

Dubbeltumoren bij patiënten met een
plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de
slijmvliezen in het hoofd-halsgebied

N. de Vries

VRIJE UNIVERSITEIT TE AMSTERDAM

**DUBBELTUMOREN BIJ PATIENTEN MET EEN PLAVEISELCEL CARCINOOM
UITGAANDE VAN DE SLIJMVLIEZEN IN HET HOOFD-HALS GEBIED**

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. P.J.D. Drenth,
hoogleraar in de faculteit der sociale wetenschappen,
in het openbaar te verdedigen
op vrijdag 20 juni 1986 te 13.30 uur
in het hoofdgebouw der universiteit,
De Boelelaan 1105

door

NICOLAAS DE VRIES

geboren te Rotterdam

drukwerkverzorging OPTIMAX
Wijk bij Duurstede

1986

Promotor : prof. dr. G.B. Snow
Copromotor : prof. dr. I. van der Waal
Referent : prof. dr. E.A. van Slooten

Voor mijn ouders.

Voor Ruby.

Allen die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift betuig ik mijn dankbaarheid.

Prof.Dr.G.B.Snow, Uw voortdurende stimulerende begeleiding is voor mij van onschatbare waarde gebleken.

Prof.Dr.I. van der Waal, Uw opbouwende kritiek en correcties van het manuscript zijn voor mij een grote steun geweest.

Mevrouw G. de Lange en Dr.L.P. de Waal van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, dank ik voor de leerzame en plezierige samenwerking, waarbij ik de hoop uitspreek dat ook in de toekomst deze samenwerking gecontinueerd kan worden.

Zr. A. Beerthuis, U dank ik voor Uw perfecte organisatie in het nauwgezet verzamelen van de patientengegevens.

Mw. O. von Freytag Drabbe dank ik voor het typen van het manuscript.

Financiële bijdragen voor het drukken van dit proefschrift werden geleverd door Entermed B.V., Lameris B.V., Gebr. Paes-Olympus, en Stöpler Instrumenten en Apparaten B.V., waarvoor mijn hartelijke dank.

INHOUDSOPGAVE

Inleiding		7
Hoofdstuk I - Literatuuroverzicht		
I-1	Inleiding	11
I-2	Dubbeltumoren in het algemeen	12
I-3	Dubbeltumoren bij hoofd-halstumoren	17
I-3.1	Inleiding	17
I-3.2	Criteria voor de diagnose dubbeltumor	18
I-3.3	Carcinogenese	21
I-3.3.1	Roken	22
I-3.3.2	Alcohol	24
I-3.3.3	Radiotherapie	24
I-3.3.4	Immunologie	25
I-4	Epidemiologie	27
Hoofdstuk II - Dubbeltumoren bij patienten met hoofd-halstumoren		
Eigen onderzoek		
II-1	Inleiding	29
II-2	Patienten en methoden	30
II-2.1	Retrospectief onderzoek	30
II-2.2	Prospectief onderzoek	32
II-3	Resultaten	33
II-3.1	Retrospectief onderzoek	33
II-3.2	Prospectief onderzoek	41
II-4	Beschouwing	42
II-4.1	Retrospectief onderzoek	42
II-4.2	Prospectief onderzoek	50
II-5	Conclusie	52

III-1	Inleiding	53
III-2	Patiënten en methoden	55
III-3	Resultaten	57
III-4	Beschouwing	60
Hoofdstuk IV - Beleid voor vroege opsporing van dubbel-		
tumoren bij patiënten met een hoofd-halstumor		
IV-1	Inleiding	63
IV-2	Schema van initiele diagnostiek en van nacontrole in het AZVU in het verleden	64
IV-3	Huidige schema van initiele diagnostiek en van nacontrole in het AZVU	65
IV-3.1	Initiele diagnostiek	67
IV-3.2	Nacontrole periode	68
IV-4	Toekomstige ontwikkelingen	71
Samenvatting		73
Summary		77
Literatuur		79
Curriculum vitae		91

Het is sinds enkele decennia bekend, dat patiënten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen van het hoofd-halsgebied een hoge kans hebben tegelijkertijd of later een tweede primaire tumor te ontwikkelen. Het betreft hier met name patiënten bij wie de eerste tumor in de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx is gelokaliseerd. Bij tumoren van neus, neusbijholten en nasofarynx is de frequentie van tweede primaire tumoren aanzienlijk lager. Het merendeel van de tweede primaire tumoren is gelegen in de tractus respiratorius en het proximale deel van de tractus digestivus (dat wil zeggen tot aan de maag). Over het algemeen wordt aangenomen dat het ontstaan van tweede primaire tumoren moet worden verklaard door gemeenschappelijke etiologische factoren van de eerste en de tweede primaire tumor (tabak en alcohol). Over de invloed van geslacht, genetische factoren, omgeving en eventuele immunologische factoren is minder bekend.

