, L.B., GLANZ, H., 1971. Carcinoma in situ laryngis. *Z. Laryng. Rhinol.* 50: 827-854.
- SEIFERTH, L.B., KLEINSASSER, O., GLANZ, H., 1973. Behandlungsmethoden und Behandlungsergebnisse bei Stimmlippenkarzinomen im Frühstadium. *Z. Laryng. Rhinol.* 52: 421-435.
- SHAPIRO, R.S., MARLOWE, F.I., BUTCHER, J., 1976. Malignant degeneration of nonirradiated juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann. Otol.* 85: 101-104.
- SHAW, H.J., 1977. Precancerous lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 344: 22-23.
- SINGLETON, G.T., ADKINS, W.Y., 1972. Cryosurgical treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann. Otol.* 81: 784-790.
- SMITH, R.R., CAULK, R., FRAZELL, E., HOLINGER, P.H., MacCOMB, W.S., RUSSELL, W.O., SCHILTZ, M.D., TUCKER, G.F., 1973. Revision of the clinical staging system for cancer of the larynx. *Cancer* 31: 72-79.
- SOM, M.L., 1974. Surgery in premalignant lesions. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 551.
- SPEISER, F. von, 1932. Zur krebsigen Entartung der Pachydermia laryngis. *Zeitschr. für Hals-, Nasen- und Ohrenh.* 30: 391-409.
- STEINER, W., PESCH, H.-J., 1976. Endoskopisch-histomorphologische Differentialdiagnose seltener gutartiger Proliferationen des Endolarynx. *Laryng. Rhinol.* 55: 111-118.
- STEINER, W., BIERL, F., KOSTLER, R., JAUMANN, M.P., PANIS, R., 1976. Krebsfrüherkennung im Mund-, Rachen- und Kehlkopfbereich – Analyse eines regionalen Vorsorgemodells. *Laryng. Rhinol.* 55: 918-922.
- STEINER, W., JAUMANN, M.P., PESCH, H.J., 1978. Endoskopische Nadelbiopsie in Rachen und Kehlkopf. *HNO* 26: 168-171.
- STELL, P.M., McLOUGHLIN, M.P., 1976. The aetiology of chronic laryngitis. *Clin. Otolaryngol.* 1: 265-269.
- STEPHENS, C.B., ARNOLD, G.E., BUTCHKO, G.M., HARDY, C.L., 1979. Autogenous vaccine treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 89: 1689-1696.
- STOUT, A.P., 1953. Intramucosal epithelioma of the larynx. *A.J.R.* 69: 1-13.
- STRONG, M.S., 1970. Toluidine blue in diagnosis of cancer of the larynx. *Arch. Otolaryngol.* 91: 515-519.
- STRONG, M.S., 1970. Microscopic laryngoscopy. *Laryngoscope* 80: 1540-1552.
- STRONG, M.S., JAKO, G.J., 1972. Lasersurgery in the larynx. *Ann. Otol.* 81: 791-798.
- STRONG, M.S., 1974. Laser management of premalignant lesions of the larynx. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 560-563.
- STRONG, M.S., 1975. Laser excision of carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 85: 1286-1289.
- STRONG, M.S., VAUGHAN, C.W., HEALY, G.B., COOPERBAN, S.R., CLEMENTE, M.A.C.P., 1976. Recurrent respiratory papillomatosis. Management with the CO₂ laser. *Ann. Otol.* 85: 508-516.
- STRUBEN, W.H., 1961. Over de behandeling van het larynxcarcinoom. Proefschrift, Amsterdam.
- STUTSMAN, A.C., McGAVRAN, M.H., 1971. Ultraconservative management of superficially invasive epidermoid carcinoma of the true vocal cord. *Ann. Otol.* 80: 507-512.
- SUGAR, J., FARAGO, L., 1966. Ultrastructure of laryngeal precanceroses. *Acta Otolaryngol.* 62: 319-332.
- SUGAR, J., 1970. Die Histologie der Präcancerosen des Kehlkopfes. *Arch. klin. exp. Ohr. Nas. u. Kehlk. hk.* 197: 142-153.
- TEDESCHI, L.G., CHEREN, R.V., 1968. Laryngeal hyperkeratosis due to primary monilial infection. *Acta Otolaryngol.* 87: 82-84.
- THOMSEN, K.A., THOMSEN, J., 1975. Toluidinblaufärbung bei Larynxkrankheiten. *Laryng. Rhinol.* 54: 114-119.

- THOMSEN, J., OLSEN, J., THOMSEN, K.A., 1975. Exfoliative cytology in the diagnosis of laryngeal malignancy. *J. Laryng.* 89: 281-287.
- TNM Classification of malignant tumours, 1978. 3e editie. U.I.C.C. - Geneva.
- TOBIAS, M.A., NASSAR, W.Y., RICHARDS, D.C., 1977. Naso-tracheal jet ventilation for micro-laryngeal procedures. *Anaesthesia* 32: 359-362.
- TOSO, G., 1971. Epithelial papillomas – benign or malignant? *Laryngoscope* 81: 1524-1531.
- TUCKER, H., 1979. Treatment of malignant conditions. International symposium on CO₂-laser surgery in Oto-Rhino-Laryngology, Parijs.
- VAUGHAN, C.W., 1978. Transoral laryngeal surgery using the CO₂-laser. *Laryngoscope* 88: 1399-1420.
- VOURC'H, G., 1977. Suspension laryngoscopy under general anaesthesia. A technique using an injector. *Anaesthesia* 32: 803-806.
- WALTER, J.B., ISRAEL, M.S., 1974. General Pathology, 4e editie. Churchill Livingstone. Edinburgh, London.
- WANEBO, J., 1979. Immunology of head and neck cancer: basic concepts. *Head and Neck Surgery* 2: 42-55.
- WERNER-KUKUK, E., LEDEN, H. von, YANAGIHARA, N., 1968. The effects of radiation therapy on laryngeal function. *J. Laryng.* 82: 1-15.
- WETZEL, M., FRANZ, B., 1979. Larynxdysplasien und zytologische Befunde. *Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh.* 223: 415-416.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978. Histological typing of upper respiratory tract tumours, Geneva.
- WYNDER, E.L., BROSS, I.J., DAY, E., 1956. A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 9: 86-110.
- WYNDER, E.L., COVEY, L.S., MABUCHI, K., MUSHINSKI, M., 1976. Environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 38: 1591-1601.
- ZECHNER, G., 1966. Zum Problem des Raucherkehlkopfs. *Acta Otolaryngol, Suppl.* 224: 521-530.
- ZEHNDER, P.R., LYONS, G.D., 1975. Carcinoma and juvenile papillomatosis. *Ann. Otol.* 84: 614-618.

DEEL II

HET PAPILLOMA INVERSUM VAN DE NEUS EN DE NEUSBIJHOLTEN

INHOUD

INLEIDING	86
HOOFDSTUK I PATHOLOGISCHE ANATOMIE	
Histologie van de neus en de neusbijholten	87
Pathologische anatomie van het papilloma inversum	88
Varianten en differentiaal diagnostiek van het papilloma inversum	92
Betekenis van het papilloma inversum	94
Foto's	97
HOOFDSTUK II KLINIEK	
Inleiding	109
Leeftijd en geslacht	111
Anamnese	112
Behandeling	114
Lokalisatie en uitbreiding	117
Follow-up en recidief	120
Maligne degeneratie	123
Schematische weergave	126
HOOFDSTUK III BESCHOUWING EN CONCLUSIES	
Voorkomen, leeftijd en geslacht	130
Etiologie	132
Anamnese	134
Lokalisatie en uitbreiding	135
Maligne degeneratie	137
Behandeling en recidief	142
SAMENVATTING	145
SUMMARY	146
LITERATUUR	147

INLEIDING

Reeds meer dan een eeuw is bekend dat van het slijmvlies van de neus en de neusbijholten papillomen kunnen uitgaan (Ward 1854 en Billroth 1855). De meerderheid hiervan wordt gekenmerkt door een binnenwaarts gerichte proliferatie van het epitheel, een verschijnsel dat in 1938 door Ringertz voor het eerst nauwkeurig is beschreven. Hij introduceerde voor laesies met een dergelijke bouw de benaming papilloma inversum. De terminologie van deze aandoening is echter zeer verwarrend. Het aantal synoniemen bedraagt bijna 20. In ons land wordt dikwijls de benaming Ewing papilloom gebruikt.

Papillomen van de neus en de neusbijholten zijn zeldzaam. Lampertico vond in 1963 in de literatuur in totaal slechts 281 papillomen van de neus en de neusbijholten. Verreweg de grootste serie werd in 1971 gepubliceerd door Hyams. Hij verzamelde uit het archief van het Armed Forces Institute of Pathology 315 gevallen, waarvan hij 149 tot het papilloma inversum rekende.

In de literatuur over papillomen van de neus en de neusbijholten blijft het onduidelijk of een verdere onderverdeling mogelijk is, waarbij aan het papilloma inversum een bijzondere plaats wordt toegekend. Verschillen in de beschrijving van de pathologische anatomie van het papilloma inversum komen voor. Wel benadrukken alle auteurs de neiging tot recidief en de kans op maligne degeneratie van de aandoening, hoewel grote verschillen bestaan tussen de opgegeven percentages.

Op grond van een en ander leek het nuttig het eigen patientenmateriaal aan een retrospectief onderzoek te onderwerpen, vooral ook omdat in het AZVU in de periode vanaf de opening in 1965 tot 31 december 1979 het hoge aantal van 69 patienten met een papilloma inversum werd behandeld. 10 van deze patienten werden in 1972 reeds beschreven door Belonje en Oey in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, in de tot op heden enige publikatie uit ons land over dit onderwerp.

I. PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Histologie van de normale neus en neusbijholten

Eerst volgt een beschrijving van de histologie van de normale neus en neusbijholten, voor zover deze van belang is voor een goed begrip van de pathologische anatomie van het papilloma inversum.

Verreweg het grootste gedeelte van de neus en neusbijholten wordt bekleed door zogenaamd respiratoir epitheel. Dit is meerrijig, trilhaardragend cylinderepitheel, opgebouwd uit basale cellen, slijmproducerende bekerzellen (Gobletcellen) en cylindercellen, waarvan de grote meerderheid trilhaardragend is. De slijmbekercellen en de cylindercellen ontwikkelen zich uit de basale cellen, die om deze reden ook wel reservecellen worden genoemd. Alle cellen rusten op de basaalmembraan. Met uitzondering van de gedrongen basale cellen, reiken zij tot aan het oppervlak. Dit epitheel is slechts één cellaag dik. Aangezien de kernen van de basale cellen op een lager niveau gelegen zijn dan de kernen van de cylindercellen en de slijmbekercellen, ontstaat het beeld van een aantal rijen kernen, een verschijnsel dat pseudostratificatie wordt genoemd (afb. 17).

In de neusholte komt niet overal respiratoir epitheel voor. De bekleding van de neusholte gaat in ventro-dorsale richting over van verhoornend plaveiselepitheel in respiratoir epitheel. De algemene opvatting is dat het overgangsgebied tussen de twee epitheeltypen gelokaliseerd is ter plaatse van het ostium internum. Naar de mening van Mygind (1978) verloopt de overgang echter zeer geleidelijk en wordt het typische respiratoire epitheel slechts aangetroffen in het dorsale 2/3 gedeelte van de neusholte. Volgens Ringertz (1938) bevinden zich ook onder normale omstandigheden temidden van het respiratoire epitheel dikwijls gebieden met metaplastisch plaveiselepitheel. In de regio olfactoria, die gelokaliseerd is op het meest craniale gedeelte van de concha superior en het tegenoverliggende gedeelte van het neustussenschot, is het slijmvlies gedifferentieerd tot reukepitheel. Een beschrijving van dit epitheeltype kan hier achterwege blijven, aangezien de nog te bespreken tumoren nooit in deze regio zijn gelokaliseerd.

De lamina propria van het slijmvlies van de neus en de neusbijholten bestaat uit bindweefsel dat direct onder het epitheel losmazig is, maar naarmate de afstand tot het epitheel toeneemt, steeds straffer wordt, om tenslotte in de vorm van collageenvezels over te gaan in het periost of perichondrium. In de lamina propria bevinden zich onder meer klieren van het gemengd sero-mucineuze type (afb. 17), die via uitvoergangen in verbinding staan met het oppervlak.

Niet alleen de dichtheid van deze sero-mucineuze klieren in de lamina propria, maar ook de dichtheid van de slijmbekercellen in het epitheel wisselt sterk per lokalisatie. In het algemeen geldt dat de dichtheid van klieren en slijmbekercellen in de neusholte vele malen groter is dan in de neusbijholten. Tos (1979) publiceerde hierover een nauwkeurige kwantitatieve studie. Ook wat betreft de dikte van het slijmvlies bestaat een verschil tussen de neusholte en de neusbijholten. Niet alleen is het epitheel in de neusbijholten minder hoog, ook is de lamina propria daar minder ontwikkeld dan in de neusholte.

Pathologische anatomie van het papilloma inversum

Voordat de microscopie van het papilloma inversum aan de orde komt, volgen hier eerst enkele opmerkingen over het macroscopisch aspect van tumoren van de neus en neusbijholten, met inbegrip van het papilloma inversum.

In het algemeen kan worden gesteld dat patiënten met goedaardige en kwaadaardige tumoren van de neus en neusbijholten in een gevorderd stadium ter behandeling komen, aangezien deze tumoren pas klachten veroorzaken als zij al aanzienlijke afmetingen hebben bereikt. Het is niet uitzonderlijk dat bij chirurgische verwijdering weefselbrokken worden verkregen met een grootste afmeting van minstens 4 cm (afb. 1). Gadre (1964) beschreef zelfs een laesie, die bij histopathologisch onderzoek een papilloma inversum bleek te zijn met afmetingen van 10 x 6 x 3.5 cm en een gewicht van 100 gram. Tumoren van de neus en de neusbijholten hebben alle de neiging uit te groeien tot een weefselmassa met een gelobuleerd oppervlak en een donkerrode tot grauwe kleur. Hoewel deze tumoren doorgaans gemakkelijk zijn te onderscheiden van de banale neuspoliep, geeft in een enkel geval het microscopisch onderzoek pas definitief uitsluitsel (Monnoye 1977). Alleen reeds om deze reden moet uit de neus of de neusbijholten verwijderd polipeus weefsel altijd pathologisch-anatomisch worden onderzocht. De consistentie van de tumoren die uitgaan van de neus en de neusbijholten kan wisselen van vast-elastisch tot slap. Bijna nooit is de consistentie echter zo slap als van de banale neuspoliep. In het verleden kwam het verschil in consistentie tussen een afwijking als het papilloma inversum en de banale neuspoliep in het spraakgebruik naar voren in de benamingen hard respectievelijk zacht papilloom (Hopmann 1883 en Tobeck 1929). Pas bij onderzoek van het snijvlak verschilt het papilloma inversum van andere tumoren van de neus en neusbijholten door de aanwezigheid van nissen die reiken tot ver onder het oppervlak van de tumor (afb. 2).

Bij de chirurgische verwijdering van tumoren van de neus en de neusbijholten worden bepaalde gebieden leeggeruimd van het herkenbare tumorweefsel. Het is duidelijk dat bij een dergelijke procedure het pathologisch-anatomisch onderzoek van het verwijderde weefsel geen uitspraak toelaat over radicaliteit. Wel dient het weefsel per regio separaat te worden ingestuurd, zodat in plaats hiervan in elk geval kan worden vastgesteld of in een bepaald gebied al dan niet tumorweefsel aanwezig was.

Bij de bestudering van de microscopische preparaten van de eigen patiënten is getracht een antwoord te vinden op de volgende vragen:

1. Welke histopathologische kenmerken zijn typisch voor het papilloma inversum?
2. Kan uit de bestudeerde beelden inzicht worden verkregen over de morfogenese van de laesie?
3. Bestaan overgangsgevallen die weliswaar bepaalde kenmerken hebben van het papilloma inversum, zonder overigens tot de tumor gerekend te kunnen worden?

Om verwarring te voorkomen wordt de benaming papilloma inversum gehanteerd, aangezien deze internationaal de laatste twee decennia het meest wordt gehanteerd en alleen reeds om deze reden aanbeveling verdient: *verba valent usu*. Op plaatsen waar hiertoe aanleiding bestaat, wordt echter de herkomst van synoniemen toegelicht.

Bij zwakke vergroting manifesteert het papilloma inversum zich als een onregelmatig gebouwde gelobuleerde tumor, die door epitheel wordt bekleed. Het meest opvallend is echter dat de epitheelbekleding zich niet tot het oppervlak beperkt, maar invagineert in het onderliggende stroma. Hierdoor bevinden zich in het stroma wijd vertakkende nissen, bekleed door epitheel. Dit epitheel is bovendien meerlagig. Ringertz (1938) schetste in zijn klassieke studie over tumoren van de neus en de neusbijholten nauwkeurig de bouw van deze reeds als papilloom bekend staande afwijking. Hij introduceerde op grond van zijn waarnemingen het beschrijvende adjectief "inverted". De invaginerende groei van het epitheel is echter zeker niet karakteristiek voor een papilloom. In strikte zin valt de laesie niet onder de heden ten dage gehanteerde algemene definitie van een papilloom. Hieronder wordt volgens het leerboek der Pathologie van Anderson (7e editie, 1977) verstaan een goedaardige epitheliale tumor, waarbij de neoplastische cellen vingerachtige uitstulpingen van het stroma bekleden. Aan deze definitie wordt toegevoegd dat elke goedaardige epitheliale tumor met een buitenwaartse groei moet worden beschouwd als een papilloom. In het verleden werden alle tumoren van huid en slijmvliesen, die een bloemkoolachtige groeiwijze vertoonden, papillomen genoemd ongeacht de histopathologische kenmerken.

Bij sterkere vergroting blijkt hyperplasie van het epitheel te bestaan, die berust op een proliferatie van de basale cellen. Door de toeneming van het aantal basale cellen die nu op elkaar gestapeld liggen, is het epitheel niet meer eenlagig met pseudostratificatie, maar meerlagig geworden (afb. 3). Dit meerlagig epitheel kan echter verschillende beelden vertonen, afhankelijk van de differentiatie die de basale cellen ondergaan tijdens hun uitrijping naar het oppervlak. In het algemeen is de neiging tot differentiatie niet groot en is in de oppervlakkige lagen het meest typische beeld dat van weinig gedifferentieerde, polygonale cellen. Slechts plaatselijk vindt differentiatie plaats, zodat nu eens het beeld ontstaat van plaatepitheel met afgeplatte plaveiselcellen en dan weer van epitheel waarvan de bovenste cellaag bestaat uit trilhaar dragende cilindercellen (afb. 4). De verschillende differentiatievormen kunnen binnen dezelfde laesie naast elkaar voorkomen en glijden als het ware in elkaar over. Het epitheel waarin het weinig gedifferentieerde celtypetypet wordt aangetroffen tot in de bovenste lagen, heeft Osborn (1956 en 1970) ertoe gebracht de term overgangscelpapilloom in te voeren, aangezien hij van mening is dat dit epitheeltype gelijkenis vertoont met het overgangsepitheel van de urinewegen. Het overgangsepitheel van de urinewegen is echter een variant van niet-verhoornend plaveiselepitheel, waarin de bovenste lagen niet bestaan uit afgeplatte cellen, maar uit min of meer ronde cellen. Door deze unieke bouw voldoet het overgangsepitheel aan speciale functionele eisen. Het slijmvlies van de urinewegen kan sterk worden uitgerekt, zonder dat de cellen het onderlinge contact verliezen. Het is niet juist de term overgangsepitheel toe te passen voor een tumor van de neus en de neusbijholten, waarvan het epitheel overigens slechts vage gelijkenis vertoont met het epitheel van de urinewegen. Hoe sterk de term overgangscelpapilloom als synoniem voor papilloma inversum is ingeburgerd, wordt duidelijk door het feit dat in de Atlas "Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumours" die in 1978 door de W.H.O. werd uitgegeven, het papilloma

inversum wordt vermeld als "Transitional Papilloma, inverted type". De redacteur merkt hierbij op dat deze benaming in feite niet juist is!

De epitheelveranderingen die optreden bij het papilloma inversum vallen niet onder het begrip metaplasie. Hieronder wordt immers in het algemeen de overgang verstaan van het ene normale epitheeltype in het andere. Aangezien het epitheel van het papilloma inversum zeker niet als normaal mag worden beschouwd, is de benaming papillary squamous metaplasia (Cody 1967) onlogisch.

De cellen en kernen van het epitheel van het papilloma inversum vertonen doorgaans geen atypie of polymorfie. Mitosen kunnen optreden in de buitenste lagen van het epitheel. Insluitlichaampjes in de kern of het cytoplasma ontbreken. Soms hebben de cellen volgend op de basale cellagen een vacuole in het cytoplasma, waardoor de kern naar de periferie is verdrongen. In de routine haematoxyline-eosine kleuring is de vacuole optisch leeg. In de P.A.S.-kleuring bevat de vacuole P.A.S.-positief materiaal, dat verdwijnt bij diastase-voorbewerking; hieruit blijkt dat de vacuole glycogeen bevat (afb. 5).

Hoewel de uitrijping van het epitheel als geheel meestal niet veel gestalte krijgt, hebben de afzonderlijke cellen wel steeds de neiging slijm te produceren. In de slijmkleuringen (Kreyberg en Astra-blue) wordt fraai zichtbaar dat reeds in de onderste lagen van het epitheel voortijdige differentiatie tot slijmproducerende cellen kan plaatsvinden. De slijmproducerende cellen kunnen afzonderlijk liggen of in groepjes bijeen. Het is niet verwonderlijk dat de slijmafvoer naar het oppervlak verstoord kan zijn als de cel niet aan het oppervlak gelegen is. Het gevolg van deze excretiestoornis is dat slijmophopingen ontstaan tussen de epitheelcellen in zogenaamde microcysten. In een aantal gevallen verloopt de afvoer van slijm ook vanuit de onderste lagen ongestoord via spleten tussen de epitheelcellen. De tendens van het papilloma inversum om slijm te produceren heeft ook in de terminologie zijn weerslag gehad. In de Atlas van het Armed Forces Institute of Pathology (Ash 1964) wordt het papilloma inversum onderverdeeld in een plaveiselcel-, een overgangscel- en een glandulair type. Het glandulaire type wil zeggen dat in het epitheel talrijke slijmproducerende cellen voorkomen. Het adjectief glandulair geeft echter de indruk dat een variant van het papilloma inversum bestaat, waarin klierweefsel voorkomt. Verwarring met banale neuspoliepen die wel klierweefsel kunnen bevatten ligt dan voor de hand. Deze nomenclatuur werd tot en met de 6e editie (1971) overgenomen in het leerboek der Pathologie van Anderson. In de laatste editie (1977) is deze onderverdeling achterwege gelaten. Müller (1973) maakt onderscheid tussen een glandulair type en een mucoepidermoid type. In het glandulaire type liggen de slijmproducerende cellen in groepjes bijeen, in het mucoepidermoid type daarentegen afzonderlijk. Ook deze beschrijvende indeling lijkt slechts een bron van misverstanden te kunnen zijn.

Het epitheel wordt gescheiden van het onderliggende stroma door een basaalmembran. Deze is niet, zoals bij de banale neuspoliep het geval is, verdikt. Het stroma is meestal losmazig en herbergt een gering diffuus verspreid ontstekingsinfiltraat in de vorm van mestcellen, neutrofiele leucocyten, eosinofiele leucocyten, lymfocyten, plasmacellen en macrofagen. Dit infiltraat heeft geen bijzondere kenmerken. Eosinofiele leucocyten overheersen het beeld niet, zoals bij de banale neuspoliep. Het aantal

plasmacellen is soms relatief verhoogd. De lymforeticulaire cellen kunnen in haardjes liggen. De infiltraatcellen kunnen via de basaalmembraan doordringen in het epitheel en tussen de epitheelcellen opstijgen naar het oppervlak. Door dit proces, dat exocytosis wordt genoemd, bereiken de infiltraatcellen het lumen van een nis. Aangezien het epitheel van het papilloma inversum op de meeste plaatsen aan het oppervlak geen trilharen heeft en daardoor een efficiënt transportmechanisme ontbeert, kunnen ophopingen van pus in het lumen van een nis ontstaan (afb. 6).

De verhouding tussen de hoeveelheid stroma en de dikte van het epitheel varieert niet alleen tussen de laesies onderling, maar ook binnen dezelfde laesie. In een papilloma inversum dat tot volle ontwikkeling is gekomen met zich telkens vertakkende nissen, speelt hierbij de mate van hyperplasie van het epitheel een belangrijke rol. Wanneer de dikte van het epitheel slechts enkele cellagen bedraagt, is de hoeveelheid bindweefsel doorgaans aanzienlijk en ontstaat een guirlande-achtig beeld (afb. 7). Daarentegen bevatten laesies, waarin het epitheel ten gevolge van sterke hyperplasie enkele tientallen cellagen dik is, weinig stroma. Het epitheel vertoont het verschijnsel van "bulging", waarbij plompe uitlopers over geringe diepte uitpuilen in het stroma. Het lumen van de nissen is dan nagenoeg geoblitereerd. Een dergelijke laesie heeft een plomp en knollig aspect en lijkt bijna geheel uit epitheel te bestaan (afb. 8).

Het papilloma inversum kan zich uitbreiden tot in de nabijheid van bot. Wanneer zich tussen botbalkjes epitheel van het papilloma inversum bevindt, kan de indruk worden gewekt dat infiltratie plaatsvindt van het bot door een kwaadaardige tumor. Osborn (1970) spreekt van pseudo-invasie en benadrukt dat in dergelijke gevallen geen sprake is van maligniteit (afb. 9).

In de microscopische preparaten wordt niet altijd het lumen van de nissen gezien. Door het weefsel op serie te snijden kan echter worden aangetoond dat de nissen altijd een lumen hebben. Dit lumen staat bovendien altijd in open verbinding met het oppervlak van de laesie. Het tangentieel getroffen gedeelte van een nis kan echter een beeld opleveren dat doet denken aan een losliggend celnestje in het stroma, dus aan infiltratieve groei (afb. 10).

Zoals uit bovenstaande beschrijving van de pathologische anatomie van het typische papilloma inversum blijkt, is het histopathologische beeld niet in alle gevallen identiek. Een typisch papilloma inversum dient te voldoen aan de volgende eisen:

1. Hyperplasie van de basale cellen van het epitheel.
2. Nisvormige, vertakkende invaginaties van dit epitheel in het onderliggende stroma.
3. Een geringe neiging tot differentiatie in grote gebieden van dit epitheel.

Als vierde punt zou hier facultatief aan kunnen worden toegevoegd:

4. Verspreide, slijmproducerende tot microcysten vormende epitheliën.

Op grond van de histopathologische beelden van het papilloma inversum, vooral in een vroege fase van ontwikkeling, bracht ons tot de volgende hypothese betreffende de morfogenese. Primair is de hyperplasie van de basale cellen van het epitheel. Vervolgens treedt instulping op van dit hyperplastische epitheel in het onderliggende stroma (afb. 11). De op deze wijze gevormde nis (afb. 12) breidt zich in een volgende fase uit in het onderliggende stroma en vertakt zich. De rol die het stroma speelt bij deze ontwikkeling is niet zonder meer duidelijk. Vindt slechts een reactieve bind-

weefsel vermeerdering plaats of prolifereert het bindweefsel eveneens primair, waardoor de tumor zich met een zekere lobulering verheft boven het niveau van het oorspronkelijke slijmvlies? Dat ook het bindweefsel toeneemt is af te leiden uit de aanwezigheid in het papilloma inversum van jonge vaatjes die slechts zijn opgebouwd uit dunne endotheelcellen op een eveneens dunne basaalmembraan. Wij achten het aannemelijk dat de toeneming van het bindweefsel secundair is aan de ingroei van het hyperplastische epitheel in de diepte. Een argument hiervoor is dat de tumor zich kan uitbreiden tot het onderliggende bot. Een dergelijke uitbreiding in de diepte is minder waarschijnlijk als de tumor eveneens een primaire bindweefselcomponent zou hebben. In het verleden werd grote waarde gehecht aan het bindweefsel, getuige het synoniem fibro-epitheliale tumor (Reuys 1932, Seydell 1933 en Fleischer 1958).

Een interessante vraag blijft waarom de proliferatie van het epitheel van het papilloma inversum binnenwaarts gericht is. Rudert (1971) meent in navolging van Ringertz (1938) dat de oorzaak hiervan gelegen is in de enge anatomische verhoudingen van de neus en de neusbijholten. De tumor zou niet genoeg ruimte hebben om een buitenwaartse proliferatie te manifesteren. Deze verklaring lijkt echter te eenvoudig om dit fenomeen mee af te doen. De vertakkende nissen die zich volgens onze hypothese ontwikkelen vanuit instulpingen van het hyperplastische epitheel, doen ons denken aan afvoergangen van klierweefsel. Embryologisch ontstaat klierweefsel eveneens door instulping van het epitheel. Vervolgens vertakken de afvoergangen zich en ontwikkelt zich aan het einde van de gangen het klierweefsel. In het geval van het papilloma inversum zou men kunnen redeneren dat het respiratoire epitheel, waarvan de afwijking uitgaat, ook als het tot woekering is gekomen nog tracht zijn oorspronkelijke functie, te weten slijmproductie, te vervullen. Hierin slaagt de afwijking ten dele. Zij komt echter niet verder dan de vorming van nissen, die enige gelijkenis vertonen met afvoergangen. Klierweefsel ontstaat echter nooit. Vanuit deze gezichtshoek is de benaming pseudoglandulaire structuren, waarmee Lampertico (1963) de nissen aanduidde, minder belangrijk.

Varianten en differentiaal diagnostiek van het papilloma inversum

Op het typische beeld van het papilloma inversum komen variaties voor. Dat wil zeggen dat binnen dezelfde laesie niet alleen gebieden worden gevonden die geheel voldoen aan de histopathologische criteria van een typisch papilloma inversum, maar ook gebieden die hiervan afwijken. De afwijkende gebieden kunnen van beperkte omvang zijn en nauwelijks opvallen, zij kunnen echter ook een aanzienlijk deel van de tumor uitmaken, zodat slechts op enkele plaatsen het beeld van een typisch papilloma inversum bestaat.

De variant die het meest frequent wordt aangetroffen is het type, waarin differentiatie plaatsvindt tot verhoornend plaveiselepitheel. Het stratum spinosum komt sterk tot ontwikkeling (acanthose) en desmosomen worden zichtbaar. Er is een stratum granulosum, dat overgaat in een zeer dikke hoornlaag (hyperkeratose). Sporadisch wordt parakeratose waargenomen. Deze variant heeft nauwelijks de neiging nissen te

vormen. De omvang van deze variant ten opzichte van het typische beeld is doorgaans slechts beperkt. Het beeld lijkt sterk op de verruca vulgaris (afb. 13). Deze gelijkenis geeft steun aan speculaties over een mogelijk virale etiologie van het papilloma inversum. Op plaatsen waar dit epitheel voorkomt is de afwijking macroscopisch herkenbaar door de hoornlaag (afb. 14).

Tegenover deze verruceuse verschijningsvorm bestaat een variant die wordt gekarakteriseerd door een proliferatie van cylindercellen tot meerlagig epitheel. Hyperplasie van de basale cellen ontbreekt. De hoogste laag cellen kan trilhaardragend zijn. Het cytoplasma is sterk eosinofiel. Ook in dit epitheeltype worden slijmproducerende cellen en microcysten gezien (afb. 15). Deze variant valt bovendien op door de groeiwijze. Meestal is deze exofytisch, waarbij het epitheel zeer dunne bindweefselstrengen bekleedt. Hyams (1971) noemt deze variant: cylinderceltype; Batsakis (1979) wijst op de mogelijkheid van verwarring met het adenoom bij onbekendheid met het beeld. In grote gedeelten van het papilloma inversum kan deze variant worden aangetroffen.

De laatste variant is een afwijking die zich van het typische papilloma inversum onderscheidt doordat plaatselijk een exofytische groeiwijze wordt aangetroffen. Hierdoor ontstaat enige gelijkenis met een papilloma. De papillen van dit papillomateuze gedeelte worden echter door éénzelfde epitheeltype bekleed als bij het typische papilloma inversum (afb. 16). Gevacuoliseerde cellen zijn evenwel zeldzaam. In de onderhavige studie worden laesies waarin naast het typische papilloma inversum plaatselijk gebieden met een exofytische groeiwijze voorkomen gerekend tot het papilloma inversum. Afwijkingen die uitsluitend een exofytische groeiwijze hebben zijn niet in de studie opgenomen.

Wat betreft de differentiaal diagnostiek van het typische papilloma inversum komen voornamelijk twee laesies in aanmerking. De banale neuspoliep en de hyperplasie van het respiratoire epitheel. Bovendien blijkt een papilloom met een geheel exofytische structuur in de praktijk merkwaardig genoeg aanleiding te kunnen geven tot verwarring met het typische papilloma inversum.

Het stellen van de histopathologische diagnose neuspoliep geeft bijna nooit aanleiding tot moeilijkheden. De laesie bestaat uit oedemateus stroma, waarin een wisselend sterk ontstekingsinfiltraat, bekleed door respiratoir epitheel. In het stroma kan klierweefsel voorkomen. De neuspoliep kan echter beelden geven die sterk doen denken aan het papilloma inversum. De oorzaak hiervan is dat ook een banale neuspoliep een verdikking van het epitheel kan vertonen die berust op hyperplasie van de basale cellen. Dit hyperplastische epitheel kan zich uitbreiden langs de afvoergangen van de tubulo-acinaire klieren in het stroma. Het epitheel is in deze situatie meestal meerlagig cilindrisch trilhaarepitheel, maar plaatselijk kan ook ander epitheel, bijvoorbeeld parakeratotisch plaveiselepitheel, worden aangetroffen. In een dergelijke laesie zijn de afvoergangen van het klierweefsel niet te onderscheiden van de nissen van het papilloma inversum (afb. 18). Een belangrijk verschil tussen het papilloma inversum en de banale neuspoliep is echter dat in het stroma van het papilloma inversum nimmer klierweefsel wordt aangetroffen.

Het respiratoire epitheel van de neus kan, evenals het bekledend epitheel van de neuspoliep, verdikt zijn op basis van een hyperplasie van de basale cellen. Hierbij is

“bulging” van het epitheel geen uitzondering. Dit epitheel vertoont dikwijls een differentiatie tot plaveiselepitheel, al dan niet met keratinisatie of parakeratose (afb. 19). De verleiding bestaat dit beeld te houden voor een vroege fase van het papilloma inversum. Dit lijkt ons niet juist, alleen reeds vanwege het feit dat het epitheel van het typische papilloma inversum meestal niet opvalt door de neiging een differentiatie te ondergaan tot bijvoorbeeld parakeratotisch plaveiselepitheel.

Ter afsluiting van de differentiaal diagnostiek van het typische papilloma inversum dient een patient te worden besproken die in 1972 deel uitmaakte van de serie van 11 patienten van Belonje en Oey. Bestudering van de microscopische preparaten van de zesde patient uit deze serie (A.Z.V.U. 27 69) doet ons thans concluderen dat deze laesie niet voldoet aan de criteria van het papilloma inversum. Bij de betreffende patient werd in een tijdsbestek van meer dan 10 jaar herhaaldelijk weefsel verwijderd uit de linker neushelft. Telkens was het histologische beeld dat van polipeus weefsel bekleed door plaveiselepitheel met zeer sterke acanthose (afb. 20). In 1965 werd plaatselijk sterk atypisch epitheel gezien. Eén jaar later, de patient was toen 52 jaar oud, was het histopathologisch beeld dat van een plaveiselcelcarcinoom. Patient overleed hieraan korte tijd later. De reden waarom deze laesie niet als een papilloma inversum mag worden beschouwd is dat bij histopathologisch onderzoek nooit nissen werden gevonden in het polipeuze weefsel.

Betekenis van het papilloma inversum

Hoewel waarschijnlijk sterk in de meerderheid, is het papilloma inversum niet de enige papillaire laesie van het slijmvlies van de neus en de neusbijholten. Zoals uit het bovenstaande blijkt, kunnen de beelden van deze afwijkingen in elkaar overgaan. Aangezien de frequentie bovendien niet groot is, bestaat nog altijd verwarring over de terminologie en de indeling van deze afwijkingen.

Zoals reeds werd uiteengezet, hanteren wij de benaming papilloma inversum omdat deze het meest wordt gebruikt. Het “inversum” aspect is inderdaad bepalend voor het beeld van de tumor, maar tegen de term papilloom is in dit verband bezwaar te maken. Terzijde moet worden opgemerkt dat ook in de urinewegen een afwijking kan voorkomen die bekend staat onder de benaming papilloma inversum. Het histopathologische beeld van beide laesies is echter verschillend. Het “inversum” aspect van de urineweg-aandoening wordt veroorzaakt door vertakkende en anastomoserende epitheelstrengen (Dörr 1979). Ook tussen het klinisch gedrag van beide afwijkingen bestaat groot verschil. Is het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten berucht wegens de neiging tot recidiveren, van het papilloma inversum van de urinewegen werd tot op heden slechts éénmaal een recidief beschreven na chirurgische verwijdering (De Meester 1975).

Het is ons niet duidelijk geworden op welke wijze de benaming Ewing-papilloom in ons land ingang heeft gevonden. Ewing (1940) beschreef de afwijking in zijn boek “Neoplastic Diseases” onder de naam epitheliaal papilloom, zonder verder een bijdrage te leveren aan de kennis hiervan. In de literatuur werd slechts één artikel gewijd

aan dit onderwerp onder de titel Ewing papilloom (Henrot 1970). Met uitzondering van Hyams (1971) vermeldt niet één auteur de benaming Ewing papilloom als synoniem. Als synoniemen worden wel regelmatig de benamingen papilloom van Ringertz en papilloom van Schneider vermeld. Ironisch genoeg werd de naam van Ringertz, die zelf de benaming papilloma inversum voorstelde, verbonden aan de afwijking. De anatoom Schneider beschreef de embryologie van de neus en neusbijholten. Om deze reden wordt het slijmvlies van de neus en neusbijholten in de Angelsaksische literatuur dikwijls aangeduid als membraan van Schneider. Voor het handhaven van deze eponymen zijn geen goede argumenten.

Ringertz beschreef in 1938 niet alleen acht patienten met een papilloma inversum, maar ook twee met een laesie die hij wegens de epitheelbekleding plaveiselcel-papilloom noemde. Het papilloma inversum was in alle acht gevallen gelokaliseerd op de laterale neuswand of in de neusbijholten, het plaveiselcel-papilloom in beide gevallen op het septum. Voordien werden alle goedaardige papillaire laesies van de neus en de neusbijholten altijd onder één noemer gebracht. Zo noemde Kramer (1935) alle afwijkingen die bij histopathologisch onderzoek geen banale neuspoliep bleken te zijn "echt" papilloom. De laatste decennia komen sommige auteurs bij de bewerking van goedaardige papillaire laesies van de neus en de neusbijholten tot een onderverdeling. Anderen menen daarentegen dat deze laesies varianten van elkaar zijn. Zo beschouwt Ash (1964) in de Atlas van het Armed Forces Institute of Pathology "Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear" het papilloma inversum slechts als een variant van het zogenaamd epitheliale papilloom. Overigens moet tegen de benaming epitheliale papilloom bezwaar worden gemaakt, aangezien een papilloom per definitie epitheliale is. Snyder (1972) onderkent het voorkomen van verschillende beelden, die bovendien binnen dezelfde laesie naast elkaar kunnen optreden. Onder de term papillomatosis beschreef hij 39 patienten zonder nadere onderverdeling.

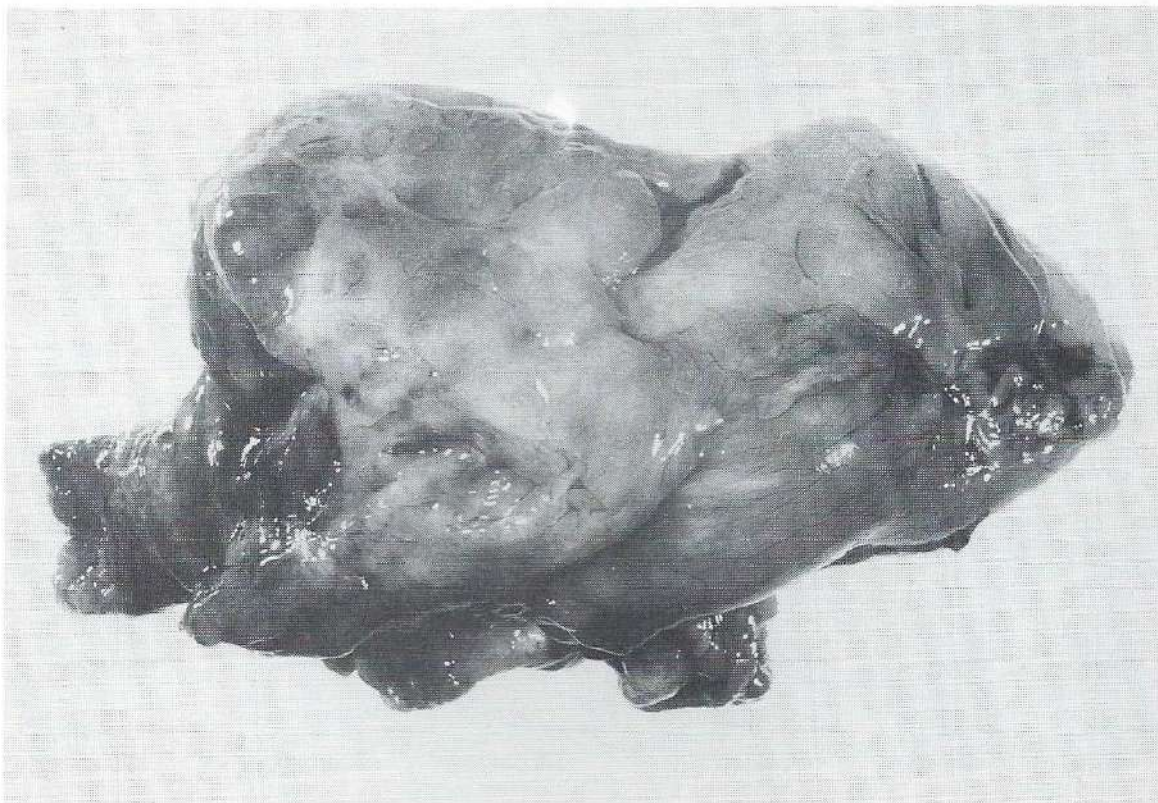
Norris (1962, 1963) berichtte over 28 patienten met een zogenaamd exofytisch of plaveiselcel-papilloom en 29 patienten met een papilloma inversum. Bij 4 van de 28 patienten met een exofytisch papilloom was de afwijking gelokaliseerd in het vestibulum nasi en bij 16 op het septum. Bij de 29 patienten met een papilloma inversum was de laesie slechts éénmaal gelokaliseerd op het septum. Bij alle overige patienten ging de afwijking uit van de laterale neuswand en de neusbijholten. In beide groepen van 28 respectievelijk 29 patienten trad bij één patient maligne degeneratie van het papilloom op. Oberman (1964) maakte een onderverdeling in papilloma inversum en septum-papilloom. Bij 15 patienten met een papilloma inversum was de afwijking steeds gelokaliseerd op de laterale neuswand of in de neusbijholten. Bij 3 van deze patienten werd histopathologisch naast het beeld van een papilloma inversum een plaveiselcelcarcinoom gevonden. De 6 septum-papillomen hadden alle eenzelfde exofytische groeiwijze als eerder door Norris werd beschreven.

Hyams (1971) bewerkte de goedaardige papillaire laesies van de neus en de neusbijholten uit het archief van het Armed Forces Institute of Pathology te Washington. Hij maakt onderscheid tussen het papilloma inversum (149 gevallen), het septum-papilloom of fungiform papilloom (156 gevallen) en het cylindercel-papilloom (10 gevallen). Het papilloma inversum was evenals het cylindercel-papilloom nooit op het

septum gelokaliseerd. Het fungiform papilloom was bij 4 patienten op de laterale neuswand gelokaliseerd. Bij 19 van de patienten met een papilloma inversum (13%) vond hij, naar analogie van Oberman, behalve het histopathologisch beeld van het papilloma inversum in dezelfde laesie tevens gebieden met een plaveiselcelcarcinoom. Ook zag hij éénmaal bij een patient met een cylindercel-papilloom tevens gebieden met plaveiselcelcarcinoom. Het septum-papilloom daarentegen ging nooit samen met een plaveiselcelcarcinoom. Het is overigens opmerkelijk dat in het materiaal van het Armed Forces Institute of Pathology het septum-papilloom vaker voorkomt dan het papilloma inversum. Een verklaring is wellicht dat het materiaal van het Armed Forces Institute of Pathology sterk geselecteerd is. In het archief van het A.Z.V.U. vonden wij naast 69 patienten met een papilloma inversum slechts 7 patienten met een andere goedaardige papillaire laesie van het neusslijmvlies. Onze bevindingen stemmen wel overeen met die van Suh (1977); hij vond in het archief van de Mayo Clinic 57 patienten met een papilloma inversum en 7 met een septum-papilloom.

Vooraf uit het werk van Hyams komt naar voren dat een onderverdeling van de goedaardige papillaire laesies van de neus en de neusbijholten zinvol lijkt, al is het de vraag of het noodzakelijk is om het cylindercel-papilloom als afzonderlijke groep in te delen. In ons materiaal komt dit beeld uitsluitend in combinatie met het papilloma inversum voor en ook Hyams zelf beschrijft combinaties. Het belang van een onderverdeling van deze laesies in twee klinisch-pathologische entiteiten is vooral gelegen in de relatie tot het plaveiselcelcarcinoom: het papilloma inversum komt uitsluitend voor op de laterale neuswand en in de neusbijholten en kan samengaan met een plaveiselcelcarcinoom, terwijl het septum-papilloom altijd gelokaliseerd is op het neustussenschot en nooit maligne degeneratie vertoont.

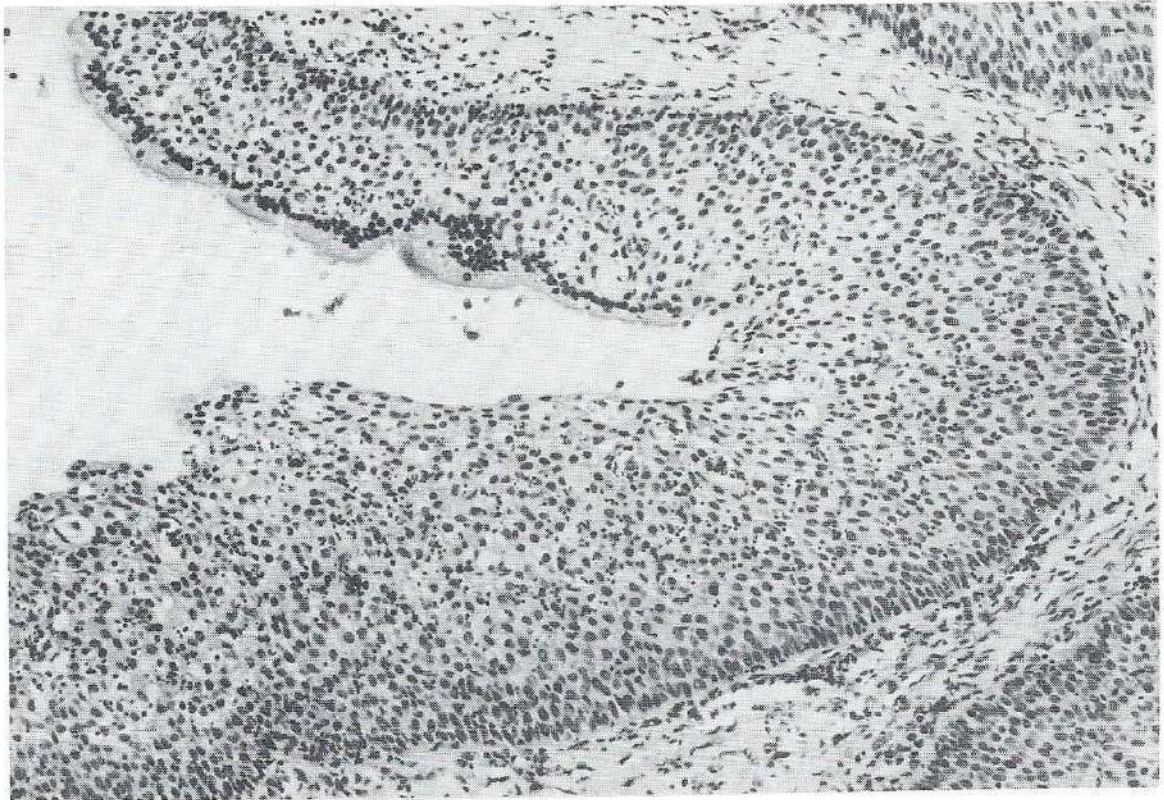
Deze bewering geldt slechts in het algemeen, want er zijn uitzonderingen die tot voorzichtigheid manen. Bij de 28 patienten van Norris kwam éénmaal maligne degeneratie voor in een septum-papilloom. In 1979 zagen wij één patient (A.Z.V.U. 29 93 70) bij wie maligne degeneratie was opgetreden van een papilloom, dat was gelokaliseerd op het septum en werd bekleed door plaveiselepitheel (afb. 21); eenzelfde papilloom was 8 respectievelijk 5 jaar tevoren op deze plaats verwijderd. Ook dient in dit verband de reeds eerder besproken patient uit het onderzoek van Belonje en Oey te worden gememoreerd. Bij deze patient trad maligne degeneratie op van een afwijking die door ons thans niet als een papilloma inversum wordt beschouwd, maar als een andere niet nader te classificeren, doch goedaardige laesie van het epitheel van de neus. Uit een en ander blijkt dat ook bij andere goedaardige laesies dan het papilloma inversum rekening moet worden gehouden met maligne degeneratie; dit in tegenstelling tot de indruk die gewekt wordt door Hyams (1971). Nieuwe studies zullen meer duidelijkheid moeten verschaffen over de goedaardige laesies van het epitheel van de neus en de neusbijholten in het algemeen. Onze serie laat slechts een analyse toe van het papilloma inversum.



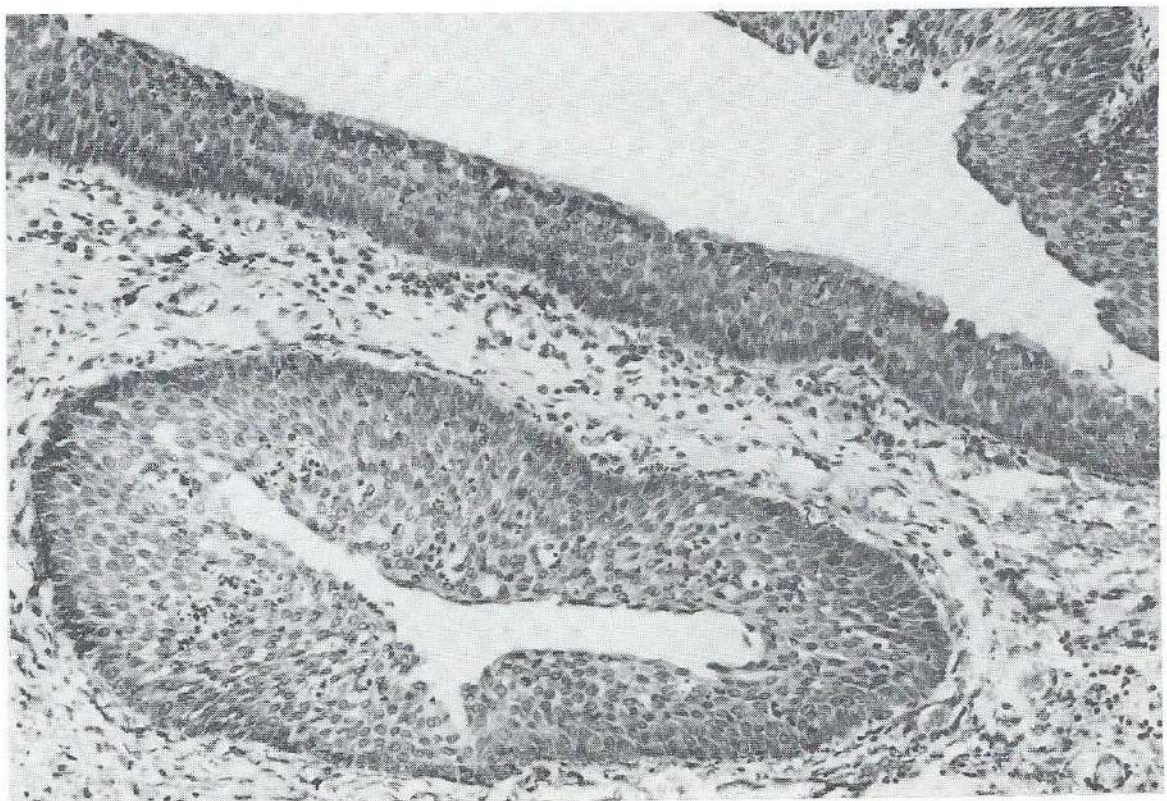
Afb. 1. Operatiepreparaat van een papilloma inversum. Tumor met gelobuleerd oppervlak, geen papillaire bouw. Kleine instulpingen aan het oppervlak geven de plaats van de nissen aan. Maximale diameter 5 cm.
Patient 54.



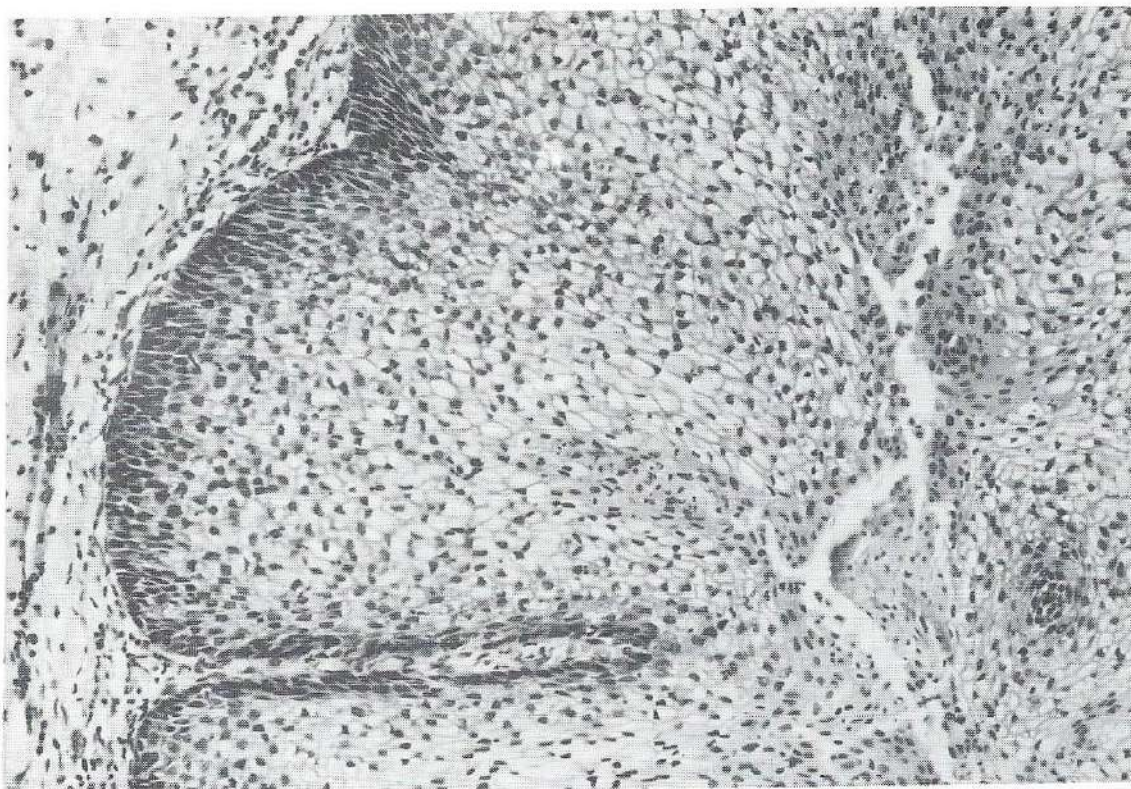
Afb. 2. Doorsnede van afb. 1. Uitgezette nissen en oedemateus stroma. Maximale diameter 3 cm.



Afb. 3. Hyperplasie van de basale cellen. Geringe neiging tot differentiatie van de cellen in grote gebieden. Plaatselijk bestaat de bovenste cellaag uit trilhaardragende cylindercellen. Geen kern-atypie of -polymorfie. Slechts sporadisch mitosen, uitsluitend in de meest basale cellagen. Patient 63. H.E.-kleuring.



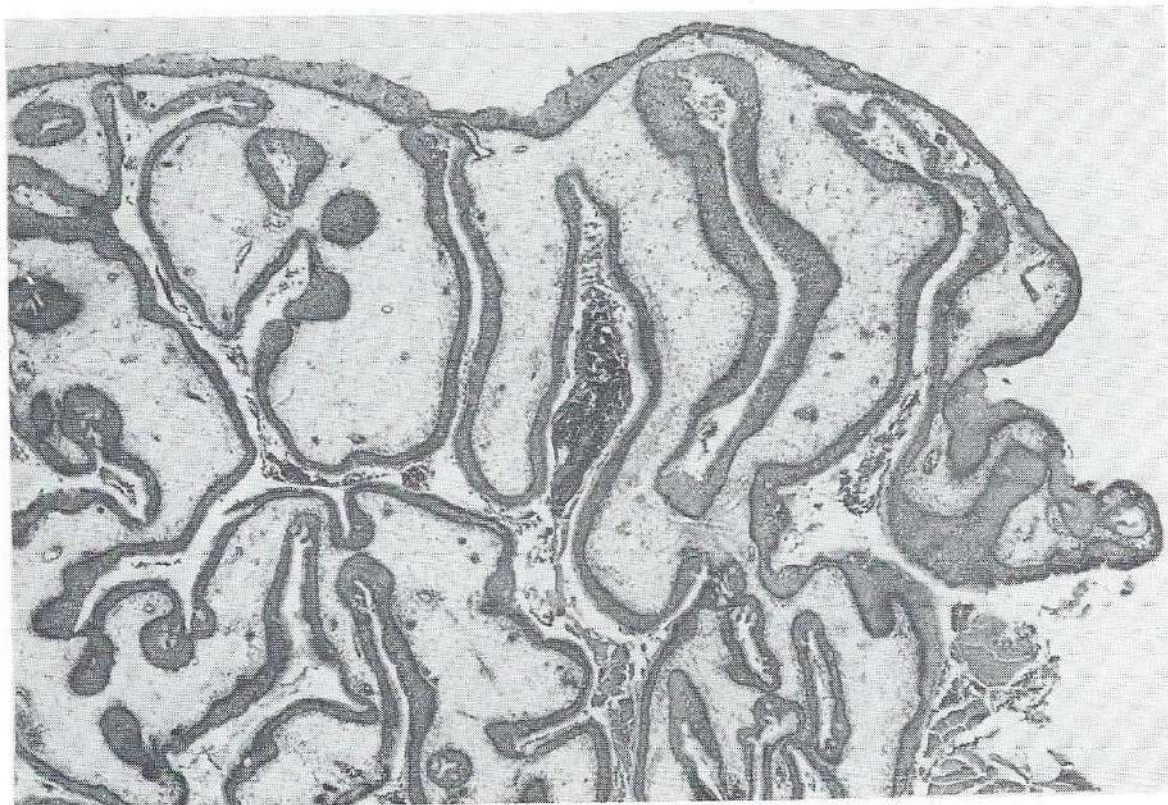
Afb. 4. Weinig gedifferentieerd epitheel, waarin microcysten (onder). Epitheel met trilhaardragende cylindercellen aan het oppervlak (midden). Epitheel met sterk afgeplatte cellen aan het oppervlak: differentiatie in de richting van niet-verhoornend plaveiselepitheel (rechts boven). Patient 54. H.E.-kleuring.



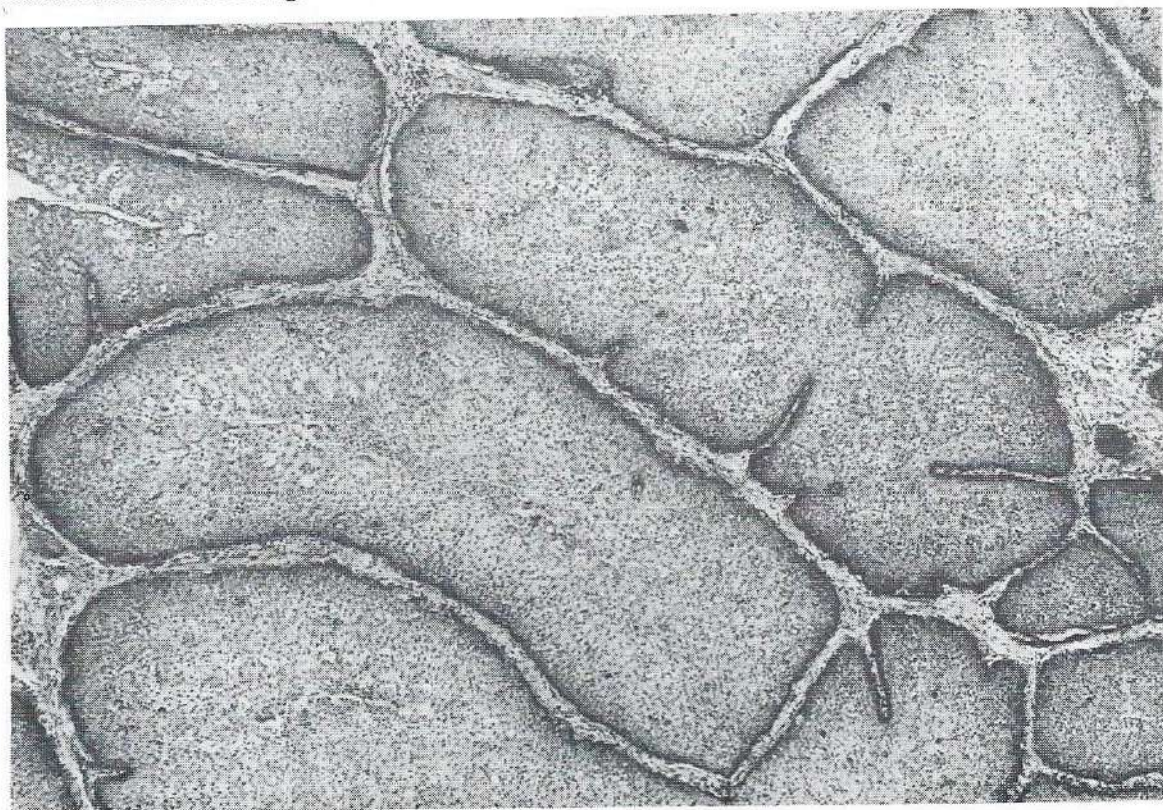
Afb. 5. Plaatselijk gebieden van cellen met optisch lege vacuolen. In de vacuolen P.A.S.-positief materiaal, dat na diastase-voorbewerking verdwijnt en derhalve glycogeen is. Patient 46. H.E.-kleuring.