De frequentie waarin tweede primaire tumoren - ook dubbeltumoren genoemd - voorkomen, lijkt toe te nemen. In de jaren zestig en zeventig werden frequenties rond de 10% aangegeven, de laatste jaren worden in toenemende mate frequenties van 10 tot 20% met uitschieters tot 35% gemeld. Deze toename zou kunnen berusten op een langere overlevingsduur na behandeling van de eerste tumor, op een grotere bedachtzaamheid van de onderzoeker, of op een werkelijke toename door bij voorbeeld stijging van alcohol- en tabakgebruik.

De frequentie waarin dubbeltumoren zich voordoen, varieert van land tot land. Hoge frequenties worden met name uit de Verenigde Staten van Amerika gemeld. In een eerdere studie die in Nederland over dubbeltumoren bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd halsgebied is uitgevoerd (Hordijk en de Jong, 1983), wordt een frequentie vermeld die vergelijkbaar is met Amerikaanse studies. Uit de buitenlandse literatuur is bekend dat de frequentie en lokalisatie van de tweede primaire tumor min of meer gerelateerd is aan de lokalisatie van de eerste tumor, die ook wel index-tumor genoemd wordt. Zo is bij het larynxcarcinoom de tweede tumor frequent in de long gelokaliseerd, terwijl bij mondholtecarcinomen de tweede primaire tumor behalve in de tractus respiratorius vaak in de proximale tractus digestivus wordt gevonden

De hoge frequentie van dubbeltumoren heeft de laatste jaren geleid tot de vraag of in het kader van de initiele diagnostiek het zoeken naar eventuele dubbeltumoren moet worden geïntensiveerd. In diverse instituten in de Verenigde Staten, maar ook in Europa, is men in dit verband overgegaan tot het verrichten van zogenaamde panendoscopie, dat wil zeggen bronchoscopie, laryngoscopie en oesophagoscopie. De bedoeling van panendoscopie, ook wel totoscopie of triple endoscopie genoemd, is eventuele occulte kleine primaire tumoren te ontdekken, die met behulp van de anamnese, klinisch onderzoek en röntgenonderzoek niet ontdekt worden. Hoewel het een logische gedachtegang is dat vroegere ontdekking van tweede primaire tumoren door middel van panendoscopie ten voordele van de patient is, is het bewijs dat dit inderdaad het geval is, niet geleverd. Nadelen van panendoscopie zijn de mogelijke complicaties, zoals bloedingen, luchtwegobstructie, beschadiging van het gebit en slokdarm-perforaties, alsmede de extra kosten en tijd die aan de ingreep verbonden zijn. De standpunten ten aanzien van de wenselijkheid van panendoscopie lopen dan ook uiteen. Sommigen stellen voor niet alleen op het moment dat de patient voor het eerst wordt gezien, maar bij geselecteerde gevallen ook tijdens de nacontrole periode periodiek endoscopisch onderzoek te verrichten (Gluckman et al, 1980). Anderen daarentegen achten in dit verband in het geheel geen indicaties voor panendoscopie aanwezig (Neel, 1984).

In dit proefschrift wordt in Hoofdstuk I een literatuuroverzicht gegeven over de belangrijkste aspecten van dubbeltumoren in het algemeen en die bij patienten met een index-tumor in het hoofd-halsgebied in het bijzonder.

In hoofdstuk II worden de resultaten van een prospectieve studie naar de waarde van de panendoscopie in het kader van de initiele diagnostiek vermeld bij een groep van 100 patienten met een primair plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied. Tevens worden de resultaten besproken van een retrospectieve studie naar de frequentie en lokalisatie van multipole primaire tumoren, bij een groep van 1130 patienten met een primair plaveiselcelcarcinoom in mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx, en van een groep van 204 patienten met een premaligne slijmvlies afwijking van de larynx.

In Hoofdstuk III worden de resultaten besproken van een immunologisch onderzoek bij 46 patienten met multipole primaire tumoren bij wie histocompatibiliteitsantigenen bepaald werden, en bij 39 patienten bij wie immunoglobuline allotypen werden bepaald.

In Hoofdstuk IV wordt op basis van de gegevens van de in Hoofdstuk II, III beschreven studies een beleid voorgesteld voor de Nederlandse situatie wat betreft de indicaties tot panendoscopie in het kader van de initiele diagnostiek bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom van de bovenste lucht- en of voedselweg. Daarnaast wordt een beleid voorgesteld ten aanzien van de vroege opsporing van tweede primaire tumoren in de nacontrole periode.