Afb. 6. Vanuit het oedemateuze stroma stijgen infiltraatcellen op tussen de epitheelcellen. In het lumen van de nis hoopt zich pus op, dat niet wordt afgevoerd door het ontbreken van trilhaardragende cellen. Patient 60. H.E.-kleuring.



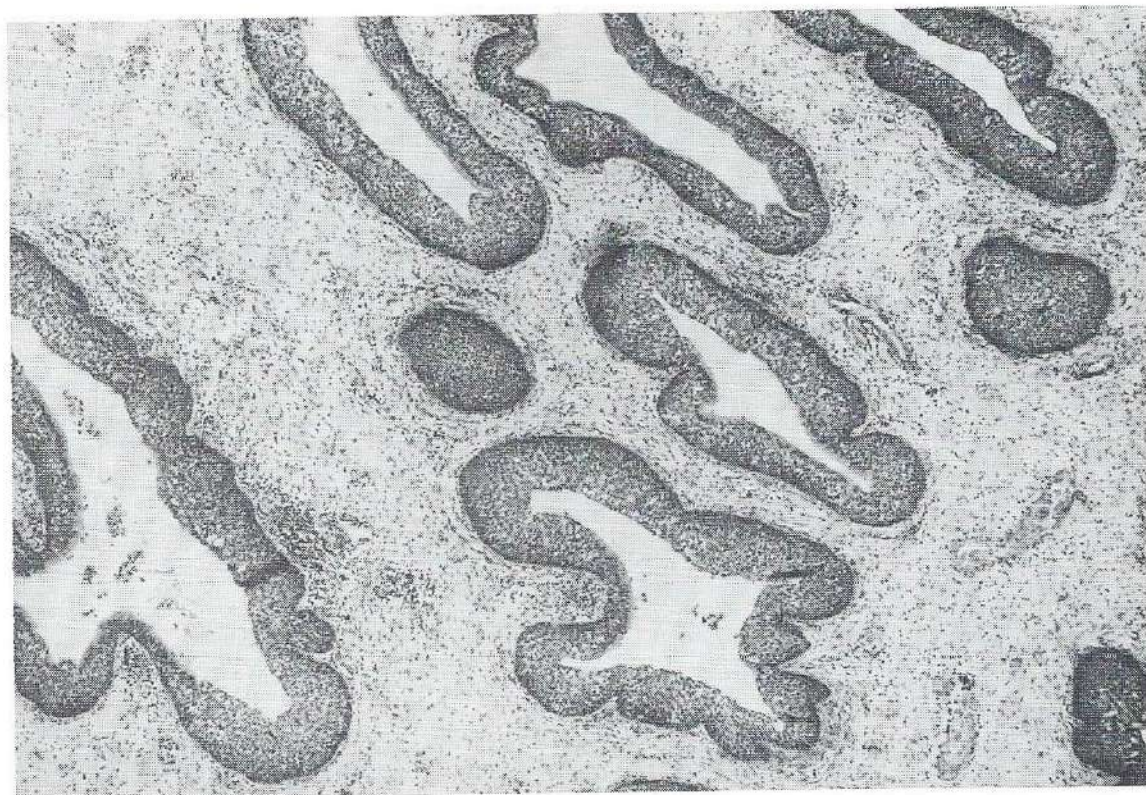
Afb. 7. Tot volle ontwikkeling gekomen papilloma inversum. Vertakkende nissen in oedemateus stroma. Guirlande-achtig beeld.
Patient 60. H.E.-kleuring.



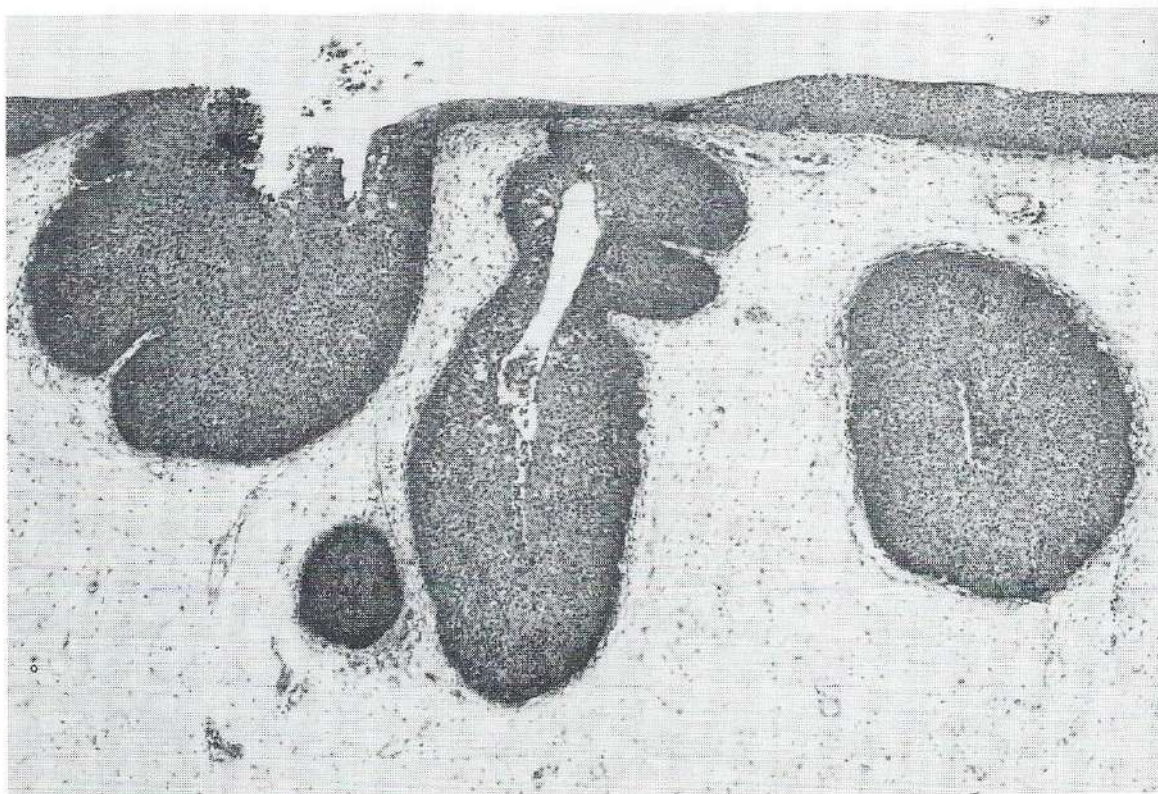
Afb. 8. Door zeer sterke hyperplasie wordt het lumen van de nissen nagenoeg geoblitereerd. Het epitheel puilt met plumpe uitlopers uit in het stroma ("bulging"). De laesie lijkt bijna uitsluitend uit epitheel te bestaan.
Patient 30. H.E.-kleuring.



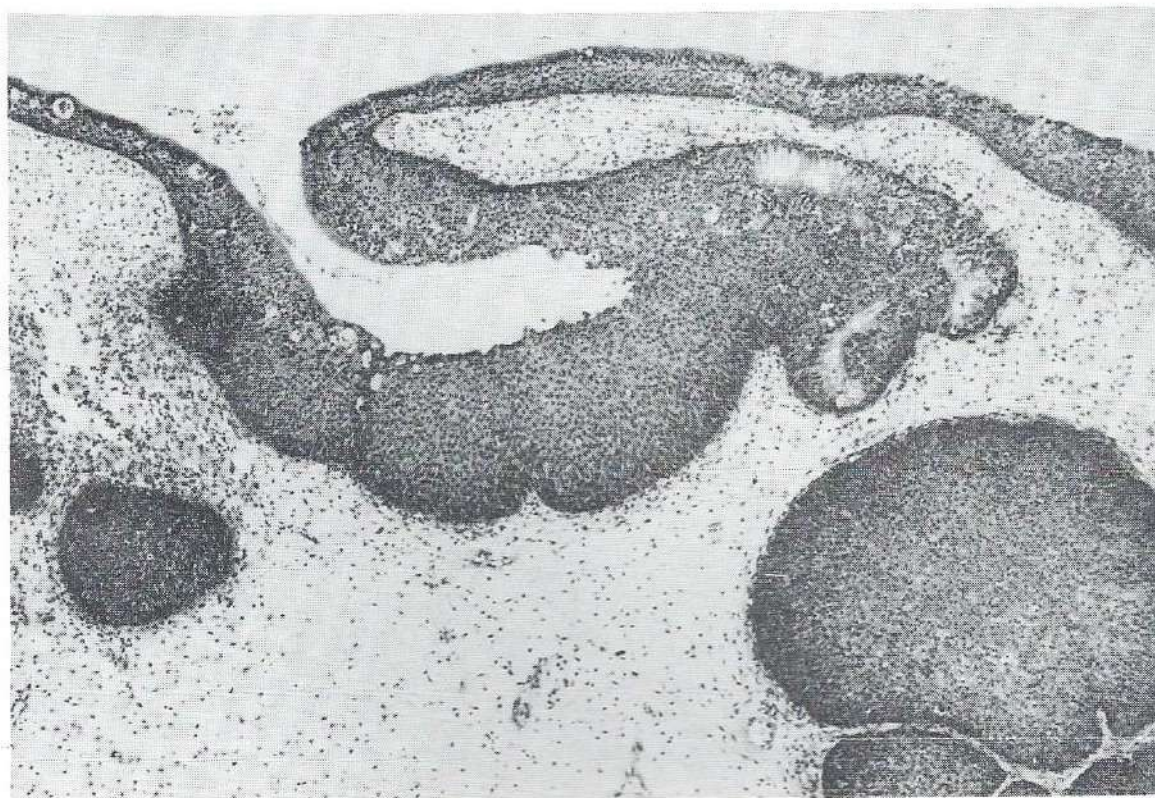
Afb. 9. Epitheel zonder tekenen van maligniteit, doordringend tussen botbalkjes. Dit is geen bewijs van invasieve groei ("pseudo-invasie").
Patient 63. H.E.-kleuring.



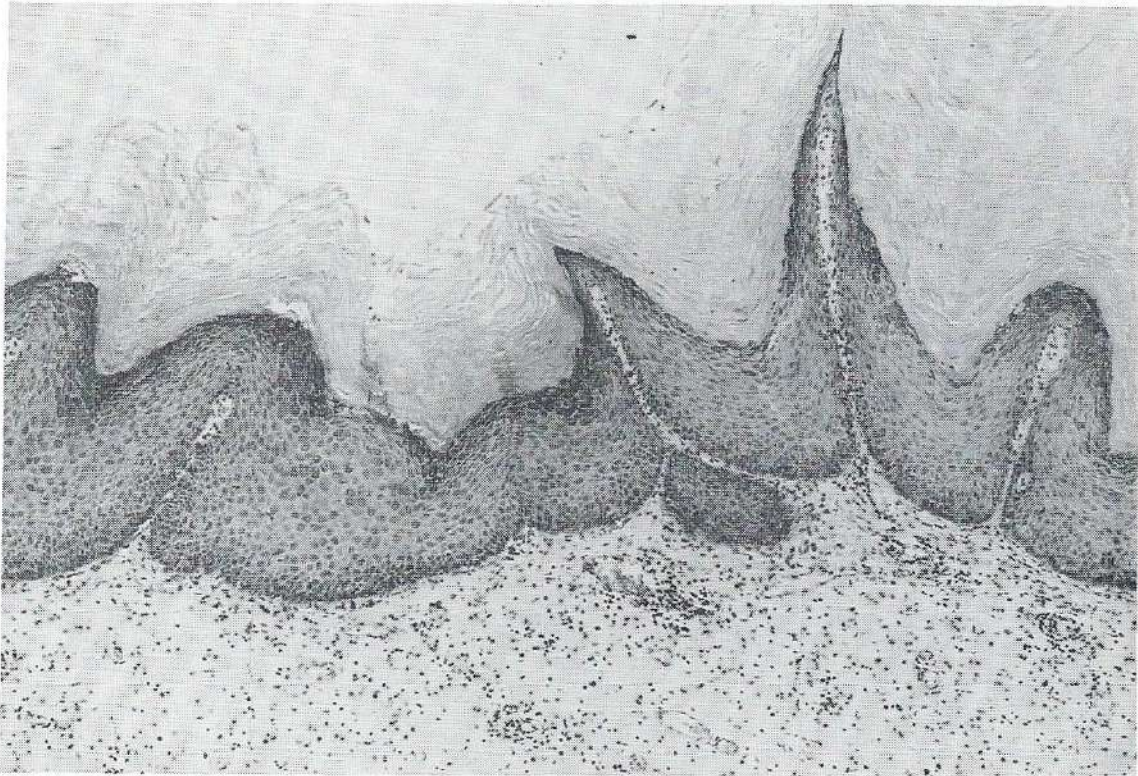
Afb. 10. Epitheel-eilandjes in het stroma. Dit zijn tangentieel aangesneden nissen en geen invasief groeiende celnesten.
Patient 54. H.E.-kleuring.



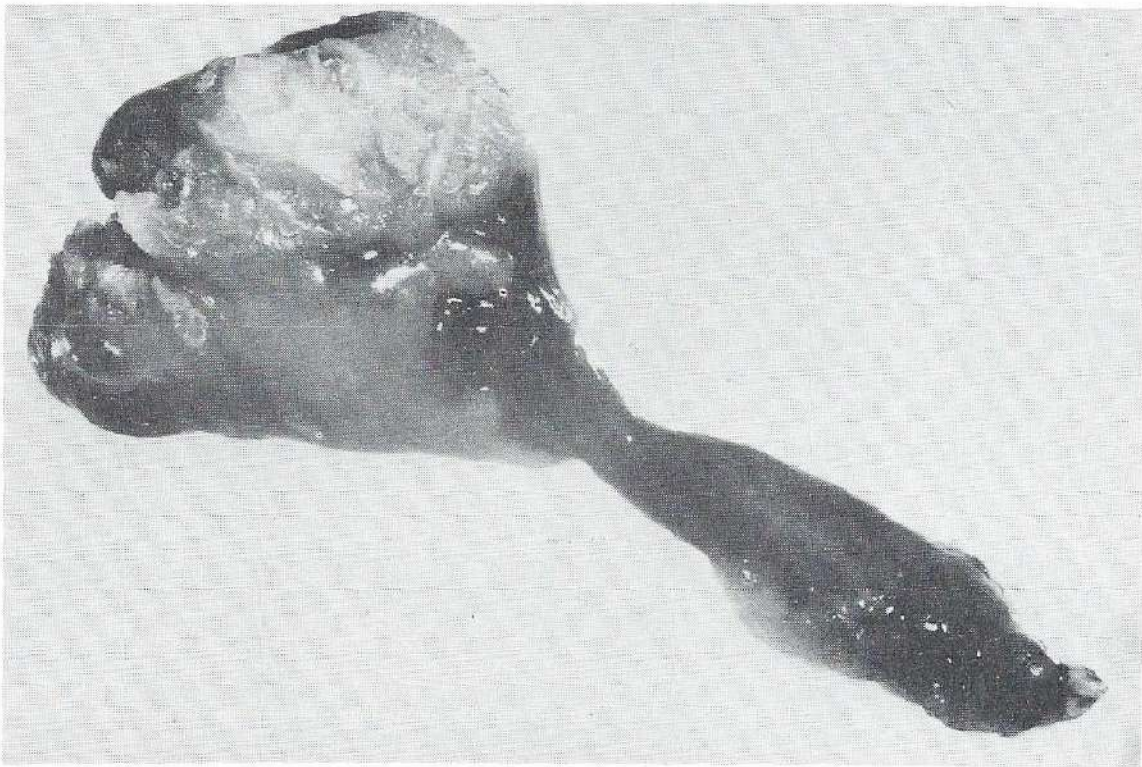
Afb. 11. Eerste fase van het papilloma inversum. Instulping vanuit het hyperplastische oppervlakte epitheel (links). Dwarsdoorsneden door nissen (midden en rechts).
Patient 69. H.E.-kleuring.



Afb. 12. Eerste stadium van een nis, waarin slijmproducerende cellen en microcysten herkenbaar zijn.
Patient 69. H.E.-kleuring.



Afb. 13. Papilloma inversum met plaatselijk sterk hyperkeratotisch plaveiselepitheel; geen duidelijke nisvorming.
Patient 15. H.E.-kleuring.

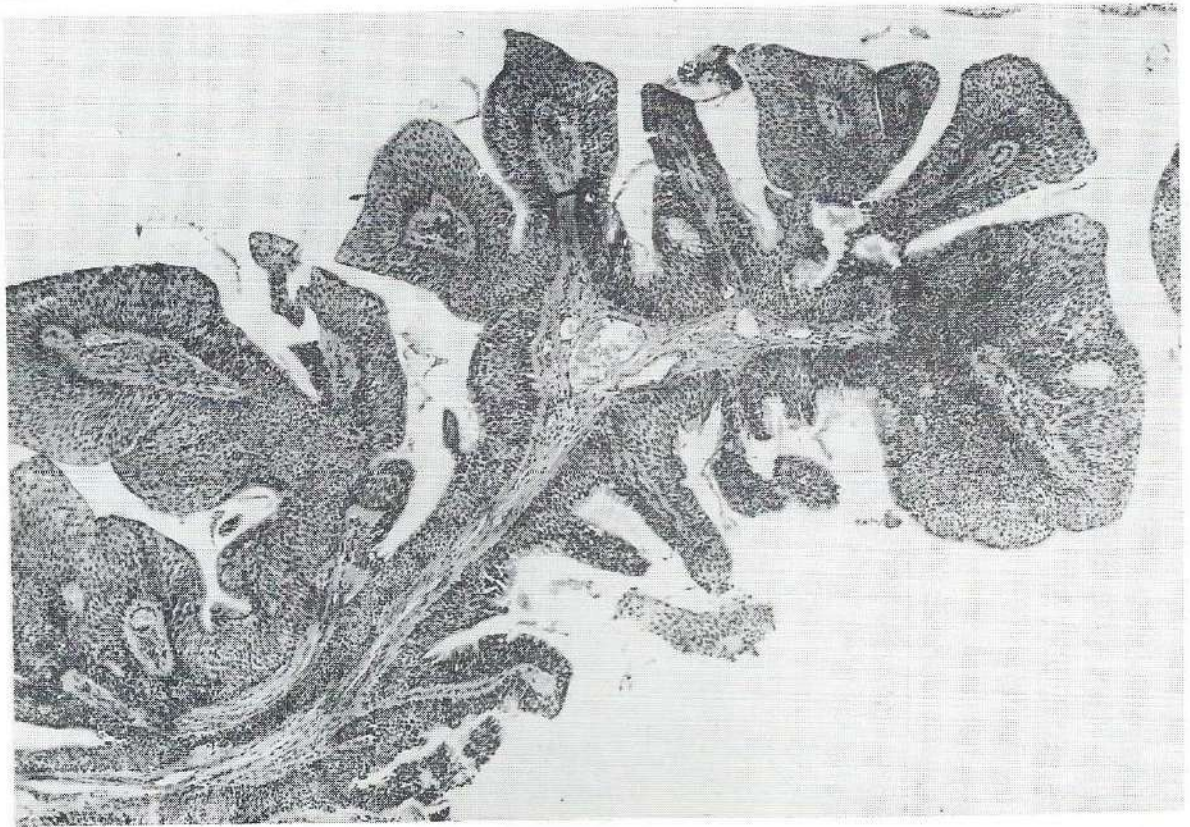


Afb. 14. Papilloma inversum met hyperkeratotische gebieden.
Patient 67.



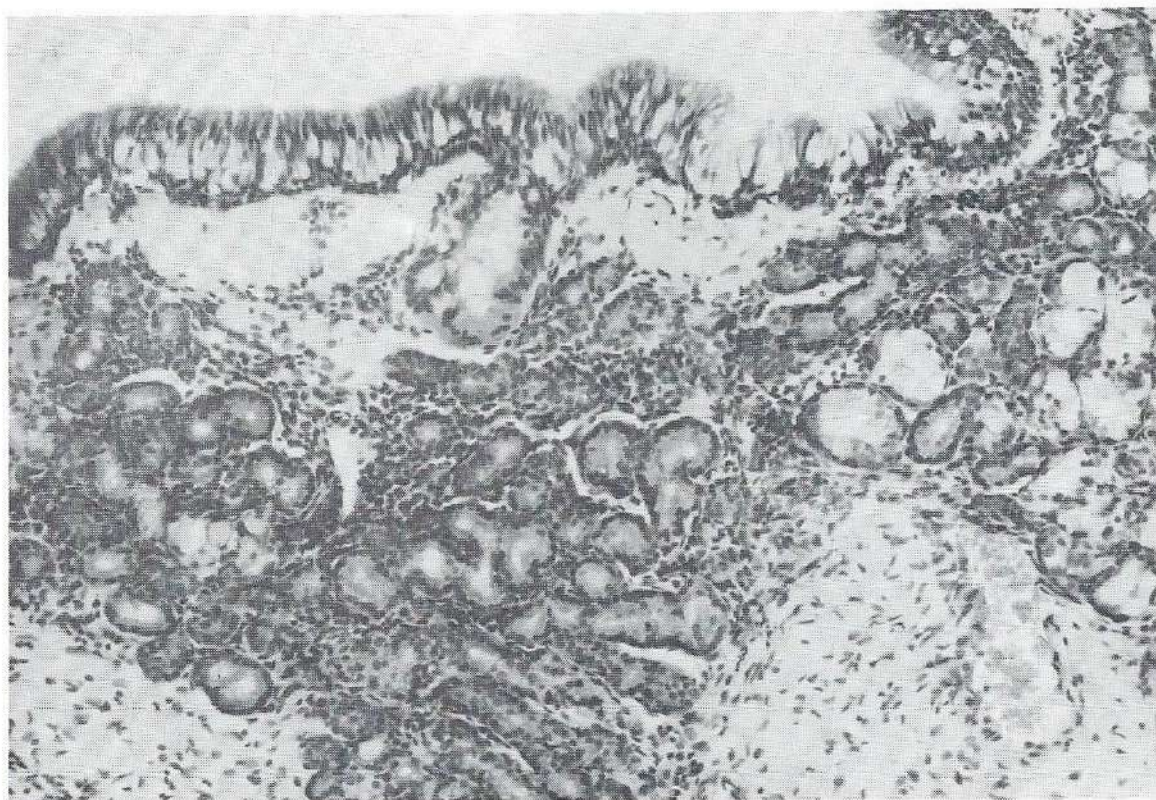
Afb. 15. Papilloma inversum van het cylindercel-type. Plaatselijk exofytisch groeiend epitheel, bestaande uit sterk eosinofiel kleurende cylindercellen. Slijmproducerende cellen en microcysten zijn zichtbaar.

Patient 23. H.E.-kleuring.

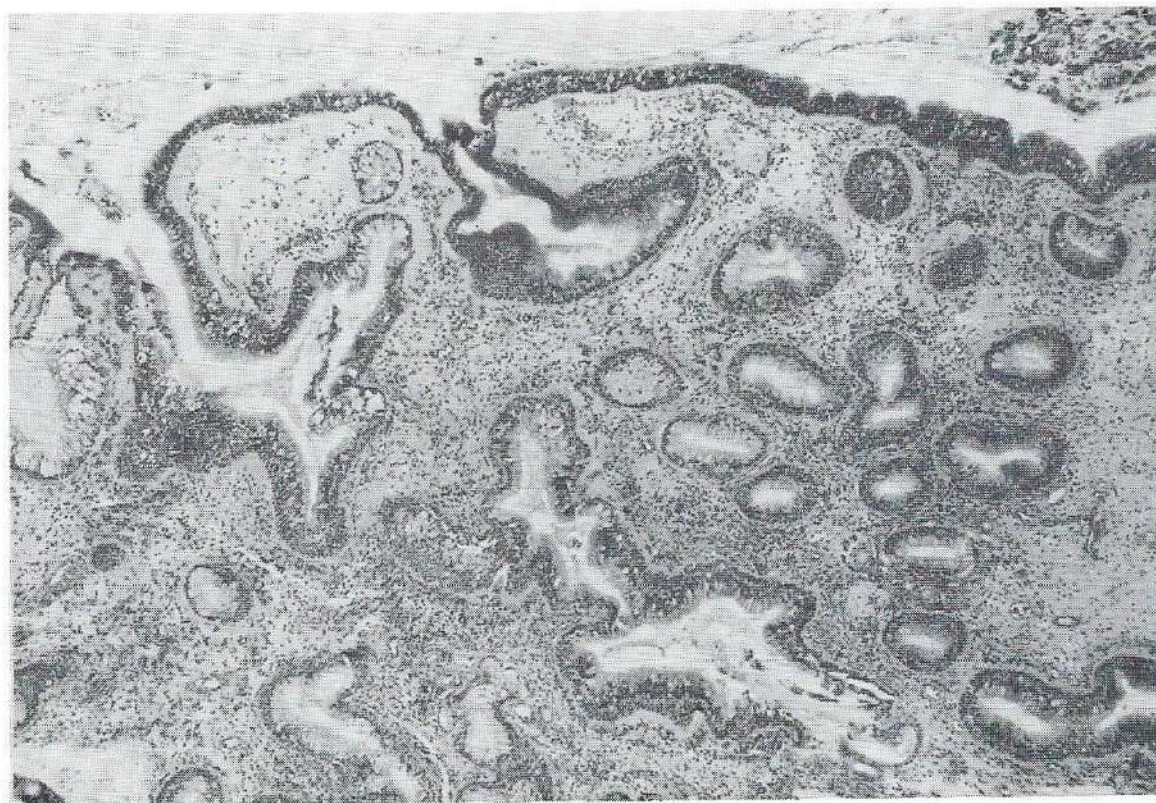


Afb. 16. Typisch papilloom, niet inversum. Bindweefselstrengen bekleed door epitheel. Geringe neiging tot differentiatie van de epitheelcellen. Plaatselijk aan het oppervlak trilhaartragende cellen. Microcysten herkenbaar.

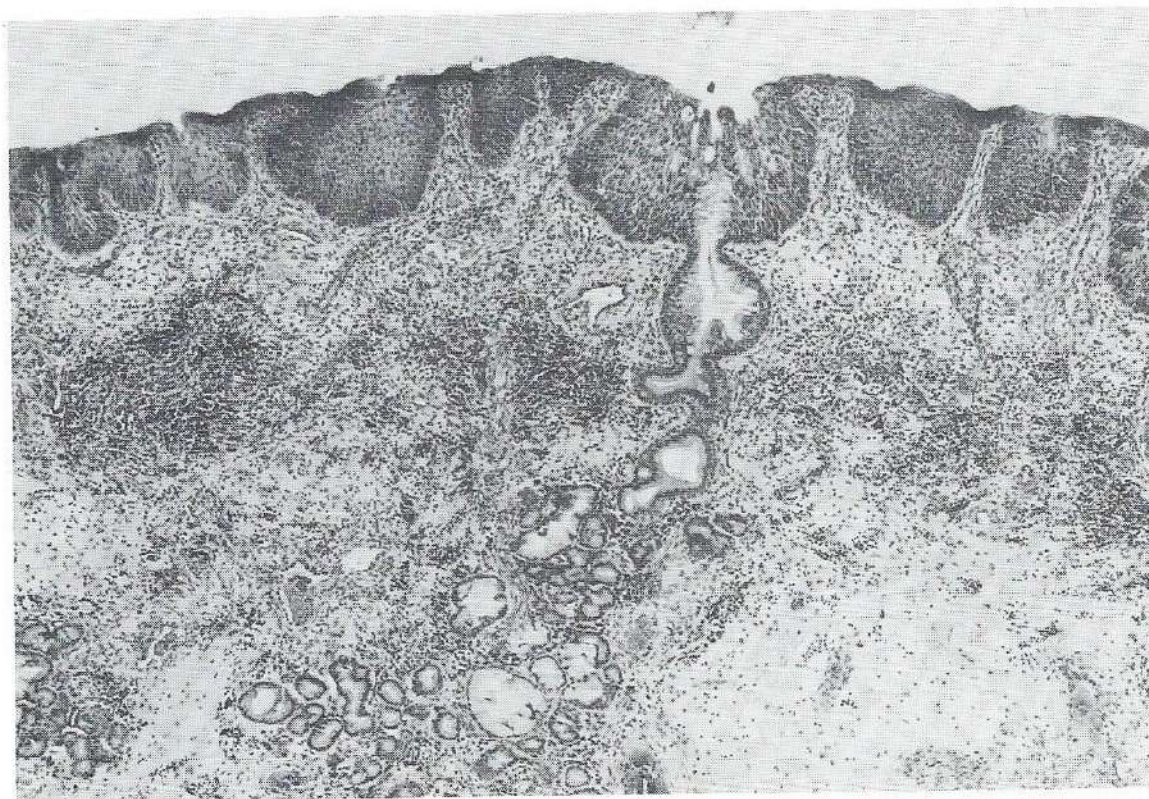
A.Z.V.U. 27 96 97. H.E.-kleuring.



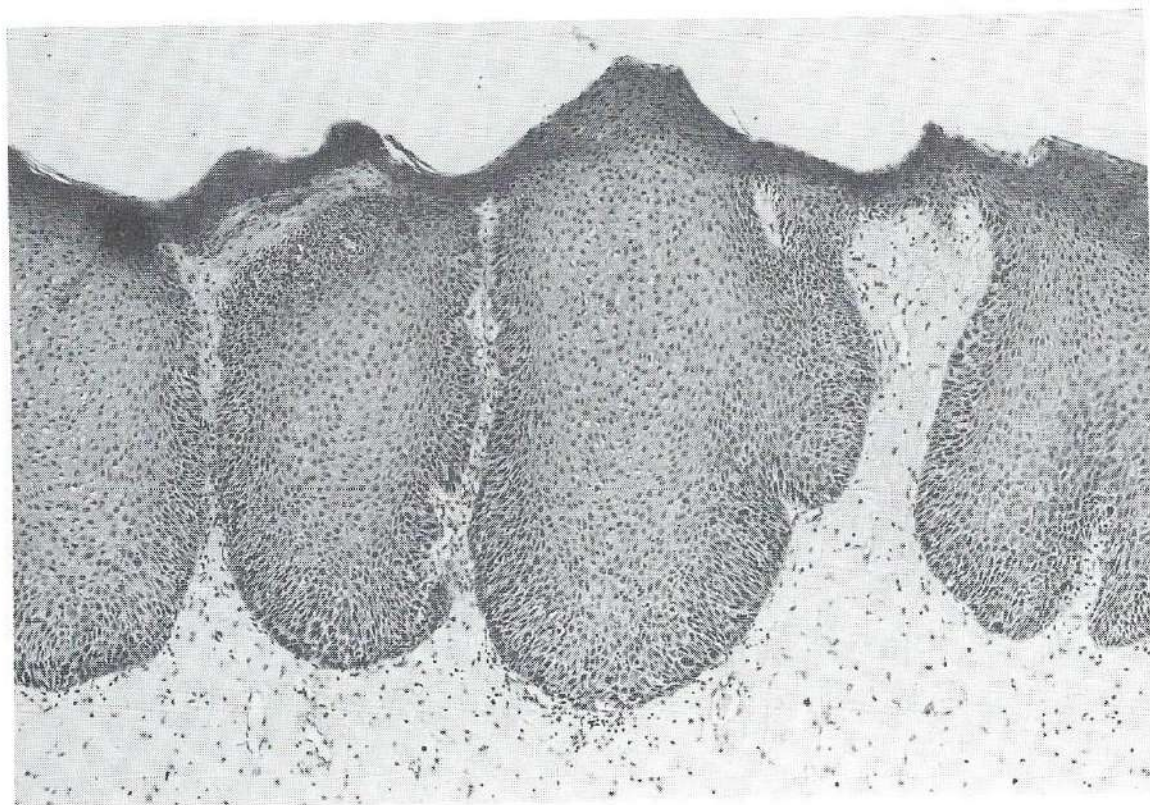
Afb. 17. Normaal respiratoir epitheel met pseudostratificatie. In het stroma seromucineuze kliertjes. Patient 55. H.E.-kleuring.



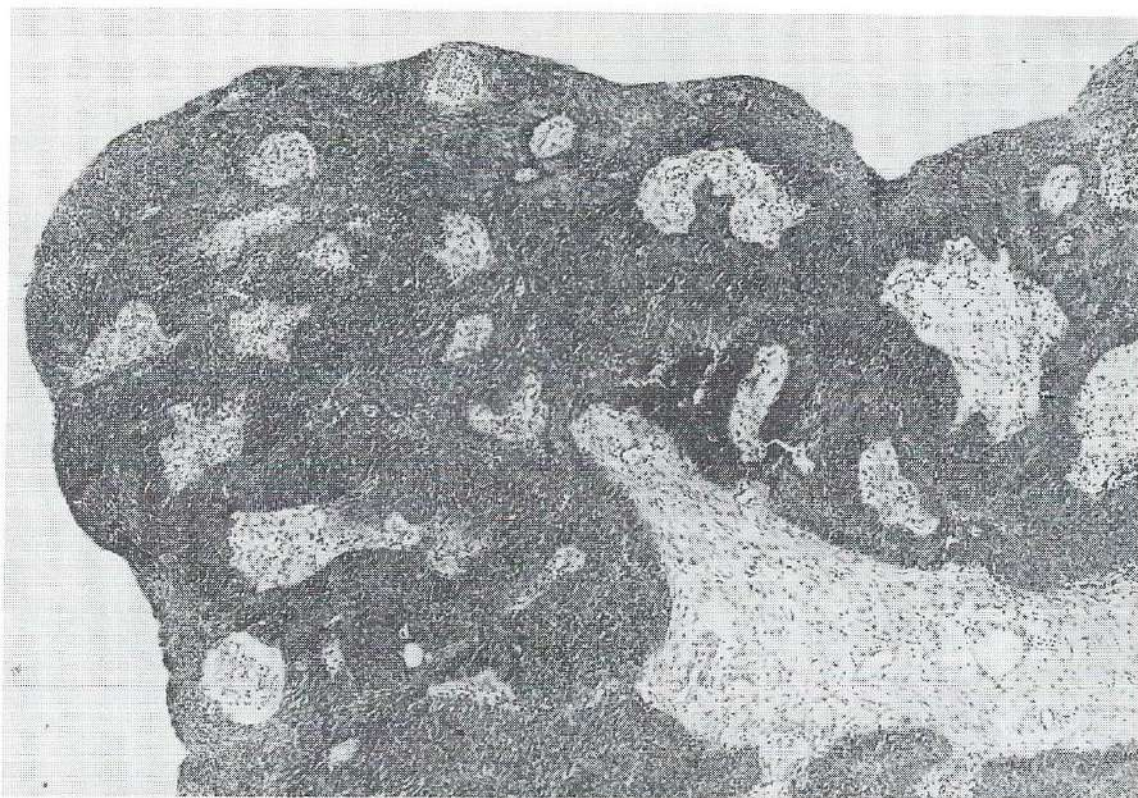
Afb. 18. Neuspoliep met klierweefsel in het stroma. Aan het oppervlak hyperplastisch epitheel. De eveneens hyperplastische afvoergangen van het klierweefsel lijken enigszins op nissen. A.Z.V.U. 18 96 77. H.E.-kleuring.



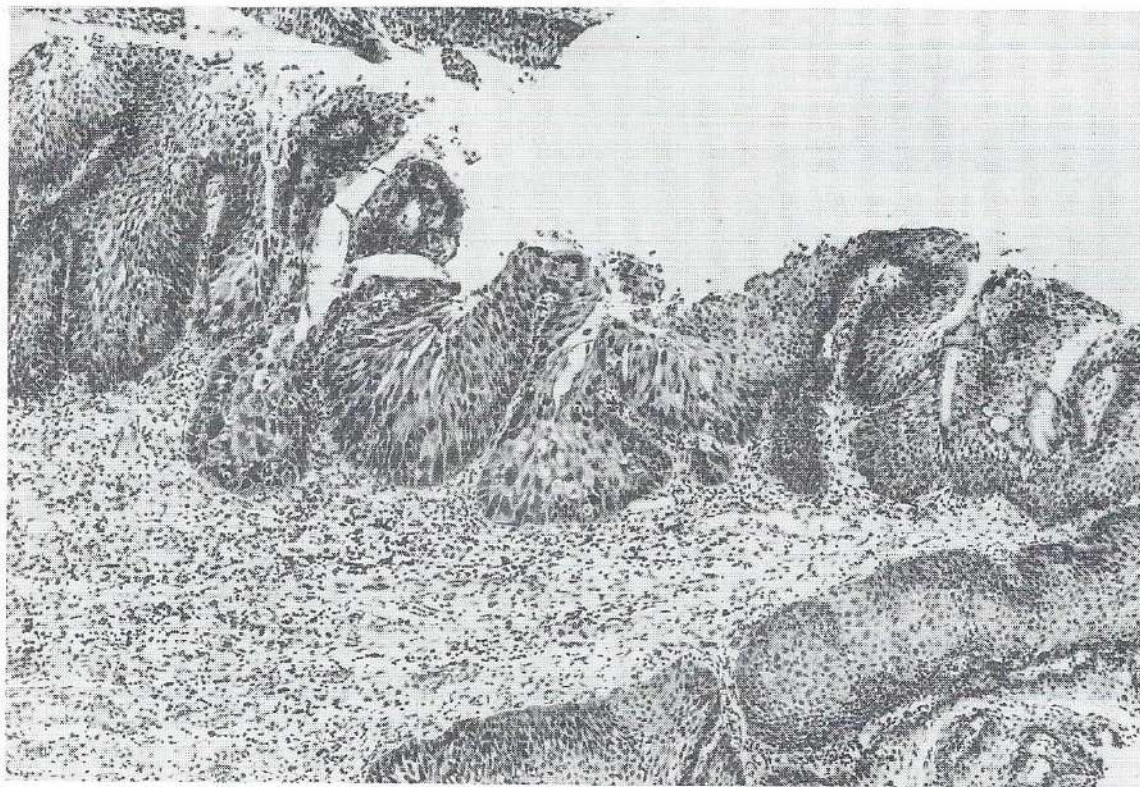
Afb. 19. Hyperplastisch neusslijmvlies. Klierweefsel in het onderliggende stroma met afvoergang naar het oppervlak. Geen nisvorming. Geen aanwijzingen voor papilloma inversum. A.Z.V.U. 30 31 84. H.E.-kleuring.



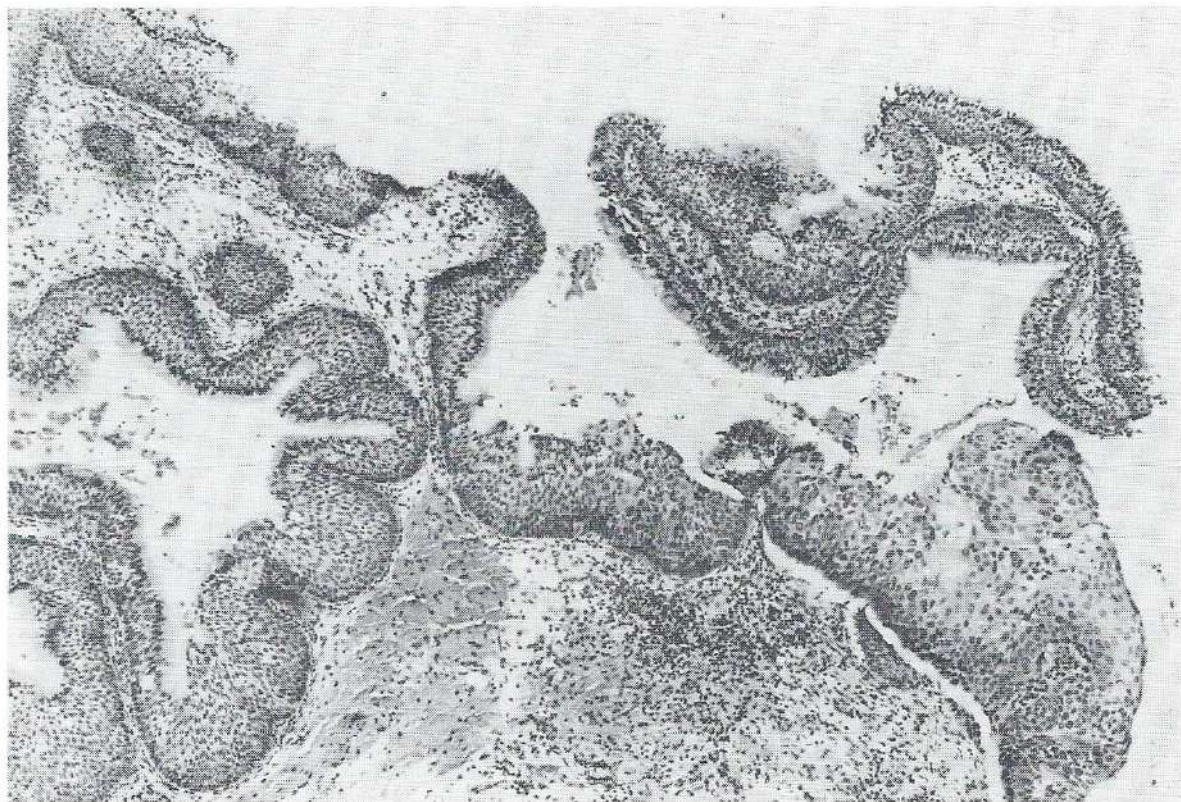
Afb. 20. Laesie bekleed door plaveiselepitheel met sterke acanthose. Geen nisvorming. Ook hier geen aanwijzingen voor papilloma inversum. Later ontwikkelde zich een carcinoom. A.Z.V.U. 27 69. H.E.-kleuring.



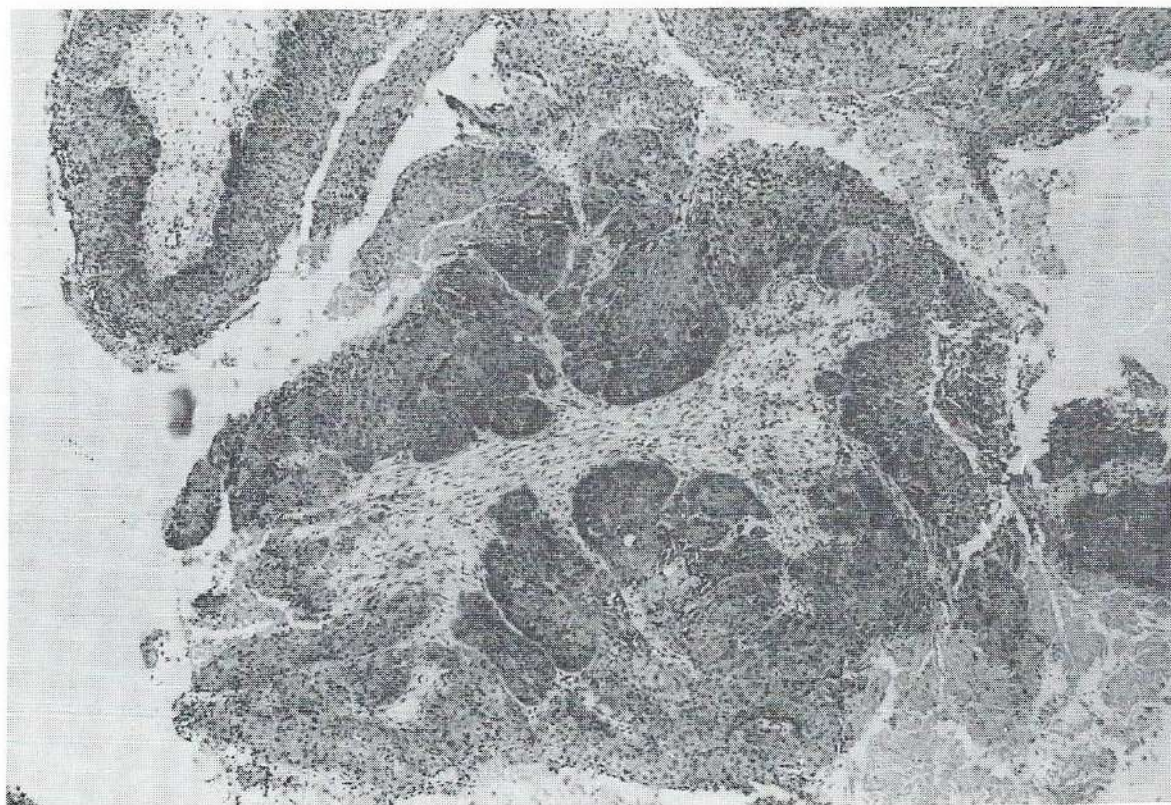
Afb. 21. Maligne ontaarde laesie van het neustussenschot.
A.Z.V.U. 29 93 70. H.E.-kleuring.



Afb. 22. Papilloma inversum met plaatselijk sterk atypisch epitheel. Bij deze patient ontwikkelde zich korte tijd later een plaveiselcelcarcinoom op deze plaats.
Patient 57. H.E.-kleuring.



Afb. 23. Papilloma inversum met overgang van typisch epitheel naar atypisch epitheel.
Patient 58. H.E.-kleuring.



Afb. 24. Dezelfde laesie als afb. 23. Invasief groeiend plaveiselcelcarcinoom, ontstaan in een
papilloma inversum.
Patient 58. H.E.-kleuring.

II. KLINIEK

Inleiding

Het eigen onderzoek betreft uitsluitend patienten van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit (A.Z.V.U.). Teneinde deze patienten te kunnen selecteren werd in het archief nagegaan welke patienten in de periode vanaf de opening van het ziekenhuis in 1965 tot 31 december 1979 werden uitgeboekt onder de diagnose papilloma inversum, Ewing papilloom of neuspapilloom zonder nadere classificatie. In totaal werden 83 patienten gevonden. Hiervan stonden 78 gevallen geregistreerd onder de diagnose papilloma inversum of Ewing papilloom, de overige 5 onder de diagnose neuspapilloom zonder nadere classificatie. Van de 78 patienten met een papilloma inversum werden de eerste 11 reeds in 1972 beschreven door Belonje en Oey in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Van alle patienten werden uit de ziektegeschiedenissen gegevens verzameld over de leeftijd, het geslacht, de anamnese, de behandeling en de follow-up. De microscopische preparaten werden opnieuw beoordeeld (Prof. dr. R. Donner, hoogleraar pathologische anatomie der Vrije Universiteit). Aangezien de meerderheid der patienten pas in het A.Z.V.U. werd gezien na voorafgaande behandeling in andere ziekenhuizen, moest een groot aantal coupes voor herbeoordeling worden opgevraagd bij andere patholoog-anatomen. Alle microscopische preparaten zijn standaardcoupes van in formaline gefixeerd en met haematoxyline en eosine gekleurd weefsel. In enkele geselecteerde gevallen werden extra kleuringen verricht of weefselstukjes op serie gesneden.

Na de bestudering van de microscopische preparaten werden 14 patienten uitgesloten van het onderzoek. Hieronder bevonden zich de 5 gevallen met de diagnose neuspapilloom zonder nadere classificatie. In deze gevallen betrof het vier maal een papilloom met een uitsluitend exofytische groeiwijze, gelokaliseerd op het neustussenschot; in één geval was de afwijking een verruca vulgaris, uitgaande van de huid van het vestibulum nasi. Batsakis (1979) meent dat laesies van de huid van het vestibulum nasi zich op dezelfde wijze gedragen als elders gelokaliseerde huidafwijkingen; om deze reden kent hij ze dan ook geen afzonderlijke plaats toe binnen de pathologie van neus en neusbijholten.

Negen van de 78 patienten die in het archief werden gevonden onder de diagnose papilloma inversum of Ewing papilloom konden niet worden opgenomen in de onderhavige studie, omdat het histopathologisch beeld niet voldeed aan de criteria die in het vorige hoofdstuk werden beschreven. Bij twee patienten bestond de gehele laesie uit een papilloom met exofytische groeiwijze (A.Z.V.U. 14 21 64 en A.Z.V.U. 27 96 97). In drie gevallen werd de diagnose papilloma inversum gewijzigd in banale neuspoliep (A.Z.V.U. 3 17 47, A.Z.V.U. 15 84 95 en A.Z.V.U. 18 96 77). Drie patienten hadden een hyperplasie van het slijmvlies van de concha inferior of de concha media zonder dat sprake was van invaginaties (A.Z.V.U. 8 99 12, A.Z.V.U. 29 96 25 en A.Z.V.U. 30 31 84). Eén van de uitgesloten patienten maakte in 1972 deel uit van de serie van Belonje en Oey. De betreffende afwijking bestond uit polipeus weefsel,

bekleed door plaveiselepitheel met sterke acanthose (A.Z.V.U. 27 69). Na uitsluiting van bovengenoemde patienten omvat de onderhavige studie derhalve 69 gevallen.

Op pagina 126-128 staan de eigen patienten schematisch weergegeven. Op basis van de toegepaste operatie worden zij verdeeld in vier groepen. Van elke patient wordt vermeld: het rangnummer, de leeftijd op het tijdstip waarop voor het eerst de diagnose papilloma inversum werd gesteld en het geslacht. De horizontale lijn geeft de duur van de ziektegeschiedenis aan. Als centraal punt, op de tijdschaal aangegeven als 0, geldt voor elke patient de eerste in opzet curatieve operatie in het A.Z.V.U. Naar links geeft de lijn de duur van de anamnese aan, naar rechts die van de follow-up: de lijn begint op het moment waarop voor de eerste maal de diagnose papilloma inversum werd gesteld en eindigt op 31 december 1979 of op het tijdstip van overlijden van de patient. Op de betekenis van de symbolen en afkortingen wordt nader ingegaan bij de paragraaf over de behandeling. Op pagina 129 staan de registratienummers (A.Z.V.U.) vermeld die met de rangnummers corresponderen die in dit onderzoek aan de patienten zijn gegeven.

De verdeling van het aantal patienten met een papilloma inversum dat per jaar voor het eerst werd gezien in het A.Z.V.U. is niet gelijkmatig. Zoals blijkt uit figuur 1 werden tijdens de eerste tien jaren van de periode onder observatie 28 patienten behandeld en tijdens de laatste vijf jaren 41. De ongelijkmatige verdeling heeft het nadeel dat de helft van de patienten een follow-up heeft van minder dan vier jaar. Dit bezwaar weegt binnen het kader van deze studie niet op tegen het voordeel dat nu een aanzienlijke hoeveelheid materiaal van recente datum beschikbaar was voor bestudering van de pathologische anatomie.

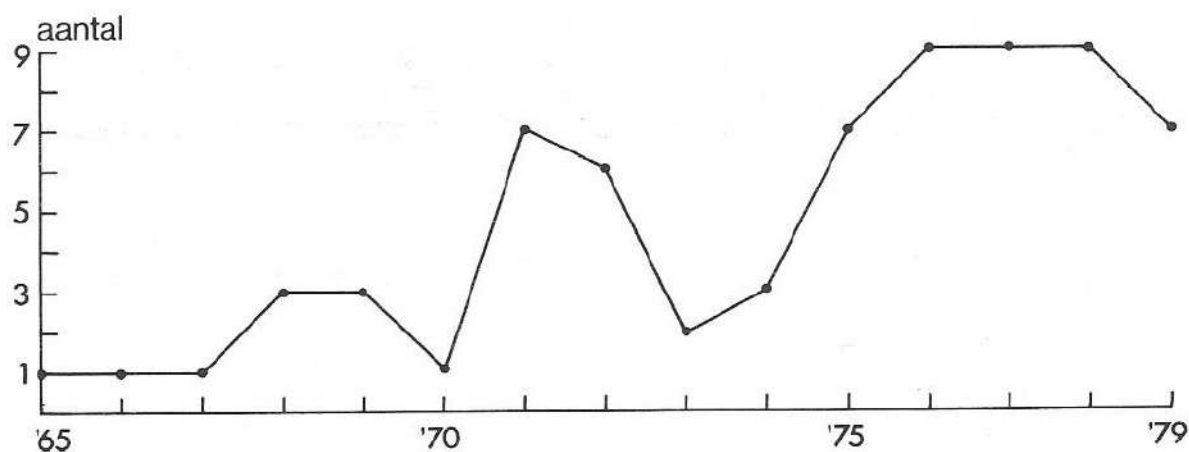


Fig. 1. Verdeling van de patienten naar het aantal dat jaarlijks voor het eerst in het A.Z.V.U. werd behandeld wegens een papilloma inversum.

Leeftijd en geslacht

De verdeling naar leeftijd en geslacht van de 69 patienten met een papilloma inversum wordt weergegeven in figuur 2. Van elke patient wordt de leeftijd aangehouden die deze had op het tijdstip waarop voor de eerste maal een papilloma inversum werd gediagnostiseerd, op voorwaarde dat de microscopische preparaten beschikbaar waren voor herbeoordeling. In één geval (patient 13) waren de coupes van de eerste laesie verloren gegaan. Bij deze patient werd 3 jaar later opnieuw een papilloma inversum vastgesteld. Van deze afwijking waren de microscopische preparaten wel aanwezig. Aangehouden wordt de leeftijd van deze patient ten tijde van de tweede biopsie.

De leeftijden tonen een ruime spreiding. De jongste patient is 23 jaar, de oudste 84. Er is een top in het zesde decennium. De gemiddelde leeftijd bedraagt ruim 52 jaar. Van de 69 patienten zijn 57 van het mannelijk geslacht, 12 van het vrouwelijk.

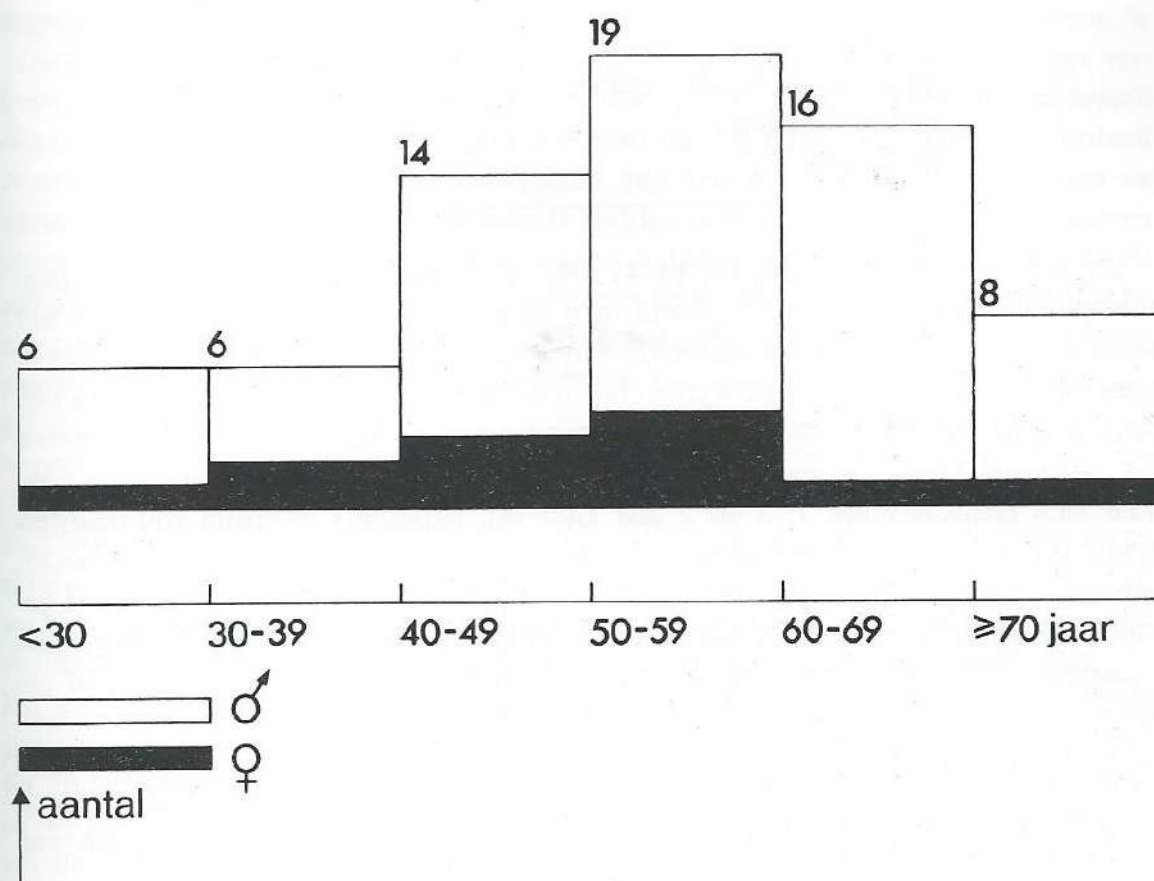


Fig. 2. Verdeling van de patienten met een papilloma inversum naar leeftijd en geslacht.

Anamnese

Alle patiënten klaagden over gedeeltelijke of totale éénzijdige neusobstructie. Bij de grote meerderheid bestond deze klacht reeds jaren lang. Slechts bij 12 patiënten (3, 15, 18, 20, 22, 30, 39, 45, 60, 61, 63 en 68) waren de klachten ontstaan binnen één jaar voor het eerste bezoek aan de polikliniek van het A.Z.V.U. De kortste duur bedroeg twee maanden. Volgens de gegevens in de ziektegeschiedenissen gingen de obstructieklachten bij negen patiënten (6, 12, 17, 19, 23, 25, 26, 28 en 49) gepaard met éénzijdige, mucopurulente neusafscheiding, bij vier (11, 21, 40 en 50) met recidiverende éénzijdige neusbloedingen en bij vijf (5, 13, 15, 27 en 50) met hoofdpijn. Bij sommige patiënten stonden deze klachten zelfs op de voorgrond. Zeven patiënten (12, 19, 40, 44, 62, 64 en 69) hadden een duidelijke C.A.R.A. anamnese.

Tabel 1. Symptomen

neusobstructie	69 (100%)
mucopurulente afscheiding	9 (13%)
neusbloedingen	4 (6%)
hoofdpijn	5 (7%)

Elf patiënten (2, 13, 16, 36, 43, 44, 47, 49, 52, 62 en 68) hadden, voordat de diagnose papilloma inversum werd gesteld, een chirurgische ingreep ondergaan van het neustussenschot. Het interval varieerde van 5 tot 45 jaar met een gemiddelde van ruim 14 jaar. Bij vijf patiënten waren chirurgische ingrepen van de neusbijholten verricht wegens chronische ontstekingen of neuspoliepen. Bij drie van deze patiënten (14, 49 en 50) was een operatie volgens Caldwell-Luc uitgevoerd aan dezelfde kant waar zich respectievelijk 7, 3 en 2 jaar later een papilloma inversum zou manifesteren. Bij de vierde patient (34) was tweemaal een dergelijke operatie verricht, veertien respectievelijk zeven jaar voordat de diagnose papilloma inversum werd gesteld. De vijfde patient (13) had een dubbelzijdige operatie volgens Caldwell-Luc ondergaan vijf jaar voordat, zowel rechts als links, papilloma inversum werd gevonden. In geen van deze gevallen had histopathologisch onderzoek van het verwijderde weefsel plaatsgevonden.

Zeventien patiënten hadden, voordat het papilloma inversum werd gediagnosticeerd, volgens de gegevens in de ziektegeschiedenissen extracties ondergaan van

Tabel 2. Patiënten met voorafgaande ingrepen aan neus en neusbijholten

ingrepen aan het neustussenschot	11
operatie volgens Caldwell-Luc	5
neuspoliepextractie	17

banale neuspoliepen. Het aantal ingrepen per patient varieerde van één tot zestien maal. Het interval tussen de eerste poliepextractie en het stellen van de diagnose papilloma inversum liep uiteen van 4 tot 46 jaar. Getracht werd microscopische preparaten te verzamelen van deze poliepextracties. Het bleek dat in een groot aantal gevallen het verwijderde materiaal niet histopathologisch was onderzocht. Slechts bij één patient (53) kon bij herbeoordeling van de coupes worden bevestigd dat banale neuspoliepen waren verwijderd en wel vijf jaar voordat een papilloma inversum in dezelfde neushelft werd gediagnostiseerd. Van drie andere patienten (24, 54 en 59) konden eveneens de coupes opnieuw worden beoordeeld. Volgens de oorspronkelijke verslagen van de patholoog-anatoom betrof het in alle gevallen banale neuspoliepen. Het is opmerkelijk dat in deze drie gevallen de laesies bij herbeoordeling steeds een papilloma inversum bleken te zijn. Deze patienten hadden met andere woorden reeds een papilloma inversum respectievelijk 9, 8 en 1 jaar voordat volgens de oorspronkelijke rapporten een papilloma inversum werd vastgesteld! Van de overige 13 patienten die poliepextracties hadden ondergaan kon niet worden nagegaan of inderdaad sprake is geweest van banale neuspoliepen: deels waren de verwijderde poliepen niet histopathologisch onderzocht, deels waren de coupes verloren gegaan. Gelet op het feit dat bij drie patienten de diagnose papilloma inversum oorspronkelijk was gemist, staat geenszins vast dat bij deze 13 patienten inderdaad steeds banale neuspoliepen zijn verwijderd. Het feit dat in een aantal gevallen de neuspoliepen zich slechts in die neushelft hadden bevonden waar later het papilloma inversum zou ontstaan, is een reden temeer te twijfelen aan het feit of in deze 13 gevallen inderdaad steeds banale neuspoliepen zijn verwijderd. In de schematische weergave van de patienten op pagina 126-128 staat voor de eerste ingreep waarbij een papilloma inversum werd verwijderd een vraagteken, wanneer voordien polipeus weefsel uit de neus was verwijderd, waarvan hetzij geen histopathologisch onderzoek was verricht, hetzij de coupes niet konden worden herbeoordeeld.

De artsen die patienten met een papilloma inversum verwezen naar de polikliniek van het A.Z.V.U. zijn onder te verdelen in drie categorieën: huisartsen, keel-neus-oorartsen en andere specialisten. Elf patienten (1, 4, 5, 7, 12, 16, 20, 32, 39, 57 en 68) werden verwezen door een huisarts, meestal omdat neusobstructieklachten toenamen ondanks conservatieve maatregelen. Twee patienten werden door een andere specialist dan een keel-neus-oorarts verwezen: één patient (8) door een internist, en één patient (15) door een oogarts die was geconsulteerd wegens hoofdpijnklachten. Van de 56 patienten die werden verwezen door een keel-neus-oorarts vond de verwijzing in 44 gevallen plaats korte tijd nadat de diagnose papilloma inversum was gesteld op uit de neusholte verwijderd polipeus weefsel. Bij de overige 12 patienten was het vinden van deze afwijking in eerste instantie voor de keel-neus-oorarts geen reden geweest tot doorverwijzing naar een centrum. Deze vond pas plaats bij een recidief. In alle 12 gevallen had de behandeling door de verwijzende keel-neus-oorarts zowel de eerste als de volgende malen alleen bestaan uit verwijdering van het pathologische weefsel in de neusholte. Nooit waren neusbijholte-operaties verricht. Acht van deze twaalf patienten (9, 34, 37, 46, 50, 53, 54 en 69) werden doorverwezen bij het eerste recidief, drie patienten (33, 43 en 64) bij het tweede recidief en één patient (48)

bij het vierde recidief dat zich bij hem manifesteerde binnen een periode van zes jaar. Bij deze 12 patienten was de diagnose papilloma inversum gemiddeld $4\frac{1}{2}$ jaar voor een verwijzing naar het A.Z.V.U. gesteld. Het interval varieerde van 8 maanden tot 16 jaar.

Tabel 3. Verwijzingspatroon

huisarts	11
keel-neus-oorarts	56
andere specialist	2

Uit bovenstaande gegevens over het verwijzingspatroon valt af te leiden dat bij het eerste bezoek aan de polikliniek van het A.Z.V.U. de diagnose papilloma inversum reeds vaststond bij 56 patienten. Bij hen had in de meerderheid der gevallen korte tijd tevoren elders verwijdering plaatsgevonden van polipeus weefsel in de neus, waarop bij histopathologisch onderzoek de diagnose papilloma inversum was gesteld. Meestal was tijdens de verwijdering van dit weefsel reeds het vermoeden geuit dat het geen banale neuspoliepen betrof. Dit weefsel bevond zich in alle gevallen op de laterale neuswand en dan vooral in de middelste neusgang, nooit op het neustussenschot. Bij het eerste onderzoek in het A.Z.V.U. werd doorgaans bij rhinoscopia anterior weinig tumorweefsel meer gezien, bij rhinoscopia posterior werd bij sommige patienten polipeus weefsel in de choane gezien.

Als routine werd bij de patienten met een papilloma inversum röntgendiagnostiek verricht, bestaande uit sinusfoto's in occipito-frontale, occipito-nasale en occipito-mentale richting. Bovendien werden planigrammen van de neus en de neusbijholten in voor-achterwaartse richting vervaardigd. Gedurende de laatste maanden van de periode onder observatie werd dit onderzoek uitgebreid met een C.T.-scan. De röntgendiagnostiek is van essentieel belang voor het vaststellen van de uitbreiding van de laesie, terwijl zij ook informaties geeft of al dan niet botdestructie aanwezig is. Hoewel röntgendiagnostiek dan ook dikwijls van doorslaggevende betekenis is bij de keuze van therapie, wordt in het kader van de onderhavige studie niet systematisch ingegaan op de röntgenologische bevindingen bij de patienten.

Behandeling

De neiging tot recidief en de kans op maligne degeneratie van het papilloma inversum worden in de literatuur steeds benadrukt. Om deze reden wordt het verstandig geacht het pathologische slijmvlies zo veel mogelijk te verwijderen. De chirurgische procedures die bij de patienten uit dit onderzoek werden toegepast om dit doel te bereiken zijn te verdelen in vier categorieën. Patienten die een ingreep uit dezelfde categorie ondergingen vormen een groep. Van elke groep worden hieronder het type operatie en de bevindingen vermeld. Twee patienten uit onze serie werden bovendien bestraald.

De ingreep die de patienten uit de eerste groep (1-11) ondergingen, wordt in het schema aangegeven met "poliepectomie". Dit begrip moet echter ruim worden geïnterpreteerd, aangezien hieronder verschillende intra- en transnasale procedures vallen. Deze groep is derhalve heterogeen. Bij patient 8 werd uitsluitend een biopsie genomen uit de tumor. Bij patient 5 werd de concha media verwijderd en bij patient 4 vond een transnasale ethmoidectomie plaats. Bij de overige patienten werd tumorweefsel verwijderd op een wijze die vergelijkbaar is met extractie van banale neuspoliepen. In de schematische weergave van de patienten op pagina 126-128 geeft een vertikaal streepje aan dat tumorweefsel werd verwijderd uit de neusholte, dat bij histopathologisch onderzoek werd gediagnostiseerd als papilloma inversum. De reden waarom bij deze groep patienten, met uitzondering van patient 4, geen ingrepen aan de neusbijholten werden verricht, is verschillend. Drie patienten (3, 10 en 11) weigerden verdere behandeling nadat de diagnose papilloma inversum was gesteld, twee patienten (8 en 9) konden geen uitgebreide operatie ondergaan wegens hun slechte algemene toestand en bij vijf patienten (1, 2, 4, 6 en 7) waren röntgenologisch geen aanwijzingen gevonden voor uitbreiding van de laesie naar de neusbijholten.

De patienten uit de tweede groep (12-23) ondergingen een operatie volgens Caldwell-Luc, in het schema aangegeven met een kruisje. Hierbij wordt de sinus maxillaris geopend door een luikje te maken in de voorwand van de maxilla via een benadering door de gingivo-labiale omslagplooï. Vanuit de sinus maxillaris kunnen tevens de ethmoidcellen (in het navolgende te noemen sinus ethmoidalis) worden geopend. Bij deze en de volgende neusbijholte-operaties wordt het slijmvlies van de bijholten verwijderd. Bij de operatie volgens Caldwell-Luc wordt tussen de neusholte en de sinus maxillaris een opening gemaakt, de zogeheten rhino-antrostomie. Ook de operatie volgens Denker, waarbij een gedeelte van de laterale neuswand wordt verwijderd, valt in de onderhavige studie onder deze categorie. De operatie volgens Caldwell-Luc werd uitsluitend in de eerste jaren van de periode onder observatie toegepast bij de behandeling van het papilloma inversum en wel wanneer röntgenologisch aanwijzingen bestonden voor uitbreiding van de laesie naar de neusbijholten. In het schema geven de letters aan in welke neusbijholten papilloma inversum werd aangetroffen. Aangezien bij alle ingrepen weefsel uit de neusholte werd verwijderd, waarop de diagnose papilloma inversum werd gesteld, wordt dit in het schema niet steeds nader aangegeven met een letter. Drie patienten uit de tweede groep werden geopereerd zonder dat de diagnose van het pathologische weefsel preoperatief bekend was: bij één patient (19) bestond klinisch de verdenking op een papilloma inversum, bij twee patienten (18 en 20) op banale neuspoliepen. Tijdens de operatie werd bij twee patienten (14 en 19) uitsluitend pathologisch weefsel gevonden in de neusholte, maar niet in de neusbijholten, hoewel volgens het verslag van de röntgenoloog sluiering bestond van de sinus maxillaris. Bij twee patienten (12 en 13) ontstonden oro-antrale fistels, die later operatief moesten worden gesloten.

De derde groep (24-59) is de grootste. Deze bestaat uit patienten die een zogeheten operatie volgens Moure ondergingen. In het schema wordt deze operatie aangegeven met een gesloten bolletje. Via een paranasale incisie wordt toegang verkregen tot de neusholte, de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis door vanuit de apertura

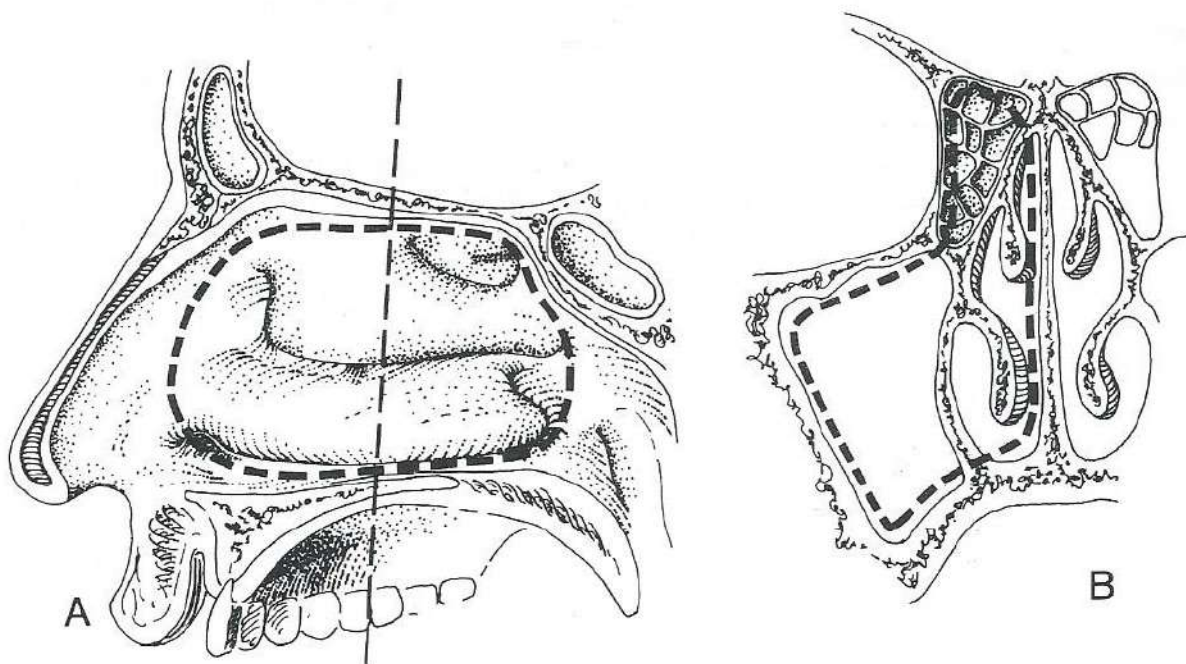


Fig. 3. Fig. 3A toont de laterale neuswand rechts van mediaal gezien; fig. 3B geeft een frontale doorsnede aan op het niveau dat in fig. 3A met een dunne stippellijn staat aangegeven; in beide figuren geeft een dikke stippellijn aan welk gedeelte wordt verwijderd bij het uitruimen van de neus en de neusbijholten.

piriformis in laterale en in craniale richting bot weg te knabbelen. De tumor wordt macroscopisch zo goed mogelijk verwijderd. Daarbij worden de scheidingswanden tussen genoemde holten verwijderd, zodat één grote holte ontstaat waarin ook de sinus sfenoidalis wordt betrokken. Tevens kan de sinus frontalis worden geopend. Bovendien kan de mediale orbitawand worden weggenomen; mits de periorbitale fascie intact blijft veroorzaakt dit geen oogbewegingsbeperkingen. De holte epithelialiseert postoperatief aan de binnenzijde vanuit de randen. Na deze operatie moet de patient levenslang de holte dagelijks spoelen met zout water, teneinde korstvorming te voorkomen. In het A.Z.V.U. werd deze operatie in 1971 geïntroduceerd bij de behandeling van het papilloma inversum. Zij kwam in de plaats van de operatie volgens Caldwell-Luc. Geen enkele patient werd geopereerd zonder dat voordien de diagnose papilloma inversum was gesteld. Bij vijf van de 36 patienten die op deze wijze voor de eerste maal in opzet curatief werden behandeld, werd tijdens de operatie uitsluitend papilloma inversum gevonden in de neusholte: bij twee patienten (27 en 43) werd, hoewel de bijholten röntgenologisch helder waren, voor deze benadering gekozen wegens de sterke uitbreiding van de tumor binnen de neusholte, waarbij ook weefsel uitpuilde in de nasofarynx; bij drie patienten (45, 52 en 55) waren preoperatief röntgenologisch afwijkingen van de neusbijholten vastgesteld, terwijl deze tijdens de operatie schoon bleken te zijn. Bij de overige 31 patienten uit deze groep werd, behalve telkens in de neusholte, in één of meer bijholten papilloma inversum aangetroffen. Bij alle patienten trad een fraaie genezing op van het paranasale lit-

teken. Op de technische aspecten van deze operatie (Sessions 1977 en Pope 1978) wordt in het kader van de onderhavige studie niet in extenso ingegaan. Deformiteiten van de neus deden zich niet voor. Geen der patienten heeft subjectief hinderlijke neusfunctie-stoornissen.

De in opzet curatieve behandeling van de patienten uit de vierde groep (60-69), in het schema aangegeven met een vierkantje, bestaat uit het uitruimen van de neus en de neusbijholten als bij de operatie volgens Moure, echter niet via een paranasale incisie, maar via een benadering door de mond als bij de operatie volgens Caldwell-Luc. Ook bij deze ingreep wordt het bot van de apertura piriformis in laterale en craniale richting weggeknabbeld, waarna één grote holte wordt gemaakt van de neus en de neusbijholten. Deze procedure werd in het A.Z.V.U. voor het eerst verricht in 1977. Het nadeel van deze operatie is een minder overzichtelijk operatieterrein. Een voordeel is dat geen paranasaal litteken wordt veroorzaakt. Dit is vooral van belang bij jonge patienten (65) en patienten van het negroïde ras (61 en 64) die een verhoogde kans hebben op keloidvorming. Ook bij vrouwelijke patienten (60 en 69) is het een voordeel wanneer een uitwendig litteken kan worden voorkomen. Voor deze behandeling werd uitsluitend gekozen wanneer geen uitgebreide afwijking werd verwacht. Bij drie patienten (61, 66 en 68) werd in het geheel geen tumor gevonden in de neusbijholten, hoewel bij elk van hen geringe röntgenologische afwijkingen van de sinus maxillares waren vastgesteld. Bij alle tien patienten uit deze groep was eerder weefsel uit de neusbijholten verwijderd, waarop de diagnose papilloma inversum was gesteld. Bij patient 69 werd het postoperatieve beloop gecompliceerd door een tijdelijke lekkage van liquor cerebrospinalis.

Bij twee patienten (12 en 14) werd tijdens een neusbijholte-operatie vriescoupe-onderzoek verricht wegens verdenking op een maligne tumor. In beide gevallen werd, zowel bij het vriescoupe-onderzoek als bij het later uitgevoerde onderzoek van het overige weefsel, uitsluitend het beeld van een typisch papilloma inversum gevonden. Bij histopathologisch onderzoek van het weefsel dat tijdens de operatie was verwijderd, werd in zeven gevallen (6, 13, 15, 24, 28, 37 en 67) behalve typisch papilloma inversum plaatselijk weefsel gevonden met het beeld van de verruca vulgaris-variant. In twee gevallen (23 en 53) bestond plaatselijk het beeld van de cylinder-variant, terwijl drie patienten (11, 40 en 42) een laesie hadden met deels het beeld van typisch papilloma inversum en deels dat van een exofytisch groeiend papilloom. Bovendien werden bij zes patienten (12, 15, 19, 21, 24 en 51) niet alleen weefselstukjes gevonden met het beeld van typisch papilloma inversum, maar ook banale neuspoliepen.

Lokalisatie en uitbreiding

Bij de grote meerderheid van de patienten was de afwijking éézijdig; bij 36 patienten was het proces links gelokaliseerd, bij 30 rechts. Drie patienten (13, 24 en 49) hadden dubbelzijdige laesies. Uit de ziektegeschiedenissen bleek dat bij alle geopereerde patienten tumorweefsel in de neusholte werd aangetroffen en wel steeds op de

laterale neuswand, doorgaans in de middelste neusgang. Bij histopathologisch onderzoek betrof het steeds een papilloma inversum. De neusbijholten zijn niet in alle gevallen bij het proces betrokken. Van 61 patienten met éézijdige afwijkingen konden bij bestudering van de operatieverslagen en de microscopische preparaten de lokalisatie en uitbreiding worden nagegaan. De vijf patienten die geen ingrepen aan de neusbijholten ondergingen, omdat zij behandeling weigerden of omdat hun conditie dit niet toeliet, worden hier buiten beschouwing gelaten. Wel moet worden vermeld dat bij één van deze patienten (10) volgens de inlichtingen van de verwijzend specialist de tumor voordat deze werd verwijderd de neus uitpuilde tot aan het lippenrood. In twee gevallen (14 en 15) wordt vooruit gelopen op de follow-up: bij heroperaties werden afwijkingen gevonden op meer lokalisaties dan de eerste maal. De lokalisatie en uitbreiding bij 61 patienten met een éézijdige afwijking zijn weergegeven in tabel 4. Het aantal malen dat de afzonderlijke lokalisaties derhalve in het proces waren betrokken, staat vermeld in tabel 5.

Tabel 4. Lokalisatie en uitbreiding bij 61 patienten met een éézijdige laesie

lat. neuswand, sinus ethmoidalis en sinus maxillaris	21
lat. neuswand	14
lat. neuswand en sinus ethmoidalis	13
lat. neuswand en sinus maxillaris	7
lat. neuswand, sinus ethmoidalis, sinus maxillaris en sinus sfenoidalis	3
lat. neuswand, sinus ethmoidalis en sinus sfenoidalis	2
lat. neuswand, sinus ethmoidalis en sinus frontalis	1

Uit één en ander blijkt dat het papilloma inversum bij de eigen patienten vooral werd aangetroffen in het gebied van de laterale neuswand, de sinus ethmoidalis en de sinus maxillaris. Veel minder vaak bevond de tumor zich in de sinus sfenoidalis en de sinus frontalis. Aangezien de patienten bijna altijd in een gevorderd stadium werden behandeld, was het tijdens de operatie doorgaans niet mogelijk aan te geven op welke lokalisatie zich de oorsprong van de tumor bevond.

Uit de ziektegeschiedenissen werd afgeleid dat bij 16 patienten de tumor via de choane uitpuilde in de nasofarynx. Acht van deze patienten (14, 36, 38, 39, 42, 56,

Tabel 5. Aantal malen waarin de afzonderlijke lokalisaties waren aangedaan bij 61 patienten met een éézijdige laesie.

laterale neuswand	61	(100%)
sinus ethmoidalis	40	(66%)
sinus maxillaris	31	(51%)
sinus sfenoidalis	5	(8%)
sinus frontalis	1	(2%)

59 en 69) hadden een uitgebreid proces, waarin ook de sinus ethmoidalis en de sinus maxillaris waren betrokken. Bij één patient (34) werd, behalve op deze lokalisaties, tumor gevonden in de sinus sfenoidalis. Drie patienten (31, 41 en 47) hadden een papilloma inversum in de neusholte en in de sinus ethmoidalis. Twee patienten (24 en 49) hadden, behalve op deze lokalisaties, ook tumor in de sinus sfenoidalis. Drie patienten (2, 27 en 43) bij wie het papilloma inversum uitpuilde in de nasofarynx hadden uitsluitend tumorweefsel in de neusholte en niet in de bijholten.

Bij twaalf patienten werd, volgens de operatieverslagen, tijdens de operatie duidelijke botdestructie gevonden van de laterale neuswand ten gevolge van drukusuur van de tumor. Bij acht van deze patienten (15, 26, 39, 40, 42, 50, 57 en 59) waren behalve de laterale neuswand, zowel de sinus ethmoidalis als de sinus maxillaris in het proces betrokken; bij drie patienten (16, 46 en 63) uitsluitend de sinus ethmoidalis en bij één patient (60) uitsluitend de sinus maxillaris.

De drie patienten met een dubbelzijdige laesie worden hier afzonderlijk toegelicht. Patient 13 onderging in het A.Z.V.U. binnen een periode van twee jaar driemaal "poliepeextracties", waarbij zowel links als rechts papilloma inversum werd verwijderd. Vervolgens werd hij bestraald op de neus en de neusbijholten. In het schema wordt bestraling aangegeven met de afkorting R.T. De dosis bedroeg 3000 rad. Ten gevolge van de bestraling ontwikkelde zich cataract van het linker oog. Aangezien de bestraling weinig effect had gesorteerd werd korte tijd later, in 1967, overgegaan tot een dubbelzijdige operatie volgens Caldwell-Luc. Hierbij werden ook de sinus ethmoidales geopend, waar zich aan beide kanten papilloma inversum bevond. Vier jaar later werd beiderzijds papilloma inversum uit de neusholten verwijderd. Weer anderhalf jaar later, in 1973, volgde aan de rechter kant een operatie volgens Moure, waarbij een grote hoeveelheid tumorweefsel werd verwijderd uit de rechter neusholte, de rechter sinus maxillaris, de beide sinus ethmoidales en de rechter sinus frontalis. Eén en ander resulteerde in één grote holte die bestond uit beide neusholten, beide sinus ethmoidales, de rechter sinus maxillaris, de rechter sinus frontalis en de sinus sfenoidalis. Tot op heden deed zich geen recidief voor.

Bij patient 24 werd in 1971 via een paranasale incisie aan de linker kant een papilloma inversum verwijderd uit de neusholte, de sinus ethmoidalis en de sinus sfenoidalis. Drie jaar later werd in de rechter neusholte tumorweefsel gevonden. Ook aan deze kant werd een operatie volgens Moure verricht. De tumor leek zich vanuit de sinus sfenoidalis uit te breiden naar de rechter neusholte. Ook bij deze patient ontstond één grote holte, waarin beide neusholten en alle neusbijholten, behalve de sinus frontales, waren betrokken. Ook bij deze patient ontwikkelde zich geen recidief meer.

Bij patient 49 werden in 1978 aan de rechter kant de neusholte en de neusbijholten uitgeruimd via een paranasale incisie wegens een papilloma inversum van de laterale neuswand, de sinus ethmoidalis en de sinus sfenoidalis. Bijna één jaar later werd onder de linker concha media polipeus weefsel gezien. Op een biopsie werd de diagnose papilloma inversum gesteld. Deze patient is tot op heden niet te motiveren voor verdere diagnostiek en behandeling, aangezien hij geen klachten heeft.

Bij de laatste twee van deze patienten met een dubbelzijdige laesie kan worden verondersteld, dat de afwijking zich via de sinus ethmoidalis en de sinus sphenoidalis heeft uitgebreid naar de contralaterale neushelft. Bij de eerste patient werd vanaf het begin aan beide kanten papilloma inversum gevonden. Hierdoor valt niet uit te maken of de afwijking oorspronkelijk éénzijdig was en zich vervolgens heeft uitgebreid.

Follow-up en recidief

Patienten die in het A.Z.V.U. zijn geopereerd wegens een papilloma inversum worden in principe gecontroleerd op het oncologisch follow-up spreekuur. Indien geen verdachte afwijkingen worden gevonden, neemt het interval tussen de controles toe van enkele maanden direct na de operatie tot één jaar enkele jaren later. De controles vinden minder frequent plaats dan bij patienten met histologisch kwaadaardige tumoren. Röntgenologisch onderzoek van neus en neusbijholten wordt bij deze controles niet als routine verricht. Bij de beschrijving van de bevindingen bij de follow-up van de patienten uit dit onderzoek zal dezelfde indeling in vier groepen worden gevolgd als in de paragraaf over de behandeling.

Twee patienten van de eerste groep zijn overleden ten gevolge van intercurrente ziekten: bij patient 6 werden na verwijdering van het papilloma inversum uit de neusholte tot aan zijn dood, zeven jaar later, nooit meer afwijkingen gevonden; bij patient 8 werd de diagnose papilloma inversum gesteld op een biopsie, terwijl de tumor onbehandeld bleef tot aan zijn dood, ruim twee jaar later. Drie patienten (3, 10 en 11) weigerden zich te laten behandelen of controleren, aangezien zij geen of weinig klachten hadden, ofschoon zich in de neus en mogelijk de neusbijholten een papilloma inversum bevond. Eén patient (9) kon, ondanks de aanwezigheid van een papilloma inversum niet worden geopereerd wegens zijn slechte algemene conditie. In de neusholte bevond zich een kleine hoeveelheid tumorweefsel die niet duidelijk in omvang is toegenomen. Röntgenologisch bestonden aanwijzingen voor pathologisch weefsel in de neusbijholten. Eén patient (4) is acht jaar na een transnasale ethmoidectomie vrij van tumor. Ook de patient (5) bij wie in 1972 de concha media werd verwijderd, wordt niet verdacht van tumor. Twee patienten (2 en 7) hebben 11 respectievelijk 5 jaar na verwijdering van het papilloma inversum nog een kleine, niet in grootte toenemende hoeveelheid onregelmatig weefsel op de concha media. Hoewel niet histologisch bevestigd, wordt aangenomen dat het papilloma inversum betreft. Over één patient (1) konden geen inlichtingen worden verkregen. Volgens opgave van het bevolkingsregister is hij, 12 jaar na verwijdering van het papilloma inversum in de neusholte, in leven. Samenvattend zijn van de heterogene groep van elf patienten die uitsluitend intra- of transnasale ingrepen ondergingen twee overleden, waarvan één zonder en één met papilloma inversum; wat betreft de negen patienten die in leven zijn, bestaan bij twee geen en bij zes wel aanwijzingen voor papilloma inversum, terwijl van één patient de huidige toestand onbekend is.

Van de twaalf patienten die in opzet curatief werden behandeld met een operatie volgens Caldwell-Luc, kon in alle gevallen in het begin van 1980 de toestand worden

nagegaan. De follow-up van deze patienten varieert van 4 tot 12 jaar met een gemiddelde van 8 jaar. Alle patienten zijn nog in leven. Bij zeven van hen werden bij de controles nooit verdachte afwijkingen gevonden. Bij vijf van de twaalf patienten (15, 14, 12, 13 en 17) was een heroperatie noodzakelijk wegens een recidief na gemiddeld ruim vier jaar. Het interval per patient bedroeg respectievelijk vier maanden, drie, vier, vijf en acht jaar. Eén van deze patienten was van het vrouwelijk geslacht. Bij de heroperatie werden de neus en de neusbijholten steeds uitgeruimd via een paranasale incisie. In één geval (13) was sprake van een recidief zowel links als rechts, na een dubbelzijdige operatie volgens Caldwell-Luc vijf jaar tevoren. Het recidief werd benaderd via een paranasale incisie rechts, waarbij ook de linker sinus ethmoidalis werd geopend. Bij één patient (17) werd tumor gevonden op dezelfde lokalisaties als tijdens de eerste operatie, bij één patient (12) was de tumor minder uitgebreid en bij drie patienten (13, 14 en 15) bevond zich ook tumor op andere lokalisaties dan tijdens de eerste ingreep. Na de heroperatie bleven deze vijf patienten allen vrij van tumor gedurende een periode van gemiddeld zeven jaar met een spreiding van acht maanden tot tien jaar.

In totaal ondergingen 36 patienten een operatie volgens Moure als eerste, in opzet curatieve ingreep. De follow-up van deze groep varieert van 2 maanden tot ruim 8 jaar met een gemiddelde van $3\frac{1}{2}$ jaar. Twee patienten (57 en 58) kwamen na de operatie volgens Moure niet meer ter controle; beiden overleden 9 maanden later. De overige patienten zijn nog in leven. Bij 23 patienten werden nooit aanwijzingen gevonden voor een recidief. In elf gevallen werd een recidief vastgesteld. Drie van de elf patienten waren van het vrouwelijk geslacht. Bij twee patienten (24 en 49) werd het recidief vastgesteld aan de controlaterale zijde en wel na ruim 3 jaar respectievelijk ruim 8 maanden. Eén patient (43) van de overige negen met een recidief onderging een heroperatie na veertien maanden ten tweede male via een paranasale incisie, waarbij een aanzienlijke hoeveelheid tumorweefsel werd verwijderd uit het achterste gedeelte van de holte. Nog eens veertien maanden later werd opnieuw polipeus weefsel gevonden in de holte en wel ter plaatse van de sinus ethmoidalis. Op een biopsie werd wederom de diagnose papilloma inversum gesteld. Aangezien het ditmaal een geringe hoeveelheid weefsel betrof, werd besloten af te wachten. Bij zes patienten (31, 35, 36, 44, 46 en 59) werd na een operatie volgens Moure in hetzelfde gebied ter plaatse van de voormalige sinus ethmoidalis eveneens weinig polipeus weefsel gezien dat bij histopathologisch onderzoek papilloma inversum was. Bij vijf van de zes patienten was tijdens de operatie volgens Moure een papilloma inversum verwijderd van de laterale neuswand en de sinus ethmoidalis; bij één patient was tumorweefsel verwijderd uit de neusholte en de sinus maxillaris, maar niet uit de sinus ethmoidalis. Het polipeuze weefsel werd opgemerkt bij routine controle op de polikliniek. Geen van de patienten had klachten. Deze recidieven manifesteerden zich na gemiddeld één jaar. Voor de patienten afzonderlijk bedroeg het interval respectievelijk 9 maanden, 8 maanden, 13 maanden, 5 maanden, 2 jaar en 2 jaar. Ook bij deze patienten werd besloten af te wachten. Tijdens de observatieperiode, die gemiddeld bijna 3 jaar lang is met een spreiding van 3 maanden tot 4 jaar, werd de omvang van het weefsel bij geen van de patienten groter dan één cm^3 . Tot heroperatie werd

vooralsnog niet overgegaan. Wel werd bij vier patienten de biopsie nog één of meer keren herhaald: steeds was het beeld dat van een typisch papilloma inversum. Een recidief op een andere lokalisatie werd kort voor de beëindiging van dit onderzoek gevonden bij patient 38. Bij hem werd 3½ jaar na een operatie volgens Moure een recidief vastgesteld, anterior van het gebied van de voormalige concha inferior. Ook ten aanzien van deze laesie werd een afwachtende houding aangenomen. Tenslotte werd een recidief gevonden bij patient 29. Bij hem werden in april 1979, 5½ jaar na een operatie volgens Moure aan de rechter kant, aanvankelijk alleen links, maar later ook rechts, halskliermetastasen van een plaveiselcelcarcinoom gevonden. Bij routine KNO-onderzoek kon geen primaire tumor worden gevonden, met name in de operatieholte werden geen afwijkingen gezien. Bij neusendoscopie werd echter hoog in de holte een minimale hoeveelheid polipeus weefsel gevonden, waarop bij histopathologisch onderzoek de diagnose papilloma inversum werd gesteld. Omdat de metastasen theoretisch afkomstig zouden kunnen zijn van tevoren niet opgemerkt carcinoom in of naast het papilloma inversum, werden de paraffine-blokjes van eerder verwijderd materiaal op serie gesneden. Nergens week het beeld af van een typisch papilloma inversum. Patient werd vervolgens behandeld als hebbende halskliermetastasen van een onbekende primaire tumor.

Van de tien patienten bij wie de behandeling bestond uit uitruiming van de neus en de neusbijholten via de mond, is de follow-up nog kort: gemiddeld anderhalf jaar met een spreiding van twee maanden tot 2½ jaar. Tot op heden werd bij één patient (64) een recidief gevonden. Hij onderging na negen maanden een heroperatie waarbij via een paranasale benadering tumorweefsel werd verwijderd ter plaatse van de voormalige sinus ethmoidalis. Bij de overige patienten werden geen verdachte afwijkingen gevonden bij de routine controles.

In tabel 6 staat het aantal recidieven na de operaties die werden verricht als eerste, in opzet curatieve ingreep. De vergelijking van de operatietypen onderling is minder goed mogelijk door aanzienlijke verschillen in de lengte van de follow-up. Hierbij worden de twee patienten (57 en 58) buiten beschouwing gelaten die na een operatie volgens Moure niet meer werden gecontroleerd.

Tabel 6. Follow-up van de eerste, in opzet curatieve operaties

	aantal operaties	gem. follow-up	aantal recidieven
Caldwell-Luc	13	8 jaar	6
uitruimen via paranasale			
benadering	34	3½ jaar	11
uitruimen via de mond	10	1½ jaar	1

Bij de acht patienten die een operatie volgens Moure ondergingen wegens een recidief na voorafgaande ingrepen aan de neusbijholten, ontwikkelde zich in één geval (43) een recidief, zodat het aantal recidieven voor de 42 operaties volgens Moure die in totaal werden verricht, 12 bedraagt.

Bij vergelijking van de coupes van patiënten met en patiënten zonder recidief konden geen verschillen worden gevonden die het ontstaan van een recidief hadden kunnen voorspellen. Evenmin werden bij de afzonderlijke patiënten duidelijke verschillen gevonden tussen de beelden van het recidief en van de oorspronkelijke tumor.

Bij het opsporen van recidieven kan neusendoscopie van nut zijn. Gedurende de laatste twee jaren werd tweemaal een neusendoscopie verricht wegens matige neus-obstructieklachten, geuit tijdens een routinecontrole. Bij patient 17 was ruim acht jaar tevoren een operatie volgens Caldwell-Luc verricht wegens een papilloma inversum van de neusholte, de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis. Patient 68 had acht jaar eerder een poliepectomie ondergaan, waarbij papilloma inversum op de laterale neuswand was verwijderd. Bij beide patiënten leverde routine KNO-onderzoek geen verdachte afwijkingen op. Bij neusendoscopie werd in beide gevallen onder de concha media tumorweefsel gevonden dat histopathologisch papilloma inversum was. Beide patiënten werden geopereerd.

Bij twee patiënten werd een chirurgische ingreep van het neustussenschot verricht, nadat de diagnose papilloma inversum reeds was gesteld. Bij de ene patient werd een deviatie van het neustussenschot naar links opgeheven, nadat 1½ jaar tevoren de neus en de neusbijholten aan de rechterkant waren uitgeruimd via de mond, bij de andere (50) werd een operatie aan het neustussenschot uitgevoerd, nadat reeds tweemaal via een intranasale procedure een papilloma inversum was verwijderd.

Maligne degeneratie

In de grote meerderheid van de gevallen werden bij bestudering van de microscopische preparaten beelden gevonden die geheel voldoen aan de criteria die in het hoofdstuk over de histopathologie werden opgesteld voor het papilloma inversum. Hoewel het epitheel sporadisch geringe atypie vertoonde, werden in drie gevallen echter ook sterk afwijkende gebieden gezien. Van deze patiënten volgt een beschrijving.

Patient 57 bezocht eind 1969, op 81-jarige leeftijd, de polikliniek wegens neus-obstructie en neusbloedingen aan de rechter kant. Uit de neusholte werd poliklinisch veel polipeus weefsel verwijderd. Bij microscopisch onderzoek werden niet alleen grote gebieden van typisch papilloma inversum gevonden, maar ook kleine gedeelten met sterk atypisch epitheel (afb. 22). De patholoog-anatoom stelde destijds de diagnose: papilloma inversum, met plaatselijk carcinoma in situ. Drie weken later werd wederom polipeus weefsel verwijderd, waarop dezelfde diagnose werd gesteld. Hoewel de röntgenfoto's een sluiering van de rechter sinus maxillaris toonden en bovendien röntgenologisch aanwijzingen bestonden voor botdestructie van de laterale neuswand, werd patient niet geopereerd wegens zijn hoge leeftijd en slechte conditie. Nadat nog tweemaal poliklinisch uit de rechter neushelft weefsel was verwijderd dat bij histopathologisch onderzoek hetzelfde beeld opleverde, werd besloten patient toch te opereren, inmiddels twee jaar na de eerste ingreep. Via een paranasale benadering werden grote, plaatselijk ulcererende tumorbrokken verwijderd uit de neus-

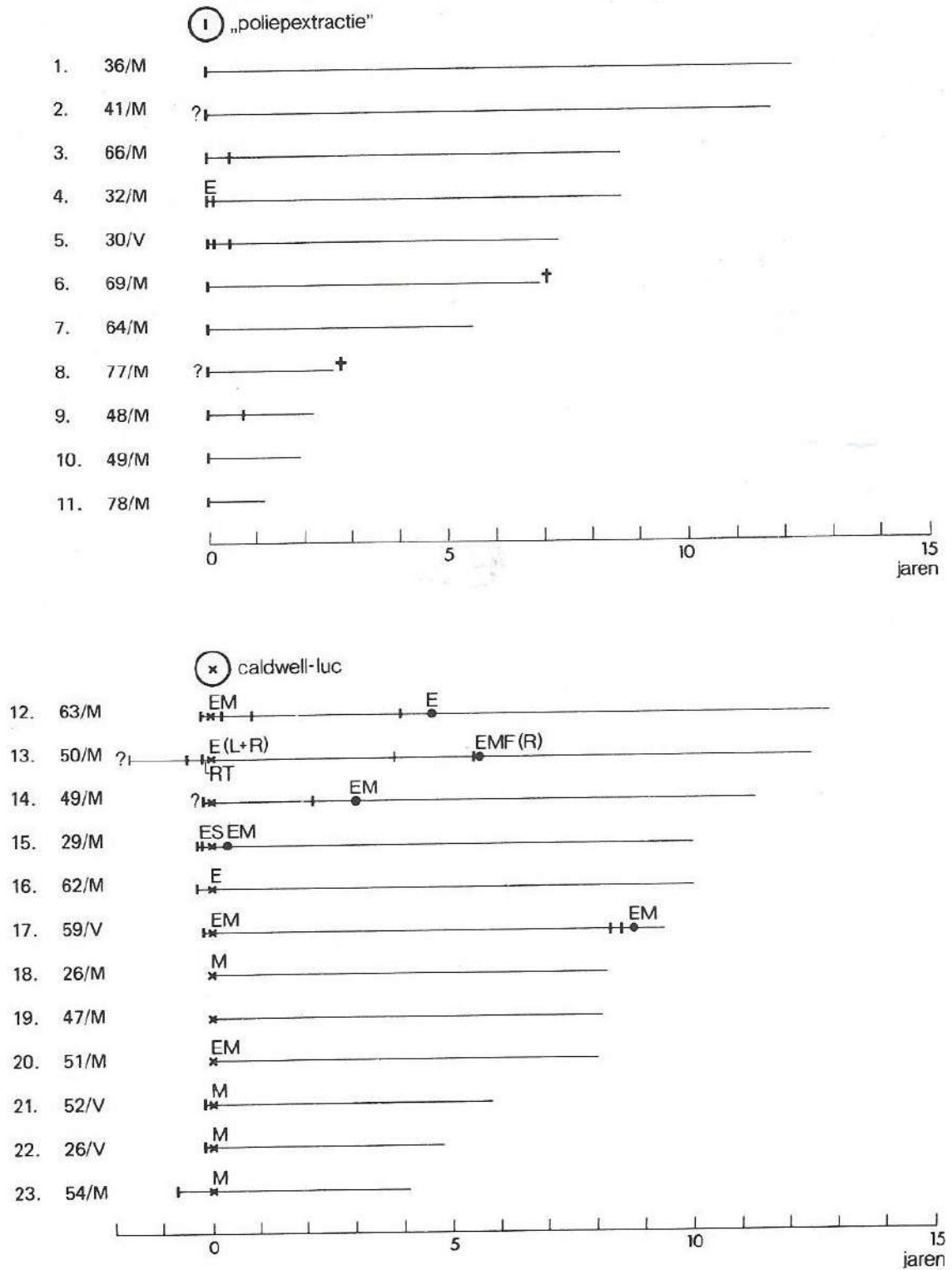
holte, de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis. Er was aanzienlijke destructie van de laterale neuswand. In het materiaal bevond zich ditmaal niet alleen papilloma inversum met plaatselijk carcinoma in situ, maar ook plaveiselcelcarcinoom. Patient werd wegens zijn slechte conditie niet gecontroleerd. Hij overleed thuis, negen maanden later. Gegevens over het ziektebeloop zijn niet meer te achterhalen.

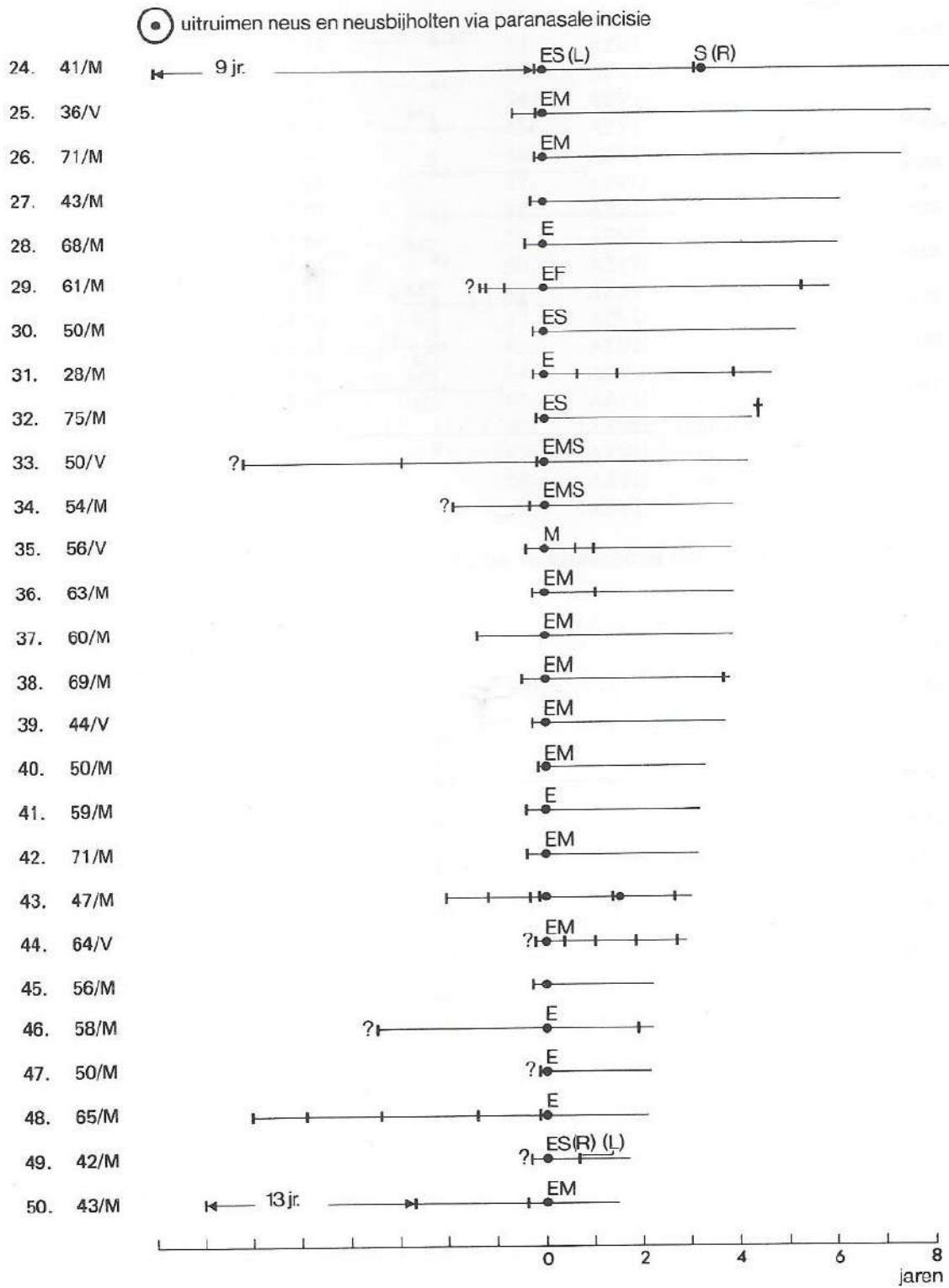
Bij patient 58 werd medio 1975, op 84-jarige leeftijd, polipeus weefsel verwijderd van de laterale neuswand aan de linker zijde. Microscopisch onderzoek gaf deels het beeld te zien van typisch papilloma inversum, plaatselijk ging het normale epitheel echter over in atypisch epitheel (afb. 23) en gebieden met plaveiselcelcarcinoom (afb. 24). Korte tijd later werd een operatie volgens Moure verricht, waarbij weefsel met dergelijke kenmerken werd verwijderd uit de neusholte en de sinus ethmoidalis. Ook deze patient overleed thuis, negen maanden later, hij was toen 85 jaar, zonder dat gegevens beschikbaar zijn over het ziektebeloop. Noch deze, noch de vorige patient werd in verband met de hoge leeftijd nabestraald. Dit is in het algemeen wel gebruikelijk bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom op deze lokalisatie.

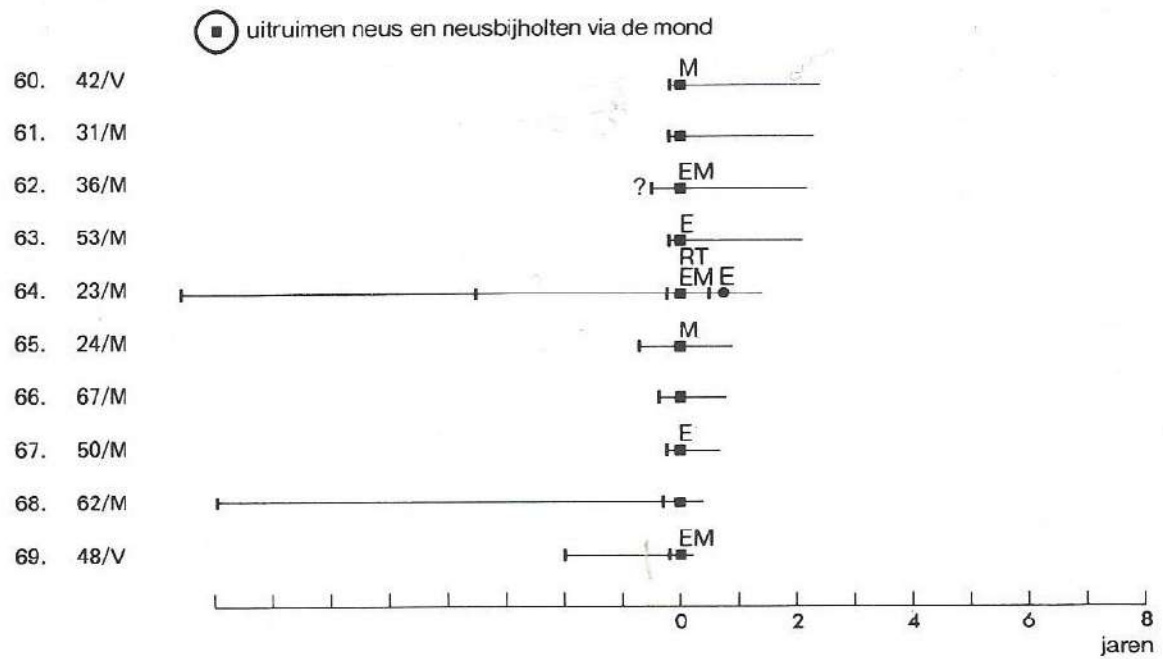
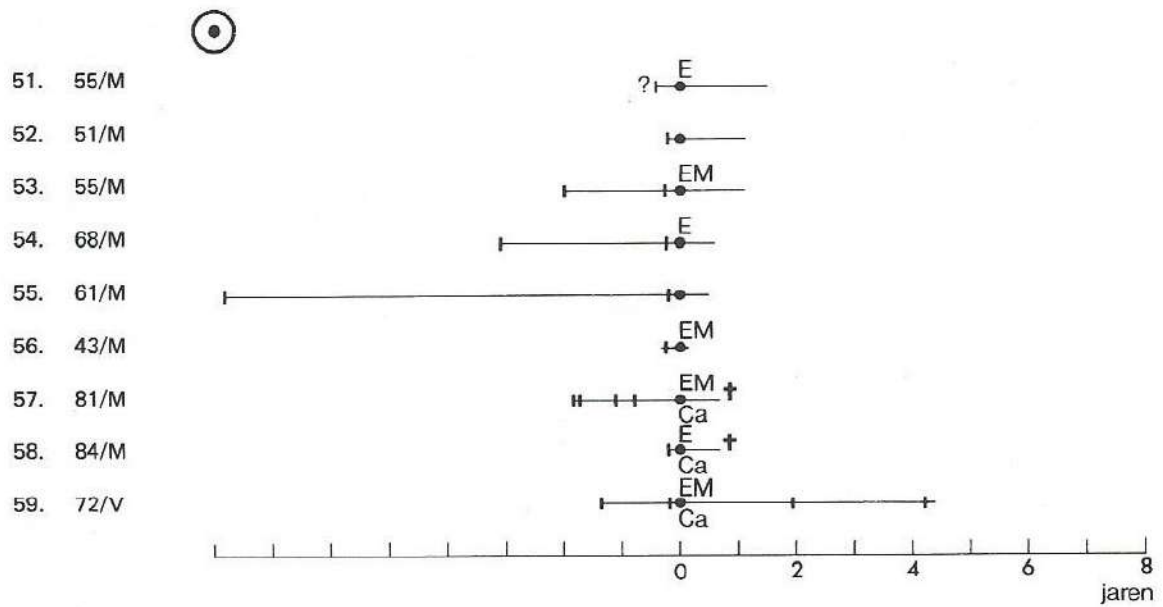
Patient 59, een 72-jarige vrouw, onderging in een ander ziekenhuis een poliepectomie aan de linker kant. Door de patholoog-anatoom werd destijds de diagnose neuspoliep gesteld. Bij herbeoordeling van de coupes, in het kader van de onderhavige studie, bleek de laesie echter onmiskenbaar het beeld te tonen van typisch papilloma inversum. Vijftien maanden later werd wederom polipeus weefsel verwijderd. Ditmaal werden gebieden met typisch papilloma inversum gevonden en gebieden met overgangen naar plaveiselcelcarcinoom. Er werd een operatie volgens Moure verricht, waarbij veel tumorweefsel werd verwijderd uit de neusholte, de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis. De tumor pulde uit in de nasofarynx en had destructie van de laterale neuswand veroorzaakt. Bij histopathologisch onderzoek van dit weefsel werd plaatselijk atypisch epitheel gevonden, maar geen plaveiselcelcarcinoom. Er werd om deze reden besloten patiente niet na te bestralen. Twee jaar na de operatie werd bij controle polipeus weefsel gevonden ter plaatse van de voormalige sinus ethmoidalis. Dit weefsel was bij histopathologisch onderzoek typisch papilloma inversum. Wegens de geringe omvang van de laesie werd afgewacht. Weer twee jaar later werd nogmaals een biopsie genomen uit het betreffende gebied. Het beeld was wederom typisch papilloma inversum. Viereneenhalf jaar na verwijdering van het papilloma inversum met overgang naar plaveiselcelcarcinoom is deze patient in goede conditie. De microscopische preparaten van deze drie patienten geven sterke aanwijzingen dat het papilloma inversum kan overgaan in een plaveiselcelcarcinoom. Wegens het ontbreken van gegevens over het ziektebeloop in twee van deze gevallen is niet uit te maken of het plaveiselcelcarcinoom ook heeft geleid tot de dood. Bij alle drie de patienten met maligne degeneratie bevond de tumor zich in de neusholte en de sinus ethmoidalis, in twee gevallen bovendien in de sinus maxillaris. Slechts bij één (57) patient deed het weefsel ook macroscopisch aan een maligne tumor denken wegens het ulcererende oppervlak van de laesie. Het is niet alleen opvallend dat elk van deze patienten een hoge leeftijd had, maar vooral dat geen van hen een langdurige voor geschiedenis had.

Tenslotte wordt nog een patient beschreven bij wie in 1977, op 53-jarige leeftijd, tumorweefsel uit de rechter neushelft werd verwijderd, waarop de diagnose papilloma inversum werd gesteld. Om deze reden werd een operatie verricht. Via een benadering door de mond werd uit de sinus ethmoidalis en de neusholte tumorweefsel verwijderd. De laterale neuswand was plaatselijk door de tumor gedestrueerd. De uitslag van het histopathologisch onderzoek luidde: papilloma inversum met botinvasie, derhalve maligniteit. Op grond van deze gegevens werd patient postoperatief bestraald. Twee jaar nadien werden geen verdachte afwijkingen gevonden. Bij herbeoordeling van de coupes kwamen wij tot de conclusie dat geen sprake is van een maligne tumor. Weefsel van papilloma inversum tussen botbalkjes gelegen wekt het vermoeden van invasieve groei (afb. 9). Dit beeld van "pseudo-invasie" (Osborn, 1970) werd ook gevonden in preparaten van andere patienten van onze serie.

SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DE PATIENTEN







E | sinus etmoidalis
 S | sinus sfenoidalis
 M | sinus maxillaris
 F | sinus frontalis

REGISTRATIENUMMERS

1.	AZVU	nr.	4 43 88	51.	AZVU	nr.	27 03 52
2.	AZVU	nr.	5 27 78	52.	AZVU	nr.	28 79 76
3.	AZVU	nr.	10 62 07	53.	AZVU	nr.	28 53 37
4.	AZVU	nr.	10 98 93	54.	AZVU	nr.	30 04 83
5.	AZVU	nr.	11 88 16	55.	AZVU	nr.	30 23 51
6.	AZVU	nr.	12 73 47	56.	AZVU	nr.	31 04 52
7.	AZVU	nr.	17 83 09	57.	AZVU	nr.	7 73 17
8.	AZVU	nr.	4 92 07	58.	AZVU	nr.	19 99 74
9.	AZVU	nr.	29 05 46	59.	AZVU	nr.	12 94 47
10.	AZVU	nr.	27 02 44	60.	AZVU	nr.	25 54 94
11.	AZVU	nr.	29 26 18	61.	AZVU	nr.	25 54 92
12.	AZVU	nr.	3 24 50	62.	AZVU	nr.	25 99 14
13.	AZVU	nr.	1 74 24	63.	AZVU	nr.	26 46 07
14.	AZVU	nr.	6 18 42	64.	AZVU	nr.	27 63 61
15.	AZVU	nr.	7 90 64	65.	AZVU	nr.	28 89 23
16.	AZVU	nr.	15 14	66.	AZVU	nr.	29 30 88
17.	AZVU	nr.	9 28 17	67.	AZVU	nr.	29 45 10
18.	AZVU	nr.	11 41 79	68.	AZVU	nr.	6 90 81
19.	AZVU	nr.	11 77 72	69.	AZVU	nr.	31 04 60
20.	AZVU	nr.	7 30 68				
21.	AZVU	nr.	17 27 25				
22.	AZVU	nr.	19 42 63				
23.	AZVU	nr.	20 70 44				
24.	AZVU	nr.	11 01 78				
25.	AZVU	nr.	11 96 42				
26.	AZVU	nr.	13 44 52				
27.	AZVU	nr.	16 08 17				
28.	AZVU	nr.	16 27 42				
29.	AZVU	nr.	13 11 59				
30.	AZVU	nr.	18 48 59				
31.	AZVU	nr.	19 49 61				
32.	AZVU	nr.	11 05 97				
33.	AZVU	nr.	20 96 05				
34.	AZVU	nr.	21 29 93				
35.	AZVU	nr.	13 08 51				
36.	AZVU	nr.	21 56 06				
37.	AZVU	nr.	19 42 57				
38.	AZVU	nr.	21 61 74				
39.	AZVU	nr.	18 56 75				
40.	AZVU	nr.	23 23 28				
41.	AZVU	nr.	23 06 35				
42.	AZVU	nr.	23 18 10				
43.	AZVU	nr.	23 60 48				
44.	AZVU	nr.	23 80 94				
45.	AZVU	nr.	15 91 15				
46.	AZVU	nr.	26 23 48				
47.	AZVU	nr.	26 13 97				
48.	AZVU	nr.	26 23 46				
49.	AZVU	nr.	26 93 28				
50.	AZVU	nr.	27 43 57				

III. BESCHOUWING EN CONCLUSIES

Voorkomen, leeftijd en geslacht

Het aantal gepubliceerde gevallen van een papilloma inversum van de neus en de neusbijholten is beperkt. In 1900 vond Hasslauer in de literatuur 32 gevallen, Kramer kwam in 1935 tot 81 en Lampertico in 1963 tot 262 gevallen. Volgens Haot waren in 1969 in totaal niet meer dan 400 patienten met een papilloma inversum beschreven. Het laatste decennium is dit aantal meer dan verdubbeld, vooral door de bijdragen van 168 respectievelijk 149 gevallen geleverd door Osborn (1970) en Hyams (1971).

Het voorkomen van het papilloma inversum in relatie tot andere goedaardige en kwaadaardige tumoren van de neus en de neusbijholten wordt in de literatuur niet hoog opgegeven. Ringertz (1938) vond 8 patienten met een papilloma inversum op een totaal van 391 andere primaire tumoren van de neus en de neusbijholten en Lampertico (1971) 19 op een totaal van 580. Volgens laatstgenoemde auteur varieert in algemene ziekenhuizen het aantal patienten met een papilloma inversum tussen 0,4 % en 4,7 % van alle patienten met tumoren van de neus en de neusbijholten. Wat betreft de verhouding tot de banale neuspoliep vond Verner (1959) 10 patienten met een papilloma inversum op 353 met banale neuspoliepen. Snyder (1972) meent dat de banale neuspoliep 25 maal vaker voorkomt dan het papilloma inversum.

Zoals uit tabel 7 blijkt, komt het papilloma inversum ongeveer viermaal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De afwijking manifesteert zich vooral bij patienten van middelbare leeftijd. De gemiddelde leeftijd wordt door Hyams (1971) duidelijk lager opgegeven dan door de andere auteurs. Hij verklaart dit zelf door er op te wijzen dat zijn materiaal, bestaande uit patienten van het Armed Forces Institute of Pathology, sterk geselecteerd is. Volgens de literatuurgegevens worden zelden patienten jonger dan 20 jaar met een papilloma inversum gezien. Jamart (1970) beschreef tot op heden het jongste patientje, een meisje van 6 jaar met een papilloma inversum van de neusholte. Sinha (1971) rapporteerde een jongetje van 8 jaar met een papilloma inversum van de neusholte, de sinus ethmoidalis en de sinus maxillaris, met bovendien uitbreiding naar de fossa pterygopalatina.

De bevindingen in de onderhavige studie wat betreft de verdeling naar leeftijd en geslacht zijn in overeenstemming met de literatuurgegevens. Opvallend is dat in het A.Z.V.U. in een tijdsbestek van 15 jaar 69 patienten werden gezien, terwijl het papilloma inversum volgens de literatuurgegevens zeldzaam is.

Tabel 7. Gegevens betreffende de verdeling naar leeftijd en geslacht

Auteur	Aantal patienten	Man-Vrouw	jongste		oudste		gem. leeftijd
			pat.	—	pat.	—	
Norris	1963	29	25	—	72	—	55
Oberman	1964	15	24	—	72	—	50
Brown	1964	30					
Skolnik	1966	33	25	—	72	—	55
Fechner	1968	14	35	—	71	—	57
Haot	1969	37					
Cummings	1970	29	12	—		—	
Osborn	1970	168					49
Hyams	1971	149	11	—	80	—	35
Tribble	1971	30	23	—	72	—	49
Snyder	1972	35					
Förste	1974	26	15	—	86	—	
Vrabec	1975	24	35	—	76	—	
Lasser	1976	17	38	—	80	—	60
Suh	1977	57					
Lorentz	1978	28	30	—	85	—	
Yamaguchi	1979	15	27	—	62	—	
Calcaterra	1980	34					47
Dit onderzoek	1980	69	23	—	84	—	52

Etiologie

In het bijzonder gedurende de eerste helft van deze eeuw werd door sommige auteurs aangenomen dat het papilloma inversum ontstaat secundair aan chronische ontstekingen (Wright 1914, Hall 1937, Ewing 1940 en Eggston 1947). Deze ontstekingsprocessen kunnen van allergische, bacteriële of virale oorsprong zijn.

Ringertz (1938) veronderstelde dat het papilloma inversum zich ontwikkelt door instulping van het epitheel dat het oppervlak van een banale neuspoliep bekleedt. Saxen (1951), Ormerod (1952) en Henriksson (1952) namen deze zienswijze over. Alford (1963) wees erop dat een aantal kenmerken van een papilloma inversum deze theorie weerspreekt. Het papilloma inversum komt veel vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, terwijl bij banale neuspoliepen geen duidelijke geslachtsvoorkeur bestaat. De gemiddelde leeftijd van patienten met een papilloma inversum ligt duidelijk hoger dan van die met banale neuspoliepen. Een zeer opvallend verschil is dat het papilloma inversum bijna altijd éénzijdig voorkomt, terwijl banale neuspoliepen zich in 85 % van de gevallen in beide neushelften bevinden. In tegenstelling tot patienten met een papilloma inversum hebben patienten met een banale neuspoliep dikwijls een allergische constitutie. Bij histopathologisch onderzoek onderscheidt de banale neuspoliep zich van het papilloma inversum door een verdikte basaalmembraan, een verhoogd aantal eosinofiele granulocyten en de eventuele aanwezigheid van klierweefsel in het stroma.

Hoewel het derhalve minder waarschijnlijk moet worden geacht dat het papilloma inversum zich ontwikkelt vanuit een banale neuspoliep, worden bij histopathologisch onderzoek van weefsel, verwijderd tijdens een operatie wegens papilloma inversum, in een aantal gevallen ook banale neuspoliepen gevonden. Bij onze patienten kwam dit zesmaal voor. Geschickter gaf hiervoor al in 1935 de volgende verklaring. Tumoren van de neus en de neusbijholten in het algemeen, veroorzaken een verstoring van de bloed- en lymfeafvoer van het betrokken gebied, tengevolge waarvan neuspoliepen kunnen ontstaan.

Lehman (1949) en Judge (1953) brachten de gedachten over een infectieuze etiologie ook tot uitdrukking in de terminologie. Zij beschreven het papilloma inversum onder de benaming "papillary sinusitis". Uitgaande van een bacteriële oorsprong behandelde laatstgenoemde auteur twee patienten met een papilloma inversum niet alleen door middel van chirurgische verwijdering van het tumorweefsel, maar ook met penicilline en aureomycine. Hoewel ook in onze serie bij 9 van de 69 patienten het papilloma inversum gepaard ging met chronische purulente ontstekingen van de neusbijholten, maakt alleen al het dikwijls ontbreken van bacteriële infecties het minder waarschijnlijk dat deze een rol zouden spelen bij het ontstaan van het papilloma inversum. Het lijkt veel aannemelijker dat de ontstekingsprocessen secundair zijn aan de aanwezigheid van tumorweefsel, zoals ook bij andere tumoren van de neus en de neusbijholten dan het papilloma inversum het geval is.

Jarvi (1944) rapporteerde ter ondersteuning van een virale etiologie intracytoplasmatische insluitsels te hebben waargenomen in papillomen van de neus en de neusbijholten. Hyams (1971) meent echter op grond van de foto's bij dit artikel dat

Jarvi zich heeft laten misleiden door de microcysten, die dikwijls in het epitheel van het papilloma inversum worden aangetroffen. Gaito (1965) slaagde er, overigens bij slechts één patient, niet in om op ultrastructureel niveau virus-partikeltjes aan te tonen, noch om virus te kweken. Kusiak (1970) en Jahnke (1971) verrichtten elk elektronenmicroscopisch onderzoek bij twee patienten met een papilloma inversum. Beiden vonden intranucleaire structuren die als overblijfselen van virus-partikeltjes zouden kunnen worden geduid, maar waren niet in staat overtuigend een virus aan te tonen.

Bij gebrek aan een andere verklaring voor het ontstaan van een papilloma inversum wordt de laatste twee decennia door de meerderheid der auteurs aangenomen dat de afwijkingen een "echt" epitheliaal neoplasma is. Herrold (1964) induceerde bij Syrische goudhamsters met diethylnitrosamine (DNA) papillomen in de neusholten. Hij meent dat histopathologisch gelijkenis bestaat tussen het papilloom bij de hamsters en het papilloma inversum bij de mens. Bottema (1971) en Scholte (1977) handhaven deze vergelijking in hun proefschriften over de carcinogenese van neustumoren bij de rat onder invloed van diethylnitrosamine. De foto's bij het artikel van Herrold en in genoemde dissertaties laten een beeld zien dat niet voldoet aan de criteria van het papilloma inversum, alleen al aangezien nergens nissen worden aangetroffen. Hoewel de bevindingen bij het dierexperimenteel onderzoek de opvatting ondersteunen dat papillomen van het neusslijmvlies neoplasma's zijn, lijkt het minder juist in navolging van Herrold deze gegevens zonder meer te extrapoleren naar het papilloma inversum bij de mens. Wel wekt een en ander de indruk dat epidemiologisch onderzoek naar een carcinogeen als etiologisch agens voor het papilloma inversum bij de mens zinvol is. Vrabec (1975) vond op grond van de beroepsanamnese van 24 patienten met een papilloma inversum overigens geen aanwijzingen in de richting van bepaalde carcinogenen. Juist bij andere tumoren van de neus en de neusbijholten zijn op dit gebied interessante waarnemingen gedaan. Acheson (1967) en Hadfield (1969) tonen aan dat het adenocarcinoom van de neus en de neusbijholten vooral voorkomt bij bewerkers van, in het bijzonder, hard hout, maar ook van leer. Delemarre en Themans (1971) bevestigden een en ander bij 16 nederlandse patienten met een adenocarcinoom van de neus en de neusbijholten. De laatste jaren staat onderzoek naar de epidemiologie van kwaadaardige tumoren van de neus en de neusbijholten sterk in de belangstelling (Engzell 1979, Roush 1979 en Torjussen 1979). Wat betreft het plaveiselcelcarcinoom wordt naast enkele andere stoffen vooral nikkel genoemd als carcinogeen.

Samenvattend moet worden geconcludeerd dat noch van allergische, bacteriële of virale infecties noch van carcinogene stoffen de etiologische rol bij het papilloma inversum vaststaat. Met de meerderheid der auteurs zijn wij van mening dat het papilloma inversum het beste kan worden beschouwd als een neoplasma. Een argument hiervoor is ook dat sterke aanwijzingen bestaan dat de afwijking kan overgaan in een plaveiselcelcarcinoom, hetgeen minder waarschijnlijk lijkt bij een infectieus proces.

Anamnese

Als meest voorkomende klacht vermelden alle auteurs totale of gedeeltelijke, éénzijdige neusobstructie. Uit de literatuur blijkt dat niet altijd, zoals in de onderhavige studie, alle patiënten hierover klagen. Zo beschreef Suh (1977) 57 patiënten, van wie slechts 65 % neusobstructieklachten had. Andere klachten die regelmatig in de literatuur worden genoemd zijn éénzijdige mucopurulente afscheiding, neusbloedingen en hoofdpijn, meestal als gevolg van een sinusitis. Vrabec (1975) wees bij de beschrijving van 24 patiënten op klachten die het gevolg waren van sterke uitbreiding van een papilloma inversum. Acht van de 24 patiënten klaagde over reukverlies. Dit lijkt een hoog aantal, aangezien in het algemeen vele patiënten een éénzijdig reukverlies niet opmerken. Andere klachten bij zijn patiënten waren exophthalmus en dubbelbeelden ten gevolge van uitbreiding in de orbita, stoornissen in de traanafvoer door compressie van de ductus nasolacrimalis, gesloten neusspraak en zogeheten "post-nasal drip" klachten. Een analyse van dergelijke klachten is sterk afhankelijk van de zorgvuldigheid waarmee de anamnese wordt afgenomen en in de ziektegeschiedenis wordt genoteerd.

Evenals bij de eigen patiënten het geval is, wordt ook in de literatuur gesignaleerd dat in sommige gevallen reeds jarenlang symptomen bestaan, voordat de diagnose papilloma inversum wordt gesteld. Bij de 29 patiënten van Norris (1973) varieerde de duur der klachten van één maand tot 12 jaar, met een gemiddelde van 6,6 jaar. Hieruit zou kunnen worden afgeleid dat het papilloma inversum in een aantal gevallen langzaam groeit. In elk geval onderscheidt het papilloma inversum zich wat betreft de aard van de anamnese niet van andere tumoren van de neus en de neusbijholten: ook deze geven geen karakteristieke klachten, die bovendien dikwijls lange tijd worden gebagatelliseerd, totdat blijkt dat zij het gevolg zijn van een proces dat reeds in een gevorderd stadium is.

Een groot aantal van de patiënten bij wie een papilloma inversum wordt vastgesteld heeft tevoren al één of meer keren "neuspoliepectomies" ondergaan. Bij de 69 eigen patiënten was dit 17 maal het geval. Zoals blijkt uit tabel 8 wordt in de literatuur door verschillende auteurs een wisselend percentage patiënten met "poliepectomies" in de anamnese opgegeven. In deze gevallen had, evenals bij patiënten uit het eigen onderzoek, veelal geen microscopisch onderzoek plaatsgevonden van het verwijderde weefsel. In de vier gevallen uit de eigen serie waarin wel histopathologisch onderzoek van de "neuspoliepen" had plaatsgevonden, bleek niet minder dan driemaal de diagnose papilloma inversum oorspronkelijk te zijn gemist, zoals aan het licht kwam bij herbeoordeling van de coupes. Het is zeer waarschijnlijk dat in een aantal gevallen weefsel dat gehouden wordt voor banale neuspoliepen in werkelijkheid papilloma inversum is. Om deze reden wordt dan ook nogmaals benadrukt dat uit de neus verwijderd weefsel altijd zorgvuldig histopathologisch moet worden onderzocht. Het verschijnsel dat in een aantal gevallen "neuspoliepen" zouden zijn verwijderd of chirurgische ingrepen aan de neusbijholten hebben plaatsgevonden voordat de diagnose papilloma inversum wordt gesteld, is niet specifiek voor deze afwijking. Zo beschreef Frazell (1963) 416 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom

Tabel 8. Gegevens betreffende patienten met "poliepextracties" in de anamnese

auteur	toaal aantal patienten	patienten met "poliepextractie"
Skolnik 1966	33	20
Haot 1969	28	7
Tribble 1971	30	13
Hyams 1971	149	3
Förste 1974	26	19

of een adenocarcinoom van de neus of de neusbijholten, van wie 122 in een eerder stadium "poliepextracties" hadden ondergaan en 118 operaties van de neusbijholten.

Een en ander geeft slechts mogelijke oorzaken van vertraging aan bij het stellen van de diagnose papilloma inversum en impliceert niet dat een etiologische relatie zou bestaan tussen deze afwijking en chronische ontstekingen van de neus en de neusbijholten.

Lokalisatie en uitbreiding

Zoals reeds vermeld, is in de onderhavige studie niet getracht de preoperatieve röntgenologische bevindingen bij patienten met een papilloma inversum te correleren met hetgeen tijdens de operatie werd aangetroffen. Som wees al in 1957 op de mogelijkheid door middel van tomografie aantasting of destructie door het papilloma inversum van botstructuren aan te tonen. Toch is het opvallend dat sindsdien het grote belang van zorgvuldige röntgendiagnostiek voor het vaststellen van de uitbreiding van de afwijking niet of nauwelijks werd gememoreerd. Tot op heden werd in de radiodiagnostische literatuur slechts driemaal aandacht besteed aan het papilloma inversum en wel door Lawrence (1968), Mainzer (1969) en Förste (1974). De introductie van de zogeheten CT-scan in 1973 heeft aan de diagnostiek van tumoren van de neus en de neusbijholten een extra dimensie toegevoegd (Hesselink 1978, Jing 1978 en Thawley 1979). Ervaringen hiermee met betrekking tot het papilloma inversum zijn tot op heden evenwel niet gerapporteerd.

Het papilloma inversum wordt in de meerderheid der gevallen aangetroffen op de laterale neuswand, in de sinus ethmoidalis en in de sinus maxillaris. Binnen de neusholte heeft de afwijking de neiging zich uit te breiden in posterieure richting, waardoor via de choane tumorweefsel kan uitpuilen in de nasofarynx. In veel mindere mate zijn de sinus sfenoidalis en de sinus frontalis in het proces betrokken. Toch beschreef Herxheimer al in 1912 een patient met een papilloma inversum dat zich had uitgebreid naar de sinus frontalis. Millar (1961) rapporteerde een uitzonderlijk geval: een patient met uitsluitend papilloma inversum in beide sinus frontales.

Het papilloma inversum kan zich bovendien uitbreiden naar de orbita (Gadre 1964, Mainzer 1969, Skolnik 1966, Tribble 1971 en Vrabec 1975). Rudert (1971) beschreef een patient met een laesie die zich niet alleen had uitgebreid naar de orbita, maar ook

via de voorwand van de maxilla en de huid van de wang naar buiten was doorgebroken. Intracraniele uitbreiding van het typische papilloma inversum werd eveneens beschreven (Mainzer 1969).

Nosanchuk (1974) publiceerde een geval van een papilloma inversum in de orofarynx; de foto's bij dit artikel zijn echter niet overtuigend voor de juistheid van deze diagnose. Lorentz (1978) vermeldde dat bij één van zijn 28 patiënten het papilloma inversum solitair in de nasofarynx voorkwam. Peddemors (1970) besprak tijdens een voordracht over papillomen in neus en nasofarynx op een vergadering van de nederlandse keel-neus-oorheelkundige vereniging een patient met een papilloom in de nasofarynx. Deze afwijking recideerde enkele malen na chirurgische verwijdering en breidde zich bovendien uit naar de linker neusholte, de linker sinus maxillaris, het palatum en de processus alveolaris. Na enkele maanden trad maligne degeneratie met metastasering naar halsklieren op. Hij beschreef het histopathologisch beeld slechts als een papillair gebouwde laesie, zodat het twijfelachtig is of dit geval inderdaad een papilloma inversum betrof.

Schoub (1973) en Fechner (1977) beschreven elk een patient met een papilloma inversum op een zeer ongewone lokalisatie: niet alleen in de neus en/of neusbijholten, en opvallend genoeg in beide gevallen in het traanzakje, werd een papilloma inversum gevonden, maar terzelfder tijd ook submandibulair in de hals. Fechner (1977) geeft bij gebrek aan kwaadaardige kenmerken van de laesies twee speculatieve verklaringen. Het betreft hier naar zijn mening hetzij een metastase van een weliswaar goedaardige afwijking naar de halsklier, hetzij een papilloma inversum dat in dezelfde periode onafhankelijk is ontstaan in een laterale halscyste. Hoewel Hyams uitbreiding van het papilloma inversum naar de ductus nasolacimalis beschreef, is het opvallend dat bij de patienten van Schoub en Fechner de afwijking ook werd gevonden in het traanzakje. De documentatie van in het bijzonder de patient van Schoub is echter te summier om aan deze gevallen grote waarde te hechten.

Binnen de neusholte kwam het papilloma inversum bij de 61 patienten uit dit onderzoek van wie de lokalisatie van de afwijking kon worden vastgesteld, uitsluitend voor op de laterale neuswand. Volgens bijna alle auteurs is dit de enige plaats binnen de neusholte die in het proces betrokken kan zijn. Enkele auteurs vonden de afwijking echter afzonderlijk gelokaliseerd op het neustussenschot (Norris 1963 en Tolsdorff 1972). Vrabec (1975) beschreef zelfs vier patienten met een papilloma inversum uitgaande van het septum, zonder deze gevallen overigens nader te documenteren.

Bij de eigen patienten met een papilloma inversum was de laterale neuswand in alle gevallen in het proces betrokken. Bovendien bevond de afwijking zich dikwijls in de neusbijholten. In de literatuur zijn echter patienten beschreven met een papilloma inversum dat zich uitsluitend in de sinus maxillaris en/of de sinus ethmoidalis bevond (Smith 1962, Alford 1963, Fechner 1968, Hyams 1971 en Suh 1977). In tegenstelling tot onze bevindingen en die van de grote meerderheid der auteurs vonden Smith en Suh het papilloma inversum bovendien vaker in de sinus maxillaris dan in de sinus ethmoidalis. Tijdens een operatie is in de meeste gevallen niet vast te stellen op welke plaats de afwijking is ontstaan, aangezien de patienten bijna altijd in een gevorderd stadium worden behandeld. Het feit dat bij de patienten uit de onderhavige

studie altijd tumorweefsel in de neus werd aangetroffen, houdt niet in dat de tumor altijd zijn oorsprong heeft op de laterale neuswand en zich vervolgens eventueel heeft uitgebreid naar één of meer neusbijholten. Het zou eveneens mogelijk kunnen zijn dat het proces begint in een neusbijholte en zich op het tijdstip dat de afwijking wordt gediagnostiseerd inmiddels via de ostia of door destructie van botstructuren heeft uitgebreid naar de neusholten. Bij geen van de patienten uit de onderhavige studie werden aanwijzingen gevonden voor een multicentrisch ontstaan van het papilloma inversum, zoals wel eens werd geopperd (Rudert 1971).

Geconcludeerd moet worden dat de gevallen van een papilloma inversum op lokalisaties als het septum en de farynx geen van alle goed zijn gedocumenteerd. Aangenomen kan worden dat het papilloma inversum zich steeds ontwikkelt in het gebied van de laterale neuswand en de neusbijholten en dan in het bijzonder de sinus ethmoidalis en de sinus maxillaris. Het is opvallend dat juist deze regio bekleed wordt door slijmvlies van ectodermale oorsprong, de zogeheten Schneiderse membraan. Het overige gedeelte van de bovenste en onderste luchtwegen is van entodermale afkomst.

Slechts in een kleine minderheid der gevallen wordt een dubbelzijdig papilloma inversum aangetroffen. In de onderhavige studie was dit driemaal het geval. Zowel in de serie van Hyams (1971) van 149 patienten als in de serie van Osborn (1970) van 168, hadden 6 patienten een dubbelzijdige afwijking. Uit het eigen onderzoek blijkt dat hierbij telkens de mogelijkheid moet worden overwogen dat een oorspronkelijk éénzijdige afwijking zich via de neusbijholten heeft uitgebreid naar de contralaterale neushelft. Volgens Miller (1970) kan deze uitbreiding naar de andere neushelft ook het gevolg zijn van destructie door de tumor van het neustussenschot. Het feit dat het papilloma inversum bijna altijd éénzijdig voorkomt is een argument voor de veronderstelling dat de laesie een "echt" neoplasma is: ontstekingsprocessen van allergische, bacteriële en virale oorsprong zijn veel vaker dubbelzijdig.

Enkele auteurs hebben voorgesteld de uitbreiding van het papilloma inversum vast te leggen in een classificatie. Skolnik (1966) en Tolsdorff (1972) kozen hiervoor een indeling in vier klassen, die wordt aangeduid met T₁-T₄. Dit is een minder gelukkige keuze, aangezien de indruk wordt gewekt dat een relatie bestaat met de TNM-classificatie voor maligne tumoren, nog afgezien van het feit dat in dit systeem geen internationaal geaccepteerde classificatie bestaat voor de tumoren van de neus en de neusbijholten. Schneider (1976) hanteerde eveneens een indeling in vier klassen, aangegeven als I-IV, die uitsluitend is gebaseerd op röntgenologische bevindingen. Tot op heden lijkt aan het invoeren van een classificatie van een klinische uitbreiding van het papilloma inversum weinig behoefte te bestaan.

Maligne degeneratie

Reeds in de vorige eeuw was bekend dat zich in papillomen van de neus en de neusbijholten een carcinoom kan ontwikkelen. In 1893 maakte Kiesselbach als eerste melding van een patient bij wie maligne degeneratie was opgetreden van een neuspapilloom. In dit geval was gedurende de voorafgaande 10 jaar enkele malen op dezelfde

plaats een goedaardig neuspapilloom verwijderd. Hellman (1897) berichtte vervolgens over de fatale afloop bij deze patient ten gevolge van intracranieële uitbreiding van het proces. Saxen (1924) beschreef een patient met een recidiverend neuspapilloom, waarin zich na 7 jaar een carcinoom had ontwikkeld. Bij één van de vijf door Kramer (1935) beschreven patienten ging de afwijking na twee jaar over in een plaveiselcelcarcinoom. De kans op maligne degeneratie van het neuspapilloom bracht Willis (1953) er zelfs toe de afwijking te beschrijven onder de benaming "papillary respiratory epithelial carcinoma", ongeacht het feit of histopathologisch al dan niet kwaadaardige kenmerken werden gevonden.

In tabel 9 staan de belangrijkste series uit de literatuur betreffende het papilloma inversum. Zoals blijkt worden in bijna elke serie één of meer patienten beschreven bij wie een relatie bestond tussen het papilloma inversum en het plaveiselcelcarcinoom. Het percentage van deze gevallen wordt door de verschillende auteurs echter sterk wisselend opgegeven. Zo zagen Cummings (1970) en Lorentz (1978) deze relatie nooit bij 29 respectievelijk 28 patienten, terwijl Brown (1964) in een serie van 30 patienten beschreef dat bij 17 van hen het papilloma inversum samenging met een plaveiselcelcarcinoom. Het hoogste percentage werd recent gerapporteerd door

Tabel 9. Gegevens betreffende de relatie papilloma inversum - plaveiselcelcarcinoom in het algemeen

auteur		aantal patienten	relatie met carcinoom
Norris	1963	29	2
Oberman	1964	15	3
Brown	1964	30	17
Skolnik	1966	33	5
Fechner	1968	14	1
Haot	1969	37	2
Cummings	1970	29	0
Osborn	1970	168	9
Hyams	1971	149	19
Tribble	1971	30	3
Snyder	1972	35	4
Förste	1974	26	1
Vrabec	1975	24	3
Lasser	1976	17	4
Suh	1977	57	4
Lorentz	1978	28	0
Yamaguchi	1979	15	8
Calcaterra	1980	34	3
Dit onderzoek	1980	69	3

Yamaguchi (1979): bij 8 patienten uit een serie van 15 bestond een relatie tussen papilloma inversum en plaveiselcelcarcinoom. Voor deze aanzienlijke verschillen bestaat geen verklaring. Wat het samengaan van een papilloma inversum en een plaveiselcelcarcinoom betreft, wijst Snyder (1972) erop dat beelden kunnen voorkomen van papilloma inversum met sterk atypisch epitheel, die doen denken aan een carcinoom. Hij meent dat een aantal van deze laesies in de literatuur ten onrechte wordt beschreven als carcinoom.

De patienten bij wie niet alleen een papilloma inversum wordt gevonden, maar ook een plaveiselcelcarcinoom zijn te verdelen in twee categorieën. De ene categorie omvat patienten met laesies die al bij het eerste histopathologisch onderzoek beelden laten zien van zowel typisch papilloma inversum als van plaveiselcelcarcinoom. De andere categorie bestaat uit patienten met laesies waarin pas carcinoom wordt aangetroffen, nadat in een eerder stadium één of meer keren uitsluitend typisch papilloma inversum is gevonden. Alleen in het laatste geval is het juist om een begrip als maligne degeneratie te hanteren of te spreken van een premaligne afwijking.

In de literatuur wordt bovenstaand onderscheid niet door alle auteurs gemaakt. Zoals blijkt uit tabel 10 worden in het algemeen vaker patienten beschreven bij wie in de eerste biopsie naast elkaar papilloma inversum en plaveiselcelcarcinoom voorkomen. Ook de "case reports" van Filippone (1974) en Anthony (1976) over patienten met zowel papilloma inversum als plaveiselcelcarcinoom vallen onder deze categorie. Worgan (1970) beschreef echter in een "case report" een patient bij wie drieënhalve jaar na verwijdering van een papilloom van de sinus maxillaris een plaveiselcelcarcinoom werd gevonden.

Tabel 10. Gegevens betreffende de nadere relatie papilloma inversum - plaveiselcelcarcinoom

auteur		oorspronkelijk typisch papilloma inversum	in eerste biopsie papilloma inversum en carcinoom	totaal
Brown	1964	8	9	17
Osborn	1970	2	7	9
Hyams	1971	0	19	19
Lasser	1976	2	2	4
Yamaguchi	1979	7	1	8

Fechner onderwierp in 1968 de tot dat tijdstip gepubliceerde 300 gevallen van een papilloma inversum aan een kritisch onderzoek. Hij vond slechts drie goed gedocumenteerde gevallen van maligne degeneratie in strikte zin: alleen door Verner (1959), Marcial-Rojas (1963) en Mabery (1965) werden patienten beschreven die voldeden aan de voorwaarde dat tussen het diagnostiseren van een typisch papilloma inversum en het vinden van een plaveiselcelcarcinoom tenminste een periode van enkele maanden

den moest zijn verstreken. Het interval bedroeg bij deze drie gevallen respectievelijk 4 jaar, 8 maanden en 7 jaar. Fechner (1968) beschreef zelf een patient bij wie 15 maanden na verwijdering van het papilloma inversum een plaveiselcelcarcinoom werd vastgesteld. Bij de twee patienten van Osborn (1970) die een typisch papilloma inversum hadden, voordat een laesie werd gevonden met papilloma inversum en plaveiselcelcarcinoom, bedroeg het interval 4 respectievelijk 5 jaar en bij de twee patienten van Lasser (1976) in beide gevallen 6 jaar. Yamaguchi (1979) vermeldde het interval bij elke patient niet afzonderlijk, terwijl Brown (1964) slechts aangaf hoe lang de patienten al klachten hadden, maar niet wanneer de diagnose papilloma inversum was gesteld.

In de literatuur werden door vijf auteurs in totaal zes patienten met oorspronkelijk een typisch papilloma inversum beschreven, bij wie een plaveiselcelcarcinoom werd gediagnostiseerd na bestraling van de afwijking (Hall 1937, Ringertz 1938, Lampertico 1963, Snyder 1972 en Vrabec 1975). Lampertico (1963) vermeldde van zijn twee patienten niet hoe lang de periode was tussen de bestraling en het diagnosticeren van het plaveiselcelcarcinoom. Bij de patienten van Hall (1937), Ringertz (1938), Snyder (1972) en Vrabec (1975) bedroeg dit interval respectievelijk 7, 4 en 6 jaar en 1 maand. Dit kleine aantal gevallen laat geen conclusie toe over het eventuele carcinogene effect van de bestraling. Bij de patient van Vrabec moet dit in elk geval, gelet op het bijzonder korte interval, zeer onwaarschijnlijk worden geacht.

Bij een aantal patienten met een papilloma inversum dat samenging met een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelden zich halskliermetastasen en/of metastasen op afstand (Kramer 1935, Ringertz 1938, Norris 1963, Brown 1964, Mabery 1965, Suh 1970, Hyams 1971 en Yamaguchi 1979). Slechts enkele auteurs vermeldden gedetailleerde gegevens over het ziektebeloop, nadat de diagnose plaveiselcelcarcinoom was gesteld. Hyams beschikte over deze gegevens bij 8 van de 19 patienten: drie patienten overleden ten gevolge van de tumor en wel twee ten gevolge van intracraniele uitbreiding en één ten gevolge van metastasen op afstand. Van een vierde patient was weliswaar bekend dat hij eveneens metastasen op afstand had, maar van hem ontbraken verdere gegevens. De overige vier patienten van Hyams bleven vrij van tumor tijdens de follow-up, die bij deze patienten maximaal 5 jaar bedroeg. De drie patienten van Vrabec (1975) bij wie een papilloma inversum samenging met een plaveiselcelcarcinoom, overleden allen ten gevolge van de tumor, respectievelijk vier, zes en acht maanden na de operatie. Van de acht patienten van Yamaguchi (1979) overleden drie ten gevolge van lokale tumor na respectievelijk zes maanden, één en twee jaar, terwijl één patient na 10 jaar overleed ten gevolge van metastasen, waarvan de lokalisatie niet werd vermeld in het betreffende artikel. Van de overige vier patienten van Yamaguchi overleed één na zeven jaar ten gevolge van een intercurrente ziekte, terwijl drie vrij van tumor waren na respectievelijk 6 maanden, 3 jaar en 11 jaar.

In de literatuur worden geen parameters vermeld met een prognostische betekenis ten aanzien van het aantreffen van plaveiselcelcarcinoom in een papilloma inversum. Hyams (1971) vond hiervoor geen aanwijzingen wat betreft symptomen als neusbloedingen en pijnklachten, de omvang van eventuele botdestructie, het aantal recidieven en het interval hiertussen. Vrabec (1975) meende dat eventuele atypie van het epitheel van het papilloma inversum geen maligne degeneratie betekent. Hij beschreef

vier patienten met ernstige atypie van het epitheel bij wie zich na een periode variërend van één jaar tot ruim acht jaar geen plaveiselcelcarcinoom had ontwikkeld.

Bij één van de drie patienten uit de onderhavige studie bij wie een relatie bestond tussen het papilloma inversum en het plaveiselcelcarcinoom werd bij het eerste histopathologisch onderzoek al carcinoom gevonden en bij twee van de drie niet. Bij deze laatste twee patienten bedroeg het interval tussen het eerste onderzoek en het vinden van plaveiselcelcarcinoom 15 respectievelijk 20 maanden. Wel bestond in één van deze twee gevallen oorspronkelijk al ernstige atypie van het epitheel van het papilloma inversum, zodat het niet uitgesloten mag worden geacht dat op andere plaatsen reeds toen een plaveiselcelcarcinoom bestond. Dit kon destijds niet worden nagegaan, omdat wegens de hoge leeftijd van patient aanvankelijk werd besloten geen operatie aan de neusbijholte te verrichten. Ook de andere twee patienten uit dit onderzoek hadden een hoge leeftijd. Anderzijds beschreven Osborn (1970) en Yamaguchi (1979) elk een patient van 35 jaar met een papilloma inversum, bij wie later tevens een plaveiselcelcarcinoom werd gevonden. In de literatuur komt niet naar voren dat het samengaan van papilloma inversum en plaveiselcelcarcinoom vooral voorkomt bij patienten uit een bepaalde leeftijdsklasse.

Het feit dat zich binnen dezelfde tumor niet altijd uitsluitend typisch papilloma inversum, maar ook plaatselijk gebieden met plaveiselcelcarcinoom kunnen bevinden, maakt het noodzakelijk dat weefsel van verschillende delen van de laesie histopathologisch moet worden onderzocht. Het is niet juist aan te nemen dat één coupe representatief is voor de gehele afwijking, zelfs als macroscopisch geen enkele verdenking bestaat op de aanwezigheid van plaveiselcelcarcinoom.

Het verschijnsel dat binnen dezelfde laesie naast elkaar gebieden kunnen voorkomen met papilloma inversum respectievelijk plaveiselcelcarcinoom, heeft meer betekenis dan een toevallige samenloop van omstandigheden. Het argument hiervoor is dat telkens geleidelijk overgangen worden gevonden tussen beide gebieden. Snyder (1972) is de enige auteur die vermeldde bij patienten met een uitgebreid plaveiselcelcarcinoom van de neus en de neusbijholten plaatselijk wel eens een klein gebied met goedaardig papillair weefsel gevonden te hebben. Hij deed deze waarneming viermaal bij 162 patienten met een plaveiselcelcarcinoom en veronderstelde dat het hier steeds een coïncidentie betrof. Uit zijn artikel kon niet worden opgemaakt of het papillaire weefsel inderdaad het beeld had van papilloma inversum.

Wanneer zowel papilloma inversum als plaveiselcelcarcinoom worden aangetroffen bij de eerste maal dat de laesie histopathologisch wordt onderzocht, is het de vraag of het carcinoom zich heeft ontwikkeld in een pre-existent typisch papilloma inversum of dat het papilloma inversum en het plaveiselcelcarcinoom gelijktijdig zijn ontstaan. Een antwoord hierop is niet te geven. Dit doet niets af aan de praktische consequenties van een en ander voor de patient: alleen al wegens het mogelijk samengaan met een plaveiselcelcarcinoom moet een papilloma inversum altijd geheel worden verwijderd.

Behandeling en recidief

De meningen over de meest adequate behandeling van het papilloma inversum lopen uiteen. In vroegere jaren werd soms bestraling toegepast (Seydell 1933, Kramer 1935, Hall 1937, Ringertz 1938 en Verner 1959). Truckey (1959) en Richmond (1963) wezen bestraling van het papilloma inversum af, omdat zij de afwijking als radioresistent beschouwden. Briant (1974) voegde hieraan toe dat bestraling mogelijk een nieuwe tumor kan induceren, hoewel dit in de literatuur, althans met betrekking tot het papilloma inversum, nooit overtuigend werd aangetoond. De laatste decennia werd nog sporadisch bestraling van het papilloma inversum beschreven, al dan niet in combinatie met chirurgische ingrepen, bij sterk uitgebreide of hardnekkige, recidiverende afwijkingen (Skolnik 1966, Lawrence 1968, Tribble 1971, Rudert 1971, Förste 1974 en Vrabec 1975). Telkens was het effect van de bestraling gering. Dit was ook het geval bij de patient uit de onderhavige studie, die niet alleen werd geopereerd, maar ook bestraald wegens uitgebreide, recidiverende, dubbelzijdige laesies. Tegenwoordig wordt bestraling alleen geïndiceerd geacht als het papilloma inversum samengaat met een plaveiselcelcarcinoom.

De therapie van keuze is chirurgische verwijdering van het tumorweefsel. De chirurgische procedures die in de literatuur worden aangetroffen, variëren van "poliepectomies", met andere woorden lokale verwijdering, tot een totale bovenkaaksresectie, zelfs bij een histopathologisch goedaardige laesie (Kormay 1977). Skolnik (1966) beschreef een patient bij wie tevens een exenteratie van de orbita moest worden verricht, hoewel ook in dit geval de tumor histopathologisch goedaardig was. Sommigen coaguleerden na verwijdering van de tumor het wondbed (Ringertz 1938, Smith 1962, Lampertico 1963, Brown 1964 en Snyder 1972).

In de literatuur wordt een wisselend percentage recidieven na chirurgische verwijdering van het papilloma inversum opgegeven. Voor de interpretatie van deze gegevens is het van belang te weten welke techniek bij de operatie werd toegepast. De gegevens over het recidief worden in de grootste series uit de literatuur (Osborn 1970 en Hyams 1971) niet gerelateerd aan de techniek van de operatie. Osborn (1970) vermeldde gegevens over langdurige follow-up van 146 patienten. In 41 gevallen trad een recidief op, in de meerderheid der gevallen langer dan 4 jaar na de operatie. Hyams (1971) vond een percentage van 66 % recidieven bij 50 patienten met een papilloma inversum die langdurig werden vervolgd.

Cummings (1970) verrichtte intra- en transnasale procedures bij 22 patienten. In 16 gevallen traden binnen 2 jaar één of meer recidieven op. Bij 7 patienten ruimde hij de neus en de neusbijholten uit via een paranasale benadering. Eén van deze patienten had een zo sterk uitgebreide laesie dat deze niet geheel kon worden verwijderd. Bij de overige 6 patienten zag Cummings binnen twee jaar éénmaal een recidief. Tribble (1971) zag in 17 van de 24 gevallen van intra- of transnasale ingrepen een recidief. Bij 6 patienten die in eerste instantie een extranasale operatie zonder nadere omschrijving hadden ondergaan, trad tweemaal een recidief op. Tribble vermeldde niet na hoeveel tijd de recidieven werden vastgesteld. Suh (1977) vervolgde 44 van de 57 patienten uit zijn serie gemiddeld 5,9 jaar. Bij 7 van de 12 patienten die in eerste in-

stantie een intranasale ingreep ondergingen, trad een recidief op, evenals bij 6 van de 17 patienten bij wie een transnasale ingreep aan de neusbijholten werd verricht. In beide groepen bevond zich één patient bij wie het recidief niet histologisch was bevestigd. Tenslotte ontwikkelde zich een recidief bij 4 van de 30 patienten die een operatie volgens Moure hadden ondergaan. Drieënvijftig procent van alle recidieven in de serie van Suh werd ontdekt binnen 2 jaar na de operatie. Het langste interval bedroeg echter 24 jaar. Calcaterra (1980) verrichtte bij 18 patienten in eerste instantie één of meer "poliepectomies". Slechts bij 4 patienten sorteerde deze ingreep uiteindelijk effect. Van de 14 patienten die een operatie volgens Caldwell-Luc ondergingen, bleven eveneens slechts 4 vrij van papilloma inversum. Bij 19 patienten werd een operatie volgens Moure verricht. Hierbij trad slechts éénmaal een recidief op. Calcaterra vermeldde niet na hoeveel tijd de recidieven zich ontwikkelden, noch hoe lang de follow-up van zijn patienten was.

Bovenstaande literatuurgegevens vormen sterke aanwijzingen dat de kans op een recidief afhankelijk is van de aard van de operatie. Ondanks aanzienlijke verschillen in de lengte van de follow-up tussen de groepen onderling, lijkt dit ook in de onderhavige studie op te gaan. Hierin manifesteerden de recidieven zich na een periode variërend van enkele maanden tot 8 jaar.

In het algemeen wordt verondersteld dat recidieven het gevolg zijn van incomplete verwijdering van het papilloma inversum. In strikte zin zou het dan juist zijn te spreken van een residu. Aangezien het recidief meestal wordt gevonden op een plaats waar zich ook oorspronkelijk tumorweefsel bevond, lijkt het waarschijnlijk dat het recidief ontstaat uit tijdens de operatie achtergebleven weefsel. In enkele gevallen is de relatie wat betreft de lokalisatie van de oorspronkelijke tumor en het recidief echter minder duidelijk. Het is mogelijk dat bij het ontstaan van een recidief niet alleen het achterblijven van tumorweefsel belangrijk is. Wellicht speelt een predispositie van het slijmvlies in het gehele gebied om zich te ontwikkelen tot een papilloma inversum mede een rol.

Zoals reeds vermeld trad bij 12 van de 42 patienten, die een operatie volgens Moure ondergingen, een recidief op. In 9 gevallen betreft het bij deze recidieven een kleine hoeveelheid polipeus weefsel, dat bij histopathologisch onderzoek werd gediagnosticeerd als papilloma inversum. Op een uitzondering na bevindt het weefsel zich steeds in het meest superieure gedeelte van de operatieholte ter plaatse van de voormalige sinus ethmoidalis. Het verwijderen van weefsel in dit gebied tegen de schedelbasis aan is moeilijk, omdat de ondergrond niet egaal is en de kans bestaat op het veroorzaken van een liquor cerebrospinalis fistel. Deze recidieven waren niet afhankelijk van de operator die de ingreep verrichtte. Ook bij chirurgen met grote ervaring op dit gebied traden recidieven op. Snyder (1972) en Suh (1977) meenden dat atypie van het epitheel van de oorspronkelijke laesie de kans op een recidief vergroten. Hiervoor vonden wij in de onderhavige studie geen aanwijzingen. Het is opvallend dat wij deze recidieven gedurende het laatste gedeelte van de periode onder observatie vonden: vier recidieven werden pas gevonden enkele maanden voor het afsluiten van dit onderzoek. In deze periode werden de patienten tijdens de controles met een ander oog bekeken. De holte werd met een microscoop (Tolsdorff 1972 en Suh 1977)

geïnspecteerd en bovendien werd in toenemende mate gebruik gemaakt van neusendoscopie. Op deze wijze kwamen kleine afwijkingen aan het licht, die enkele jaren geleden niet zouden zijn opgemerkt. Op de biopsieën werd tot onze verrassing steeds de diagnose papilloma inversum gesteld. Geen der betrokken patienten werd opnieuw geopereerd. Zij komen regelmatig ter controle. Zonodig wordt nogmaals een biopsie genomen. In de literatuur werden geen analoge gevallen beschreven. Ook werd nooit vermeld door de verschillende auteurs welk beleid werd gevolgd bij een recidief na een operatie volgens Moure.

In de onderhavige studie bestaat verschil in het gemiddelde interval tussen enerzijds een operatie volgens Caldwell-Luc respectievelijk een operatie volgens Moure en anderzijds het vaststellen van een recidief. Het is aannemelijk dat dit verschil berust op de overzichtelijker situatie na een operatie volgens Moure. Mogelijk bevonden zich in de neusbijholten van de patienten die een operatie volgens Caldwell-Luc ondergingen, reeds korte tijd na de operatie vergelijkbare recidieven van zeer beperkte omvang, die echter bij een routine-controle niet werden opgemerkt. Gelet op de periode van soms meer dan 5 jaar tussen de operatie en een al dan niet met plaveiselcelcarcinoom samengaand recidief, is het verstandig de patienten tenminste 10 jaar en bij voorkeur levenslang te controleren.

De conclusie is gewettigd dat de kans op het samengaan van een papilloma inversum en een plaveiselcelcarcinoom het noodzakelijk maakt dat de gehele tumor wordt verwijderd. Het uitruimen van de neus en de neusbijholten via een paranasale benadering lijkt daartoe de meest geschikte techniek te zijn, hoewel deze procedure in een aantal geselecteerde gevallen via de mond kan worden uitgevoerd. Aangezien de laterale neuswand (vrijwel) altijd in het proces betrokken is, is het noodzakelijk deze steeds volledig mee uit te nemen. Het goede overzicht tijdens deze operatie verkleint enerzijds de kans op een recidief, anderzijds wordt een eventueel recidief sneller ontdekt.

SAMENVATTING

Het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten is een zeldzame afwijking die onder een groot aantal synoniemen wordt beschreven in de literatuur. In hoofdstuk I wordt de pathologische anatomie besproken. Macroscopisch heeft het papilloma inversum geen specifieke kenmerken. Hierdoor is verwarring mogelijk zowel met andere tumoren als met banale neuspoliepen. Om deze reden dient uit de neus verwijderd polipeus weefsel altijd histopathologisch te worden onderzocht. Het microscopisch beeld van het typische papilloma inversum wordt gekarakteriseerd door hyperplasie van de basale cellen, nisvormige invaginaties van het epitheel in het onderliggende stroma en geringe neiging tot differentiatie in grote gebieden van dit epitheel. Plaatselijk kan het beeld afwijkend zijn: het zogeheten cylinderceltype, de verruceuze en de exofytische variant. Differentiaal diagnostisch komen in aanmerking de banale neuspoliep, hyperplastisch neusslijmvlies en afwijkingen met een uitsluitend exofytische groeiwijze. Het papilloma inversum kan samen voorkomen met of overgaan in het plaveiselcelcarcinoom. Het is echter niet de enige in principe goedaardige afwijking van de neus en de neusbijholten waarin zich een plaveiselcelcarcinoom kan ontwikkelen.

In hoofdstuk II worden de klinische aspecten beschreven van 69 patiënten die in de periode 1965 - 1979 werden behandeld in het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit. Het papilloma inversum komt meer dan vier maal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, bij voorkeur in het zesde decennium. De afwijking is vrijwel altijd éézijdig. De operatieve behandeling bij deze patiënten is onder te verdelen in intra- en transnasale procedures, de operatie volgens Caldwell-Luc en het uitruimen van de neus en de neusbijholten via een paranasale incisie of door de mond. De tumor blijkt bij de operaties altijd te worden aangetroffen op de laterale neuswand. De sinus ethmoidalis en de sinus maxillaris zijn elk in meer dan de helft van de gevallen in het proces betrokken. Na chirurgische verwijdering heeft zich bij één-derde van de patiënten een recidief ontwikkeld en wel van enkele maanden tot 8 jaar na de eerste behandeling, waarbij een relatie lijkt te bestaan met de gevolgde operatietechniek. Bij drie patiënten bestaat een relatie met het plaveiselcelcarcinoom; bij één patient werden papilloma inversum én plaveiselcelcarcinoom binnen dezelfde laesie gevonden, bij twee patiënten ontwikkelde zich een dergelijk carcinoom één respectievelijk twee jaar na het stellen van de diagnose papilloma inversum.

In hoofdstuk III worden de resultaten van deze klinisch-pathologische studie besproken op basis van de literatuurgegevens. Aangezien aanwijzingen voor een allergische, bacteriële of virale etiologie ontbreken, wordt aangenomen dat het papilloma inversum een echt neoplasma is. Chirurgische behandeling verdient de voorkeur. De laesie is bekend om de hoge kans op recidief. Percentages tot 60 worden opgegeven. Het percentage gevallen, waarin het papilloma inversum samengaat met een plaveiselcelcarcinoom wordt in de literatuur sterk wisselend opgegeven. Het varieert van nul tot meer dan vijftig procent. Wegens deze relatie is het verstandig de tumor altijd geheel te verwijderen. De meest geschikte techniek is die waarbij de neus en de neusbijholten worden uitgeruimd met inbegrip van de laterale neuswand. Echter ook bij een dergelijk radicale behandeling is een recidief niet uitgesloten.

SUMMARY

Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses is a rare disease, that has been reported in the literature under a variety of synonyms. In Chapter I the histopathology is described. Inverted papillomas have no specific macroscopic features. They can be mistaken for other tumours and for nasal polyps. All tissue that is removed from the nasal cavity therefore should be sent for histopathological examination. Microscopically a typical inverted papilloma is characterised by hyperplasia of the basal cells, invagination of the epithelium in the underlying stroma and little tendency for differentiation in large areas of this epithelium. In certain areas the picture may vary: the so called cylindrical cell type, the verrucous and the exophytic variant. For differential diagnosis nasal polyps, hyperplastic nasal mucosa and lesions with an exclusively exophytic growth pattern should be considered. Inverted papilloma can be associated with or develop into a squamous cell carcinoma. Inverted papilloma however is not the only benign lesion in the nasal cavity and paranasal sinuses that can develop into a squamous cell carcinoma.

In Chapter II a retrospective analysis has been carried out on 69 patients who have been treated from 1965 till 1979 in the Free University Hospital. The sex ratio was 4:1 in favour of males. The disease occurred predominantly in the sixth decade and was almost always unilateral. All 69 patients were treated with surgery. The procedures which were carried out can be divided into three categories: intranasal or transnasal surgery, Caldwell-Luc operation and total clearance of the nasal cavity and paranasal sinuses through a lateral rhinotomy (or via a transantral route). In all cases the lateral wall of the nasal cavity was involved by the tumour process. The maxillary sinus and the ethmoids were each involved in more than half of the cases. In one third of the patients recurrent tumour was found from a few months till 8 years after initial treatment. The recurrence rate appears to be related to the type of surgical procedure applied. In one patient inverted papilloma and squamous cell carcinoma were found in the same lesion, whereas in two other patients such a carcinoma developed one respectively two years after the initial diagnosis of inverted papilloma.

In Chapter III the results of this analysis are discussed in relation to a review of the literature. It is generally assumed that inverted papilloma is a true neoplasm. There are no indications for an allergic, bacterial or viral aetiology. Surgery is the treatment of choice. The disease is notorious for its high recurrence rate, percentages up to 60 having been reported. The percentage of cases in whom inverted papilloma is related to squamous cell carcinoma reported in literature varies considerably: from zero till 50 %. Because of this possible association it is generally advised to remove the tumour totally. This can be best done through total clearance of the nasal cavity and paranasal sinuses, always including removal of the lateral wall of the nasal cavity. Even such radical treatment, however, does not preclude recurrence.

LITERATUUR

- ACHESON, E.D., HADFIELD, E.H., MACBETH, R.G., 1967. Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. *Lancet* 1: 311-312.
- ANDERSON, W.A.D., 1971 en 1977. *Pathology*, 6e en 7e editie. The C.V. Mosby Company, St. Louis.
- ALFORD, T.C., WINSHIP, T., 1963. Epithelial papillomas of the nose and paranasal sinus. *Amer. Journal Surgery* 106: 764-767.
- ANTHONY, P.F., 1976. Squamous cell carcinoma associated with inverted papilloma. *Arch. Otolaryngol.* 102: 512-514.
- ASH, J.E., 1964. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
- BATSAKIS, J.G., 1979. Tumors of the head and neck, 2e editie. The Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- BELONJE, E.C., OEY, H.B., 1972. Het papilloma inversum van de neus. *N.T.v.G.* 116: 598-603.
- BILLROTH, T., 1855. *Über dem Bau des Schleimpolypen*. G. Meiner, Berlin.
- BOTTEMA, T., 1971. Experimentele gezwollen in het neusslijmvlies van de rat. Proefschrift, Amsterdam.
- BRIANT, T.D.R., PARADISGARTEN, A.R., 1974. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Can. J. Otolaryngol.* 3: 180-186.
- BROWN, B., 1964. The papillomatous tumours of the nose. *J. Laryng.* 78: 889-905.
- BUITER, C.T., in: BUIER, C.T., BROEK, P. van den, EDENS, E.T., FEENSTRA, L., HOEKSEMA, P.E., LUBSEN, H., WERKMAN, B.K., 1978. Endoscopie van slokdarm en luchtwegen. Rapport uitgebracht aan de 147e vergadering van de Nederlandse Vereniging voor K.N.O.-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Mondeel, Amsterdam.
- CALCATERRA, T.C., THOMPSON, J.W., PAGLIA, D.E., 1980. Inverting papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 90: 53-60.
- CODY, C.C., 1967. Inverting papillomata of the nose and sinuses. *Laryngoscope* 77: 584-598.
- CUMMINGS, C.W., GOODMAN, M.L., 1970. Inverted papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Arch. Otolaryngol.* 92: 445-449.
- DELEMARRE, J.F.M., THEMANS, H.H., 1971. Het adenocarcinoom van de neusholte. *N.T.v.G.* 115: 688-690.
- DEMEESTER, L.J., FARROW, G.M., UTZ, D.C., 1975. Inverted papillomas of the urinary bladder. *Cancer* 36: 505-513.
- DORR, R.A.J., HELSDINGEN, P.R.O. van, BAKKER, P.M., 1979. Het inverted papilloma van urinerwegen. *N.T.v.G.* 123: 5-9.
- EGGSTON, A.A., WOLFF, D., 1947. *Histopathology of the ear, nose and throat*. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 648-656 en 800-802.
- ENGZELL, U., 1979. Occupational etiology and nasal cancer. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 360: 126-128.
- EWING, J., 1940. *Neoplastic diseases. A treatise on tumors*. 4e editie. W.B. Saunders, Philadelphia.
- FECHNER, R.E., ALFORD, D.O., 1968. Inverted papilloma and squamous carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* 88: 507-512.
- FECHNER, R.E., SESSIONS, R.B., 1977. Inverted papilloma of the lacrimal sac, the paranasal sinuses and the cervical region. *Cancer* 40: 2303-2308.
- FILIPPONE, M.V., 1974. Inverted papilloma with squamous carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* 99: 232-234.
- FLEISCHER, K., 1958. Vergleichende histologische und katamnestische Untersuchungen bei papillaren Fibro epitheliomen der Nase. *Arch. Ohr-, Nas- u. Kehlkopfh.* 173: 225-231.
- FORSTE, H.-W., 1974. Das Papillom der Nasen- und Nasennebenhöhlen. *Fortschr. Röntgenstr.* 121: 1-12.

- FRAZELL, E.L., LEWIS, J.S., 1963. Cancer of the nasal cavity and accessory sinuses. *Cancer* 16: 1293-1301.
- GADRE, K.C., LODAYA, J.D., 1964. Papilloma of the nose. *J. Laryng.* 78: 82-88.
- GAITO, R.A., GAYLORD, W.H., HILDING, D.A., 1965. Ultrastructure of a human nasal papilloma. *Laryngoscope* 75: 144-152.
- GESCHICKTER, C.F., 1935. Tumors of the nasal and paranasal cavities. *Amer. Jour. Cancer* 24: 637-660.
- HADFIELD, E., 1969. Tumours of the nose and sinuses in relation to woodworkers. *J. Laryng.* 83: 417-422.
- HALL, A., 1937. Contribution à l'étude clinique du papillome dur des fosses nasales. *Acta Otolaryngol.* 25: 226-239.
- HAOT, J., BIENFAIT, J.C., 1969. Les papillomes inversés des cavités nasosinusiennes. *Path. Europ.* 4: 222-234.
- HASSLAUER, W., 1900. Die Tumoren des Nasenscheidewand mit Ausschluss der bösartigen Neubildungen. *Arch. f. Laryng.* 10: 66.
- HELLMAN, L., 1897. Papilloma durum der Nase und Nasenhöhlenschleimhaut. Übergang in Carcinoma. *Arch. f. Laryng.* 6: 171-192.
- HENRIKSSON, N.G., 1952. Papillomas of the nose: a clinical survey and contribution to our knowledge of these tumors. *Acta Otolaryngol.* 42: 18-29.
- HENROT, H., DESNOS, J., VIGNARD, J., 1970. Papillomes naso-sinusiens dits d'Ewing ou de Ringertz. *Ann. Otol. Laryng. (Paris)* 87: 49-64.
- HERROLD, K.M., 1964. Epithelial papillomas of the nasal cavity. *Arch. Pathology* 78: 189-195.
- HERXHEIMER, G., 1912. Über das sogenannte "harte Papillom" der Nase, mit Beschreibung eines Falles der Stirnhöhle. *Z. Laryng. Rhinol.* 4: 249.
- HESELINK, J.R., NEW, P.F.J., DAVIS, K.R., WEBER, A.L., ROBESSON, G.H., TAVERAS, J.M., 1978. Computed Tomography of the paranasal sinuses and face. Part I normal anatomy. Part II pathological anatomy. *Journal of Computer assisted tomography* 2: 559-567 en 2: 568-576.
- HOPMANN, C.M., 1883. Die papillären Geschwulste der Nasenschleimhaut. *Virch. Arch.* 93: 213-258.
- HYAMS, V.J., 1971. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Ann. Otol.* 80: 192-206.
- JAHNKE, V., 1971. The fine structure of intranasal papillomas. *Ann. Otol.* 80: 78-82.
- JAMART, P., LENTREBECQ, B., MELON, J., 1970. Papillome nasosinusiens chez une enfant de 6 ans. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.* 24: 762-769.
- JARVI, O., 1944. Kieferhöhlen papillom mit virusbedingten Zytoplasma-einschlüssen. *Acta Otolaryngol.* 32: 284-296.
- JING, B.-S., GOEPFERT, H., CLOSE, L.G., 1978. Computerized tomography of paranasal sinus neoplasms. *Laryngoscope* 88: 1485-1503.
- JUDGE, A.F., MARTINSBURG, W.V., 1952. Papillary sinusitis. *Ann. Otol.* 61: 625-635.
- KIESSELBACH, W., 1893. Ein Fall von Epithelioma papillare an der mittleren Nasenmuschel. *Arch. Path. Anat.* 132: 371-376.
- KORMAY, R.R., 1977. Inverted papilloma. *Arch. Otolaryngol.* 103: 306-309.
- KRAMER, R., SOM, M.L., 1935. True papilloma of the nasal cavity. *Arch. Otolaryngol.* 22: 22-43.
- KUSIAK, R.J., HUDSON, W.R., 1970. Nasal papillomatosis. *South. Med. Jour.* 63: 1277-1280.
- LAMPERTICO, P., RUSSELL, W.O., MacCOMB, W.S., 1963. Squamous papilloma of upper respiratory epithelium. *Arch. Pathology* 75: 293-302.
- LASSER, A., ROTHFELD, P.R., SHAPIRO, R.S., 1976. Epithelial papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 38: 2503-2510.
- LAWRENCE, D.J., NEWELL, R.C., 1968. Inverting papilloma of nose and paranasal sinuses. *Radiology* 91: 770-773.
- LEHMAN, R.H., 1949. Papillary sinusitis. *Ann. Otol.* 58: 507-511.
- LORENZ, G., 1978. Das invertierte Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen. *HNO-Praxis* 3: 237-241.

- MABERY, T.E., DEVINE, K.E., HARRISON, E.G., 1965. The problem of malignant transformation in a nasal papilloma. *Arch. Otolaryngol.* 82: 296-300.
- MAINZER, F., STARGARDTER, F.L., CONOLLY, E.S., FLETCHER EYSTER, E., 1969. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Radiology* 92: 964-968.
- MARCIAL-ROJAS, R.A., DE LEON, E., 1963. Epithelial papilloma of nose and accessory sinuses. *Arch. Otolaryngol.* 77: 634-639.
- MILLAR, H.S., 1961. Transitional cell papilloma of the frontal sinus. *J. Laryng.* 75: 753-759.
- MILLER, M., 1970. Papillome inverse des fosses nasales. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.* 24: 758-761.
- MONNOYE, J.P., POLET, M.A., NOORTGATE, N. van den, 1977. Les papillomes inversés nasosinusiens. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.* 31: 539-548.
- MULLER, R., BECHTELSHEIMER, H., TOLDORFF, P., 1973. Zur formalen Genese des sog. invertierten Papilloms. *Z. Laryng. Rhinol.* 52: 300-308.
- MYGIND, N., 1978. *Nasal Allergy*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 3-38.
- NORRIS, H.J., 1962. Papillary lesions of the nasal cavity and paranasal sinuses. Part I. Exophytic (squamous) papillomas. *Laryngoscope* 72: 1784-1797.
- NORRIS, H.J., 1963. Papillary lesions of the nasal cavity and paranasal sinuses. Part II. Inverting papillomas. *Laryngoscope* 73: 1-17.
- NOSANCHUK, J.S., 1974. Oropharyngeal inverted papilloma. *Arch. Otolaryngol.* 100: 71-72.
- OBERMAN, H.A., 1964. Papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Am. J. Clin. Path.* 42: 245-258.
- ORMEROD, F.C., 1952. Cylindrical cell carcinoma of the nose. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 100: 84-97.
- OSBORN, D.A., 1956. Transitional cell growths of the upper respiratory tract. *J. Laryng.* 70: 574-588.
- OSBORN, D.A., 1970. Nature and behavior of transitional tumors in the upper respiratory tract. *Cancer* 25: 50-60.
- PEDDEMORS, W., 1970. Papillomen in neus en nasopharynx. *N.T.v.G.* 114: 1196-1197.
- POPE, T.H., 1978. Surgical approach to tumors of the nasal cavity. *Laryngoscope* 88: 1743-1748.
- REUYS, H., 1932. Über Fibroepitheliome der Nase und ihre Beziehung zu der papillären Carcinomen. *Zeitschr. für Hals-, Nasen- und Ohrenh.* 30: 421.
- RICHMOND, R.W., GREENBERG, S.D., LEWIS, N.R., 1963. Nasal epithelial papillomas. *Ann. Otol.* 72: 253-261.
- RINGERTZ, N., 1938. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 27: 31-42.
- RUDERT, H., 1971. Klinischer und histologischer Beitrag zum Papilloma inversum der Nase und Nasennebenhöhlen. *Arch. klin. exp. Ohr, Nas. u. Kehlk.hk.* 200: 15-33.
- ROUSH, G.C., 1979. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses; current concepts. *Head and Neck Surgery* 2: 3-11.
- SAXEN, A., 1924. Über die path. Anat. der von der Nasenkavität und der Kieferhöhle ausgehenden Karzinome und Papillome. *Acta Otolaryngol.* 6: 542-544.
- SAXEN, A., 1951. The relationship of nasal polyps and papillomas to cancer. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 100: 98-99.
- SCHNEIDER, D., 1976. Ein Vorschlag zur Einteilung des invertierend wachsenden Papilloms (i.P.) der Nasennebenhöhlen. *Laryng. Rhinol.* 55: 894-896.
- SCHOLTE, S.H., 1977. Experimentele tumoren van de ratteneus. Proefschrift, Amsterdam.
- SCHOUB, L., TIMME, A.H., UYS, C.J., 1973. A well-differentiated inverted papilloma of the nasal space associated with lymph node metastases. *S. Afr. Med. J.* 47: 1663-1665.
- SESSIONS, R.B., LARSON, D.L., 1977. En Bloc Ethmoidectomy and Medial Maxillectomy. *Arch. Otolaryngol.* 103: 195-202.

- SEYDELL, E.M., 1933. Fibro-epithelial tumors of the nose (papillomata) and their relationship to carcinoma. *Ann. Otol.* 42: 1081-1103.
- SINHA, S.N., SRIVASTAVA, R.D., 1971. Transitional cell papilloma of nose and paranasal sinuses. *E.E.N.T. Month* 50: 220-222.
- SKOLNIK, E.M., LOEWY, A., FRIEDMAN, J.E., 1966. Inverted papilloma of the nasal cavity. *Arch. Otolaryngol.* 84: 61-67.
- SMITH, A.T., DECKER, J.F., 1962. Papillary lesions of the nose and sinuses. *Ann. Otol.* 71: 511-524.
- SMITH, A.T., DECKER, J.F., 1962. Papillary lesions of the nose and sinuses. *Laryngoscope* 72: 1415.
- SNYDER, R.N., 1972. Papillomatosis of nasal cavity and paranasal sinuses (inverted papilloma, squamous papilloma). *Cancer* 30: 668-690.
- SOM, M.L., WITCHELL, I.S., 1957. True papillomas of the nasal cavity. *N.Y. State Journ. Med.* 57: 1634-1636.
- SUH, K.W., FACER, G.W., DEVINE, K.D., WEILAND, L.H., ZUJIKO, R.D., 1977. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 87: 35-46.
- THAWLEY, S.E., GADO, M., FULLER, T.R., 1978. Computerized tomography in the evaluation of head and neck lesions. *Laryngoscope* 88: 451-549.
- TOBECK, A., 1929. Beitrag zur Kenntnis der sogenannten harten Papillome der Nase. *Beitr. Anat. Physiol. Path. Therap. des Ohres.* 27: 432-442.
- TOLSDORFF, P., MULLER, R., BECHTELSHEIMER, H., 1972. Das invertierte Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen – Klinik und Pathologie. *Z. Laryng. Rhinol.* 51: 573-590.
- TORJUSSEN, W., SOLBERG, L.A., HØGETVEIT, A.C., 1979. Histopathologic changes of nasal mucosa in nickel workers. *Cancer* 44: 963-974.
- TORJUSSEN, W., 1979. Rhinoscopical findings in nickel workers, with special emphasis on the influence of nickel exposure and smoking habits. *Acta Otolaryngol.* 88: 279-288.
- TOS, M., MOGENSEN, C., 1979. Mucus production in the nasal sinuses. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 360: 131-134.
- TRIBLE, W.M., LEKAGUL, S., 1971. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses: report of 30 cases. *Laryngoscope* 81: 663-668.
- TRUCKEY, R.B., 1959. Papillomas of the nose. *Arch. Otolaryngol.* 70: 504-508.
- VERNER, J.L., MAGUDA, T.A., YOUNG, J.M., 1959. Epithelial papillomas of the nasal cavity and sinuses. *Arch. Otolaryngol.* 70: 574-578.
- VRABEC, D.P., 1975. The inverted schneiderian papilloma: a clinical and pathological study. *Laryngoscope* 85: 186-220.
- WARD, N., 1854. *Lancet* 2: 480.
- WILLIS, R.A., 1953. Papillary respiratory epithelial carcinoma. *Pathology of tumors.* C.V. Mosby Company, St. Louis.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978. Histological typing of upper respiratory tract tumours. Geneva.
- WORGAN, D., HOOPER, R., 1970. Malignancy in nasal papillomata. *J. Laryng.* 84: 309-316.
- WRIGHT, J., 1914. *A History of Laryngology and Rhinology.* Lea & Febiger, Philadelphia, 252-254.
- YAMAGUCHI, K.T., SHAPSHAY, S.M., INCZE, J.S., VAUGHAN, C.W., STRONG, M.S., 1979. Inverted papilloma and squamous cell carcinoma. *Jour. Otolaryngol.* 8: 171-178.

STELLINGEN

I

Algehele anesthesie volgens de zogenaamde injectie-methode is een voorwaarde voor optimale microlarynxchirurgie.

II

De diagnose carcinoma in situ, gesteld op een larynxbiopsie van een niet-glottische lokalisatie, geeft aan dat een niet representatieve biopsie werd genomen uit de omgeving van een plaveiselcelcarcinoom.

III

Elke patient bij wie ooit een plaveiselcellige hyperplasie van de larynx werd vastgesteld, dient levenslang te worden gecontroleerd wegens de verhoogde kans op het later ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom; elke patient die ooit bestraling van het hoofd-halsgebied heeft ondergaan, dient levenslang te worden gecontroleerd wegens de kans op een nieuwe tumor die door de bestraling werd geïnduceerd.

IV

Het papilloma inversum van het glandulaire type bestaat niet.

V

Tussen de plaveiselcellige hyperplasie van de larynx en het papilloma inversum van de neus en de neusbijholten bestaat in zoverre een opmerkelijke overeenkomst, dat beide afwijkingen onderhevig zijn aan een verwarrende terminologie.

VI

De benaming mucoepidermoid carcinoom is te verkiezen boven de door de W.H.O. gehanteerde term mucoepidermoid tumor.

VII

De Bell's palsy is een uiting van een deels subklinisch verlopende polyneuropathie.

VIII

Voor de interpretatie van de fysiologische rol van nektorsienystagmus is electro-nystagmografie met D.C.-versterking noodzakelijk.

IX

Als plastic-materiaal voor sluiting van trommelvliesdefecten verdient autoloog weefsel de voorkeur.

X

Indien beide verstandskiezen in de onderkaak moeten worden verwijderd, is het niet bezwaarlijk dit in één zitting onder plaatselijke verdoving uit te voeren.

XI

Over de subsidies die betaaldvoetbalorganisaties ontvangen dient, gelet op het beleid bij de aan- en verkoop van spelers, kansspelbelasting te worden geheven.

4 juni 1980

H. Lubsen