LITERATUUROVERZICHT

I-1 INLEIDING

Theodore Billroth was in 1869 de eerste die melding maakte van het bestaan van dubbeltumoren: "So ist wohl auch die Annahme nicht aus zu schliessen, dass, bei einem Individuum sich zweimal im Leben Carcinom entwickeln kann, wenn das erste mal radicale Heilung durch die Operation erzieht worden war". Billroth was de eerste chirurg die laryngectomie verrichtte voor larynxcarcinoom. Hij ontwikkelde tevens de naar hem genoemde B1 en B2 maagresecties. Zijn beschrijving van dubbeltumoren zal hij dan ook niet als zijn meest fundamentele bijdrage aan de literatuur beschouwd hebben. Anderzijds zou hij waarschijnlijk verbaasd zijn te weten hoezeer het onderwerp op het ogenblik in de belangstelling staat. Billroth stelde daarbij in de typisch Duitse stijl van zijn tijd criteria voor de diagnose "dubbeltumor" op, die thans als te strikt worden beschouwd. Hij stelde voor, dat de tumoren een verschillende microscopische structuur moesten hebben en beide aanleiding moesten geven tot hun eigen metastasen. Na deze eerste melding van Billroth werden nu en dan andere ziektegevallen in de literatuur gerapporteerd. Vooralsnog werd het fenomeen dubbeltumor echter als curiositeit gezien. In 1932, toen langzamerhand meer patienten hun eerste tumor begonnen te overleven, verzamelden Warren en Gates 1259 gevallen van dubbeltumoren uit de literatuur. Zij stelden criteria voor de diagnose "multipele primaire tumoren" op, die in min of meer gemodificeerde vorm tot op de dag van vandaag worden gebruikt:

1. beide tumoren moeten maligne zijn bij histologisch onderzoek.
2. de tumoren moeten gescheiden zijn door normale, niet neoplastisch veranderde mucosa.
3. de mogelijkheid dat de tweede tumor een metastase is van de eerste moet worden uitgesloten.

Vanaf 1932 steeg de rapportage over multipele primaire tumoren exponentieel. Op dit ogenblik zijn er in de wereldliteratuur meer dan 30.000 gevallen beschreven, verspreid over honderden artikelen.

Het fenomeen multipele primaire tumor behoeft ons overigens niet te

verbazen. Immers, ongeveer een op vier personen ontwikkelt een maligne tumor, terwijl iemand die genezen is van zijn eerste tumor minstens even veel kans heeft als de normale populatie om een nieuwe maligniteit te ontwikkelen. Hierbij wordt aangenomen dat genezing van de eerste tumor niet kan leiden tot een verminderde kans op hernieuwde tumorvorming.

I-2 DUBBELTUMOREN IN HET ALGEMEEN

Voorkomen

Multipele primaire tumoren kunnen worden ingedeeld naar lokalisatie en naar hun onderlinge relatie in de tijd. Wat betreft de lokalisatie kan men de volgende mogelijkheden onderscheiden (Kapsinow, 1962).

- a. Multicentrische tumoren: de tumoren zijn in hetzelfde orgaan gelegen.
- b. Systemische tumoren: de tumoren zijn in anatomisch of functioneel verwante organen gelegen, bijvoorbeeld in dezelfde tractus. Een klassiek voorbeeld is een larynx- en bronchuscarcinoom.
- c. Gepaarde tumoren: de tumoren liggen in dubbel aangelegde organen (bijvoorbeeld bilaterale tonsil-, ovarium-, mamma- of testistumor).
- d. "At random" gelokaliseerd: de tumoren zijn in niet-verwante organen gelegen, bijvoorbeeld larynx- en coloncarcinoom.

Bij hoofd-halstumoren wordt enigszins afgeweken van voornoemde indeling. Om praktische redenen wordt onderscheid gemaakt tussen tumoren gelegen in de tractus respiratorius en proximale tractus digestivus enerzijds en overige tumoren anderzijds. Het merendeel van de tweede primaire tumoren komt namelijk in de luchtweg en bovenste voedselweg voor. Diagnostisch zal men zich dus vooral op deze voorkeurslokalisaties richten.

De tweede tumor wordt "synchroon" genoemd als deze tegelijkertijd met of binnen een periode van een half jaar na de ontdekking van de eerste tumor wordt gevonden. Sommige auteurs spreken van "simultane" tumoren indien tumoren op hetzelfde moment worden ontdekt. Indien meer dan een half jaar verlopen is, wordt van een "metachrone" tweede primaire tumor gesproken. Bij deze indeling gaat men er van uit dat een tweede primaire tumor die binnen een half jaar na de eerste tumor wordt ontdekt, al aanwezig was op het moment dat de eerste tumor werd gevonden. Het is natuurlijk arbitrair in dit verband een periode van een

half jaar aan te houden. Dit is echter gebruikelijk en wij zullen hier niet van afwijken.

Etiologie

In het algemeen wordt aangenomen dat de hiervoor onder a, b en c genoemde dubbeltumoren moeten worden verklaard door gemeenschappelijke etiologische factoren. Echter ook in niet verwante organen zijn statistisch significante associaties tussen dubbeltumoren beschreven. Deze associaties kunnen ook worden verklaard door gemeenschappelijke etiologische factoren, gastheerfactoren, immuundefecten of genetische afwijkingen, of inductie van een tweede tumor door behandeling van de index-tumor. Daarnaast zijn er ook tot dusver onverklaarde associaties. Hieronder zal aan de hand van enkele voorbeelden nader op de verschillende mogelijkheden worden ingegaan.

Het probleem van multipele primaire tumoren in hetzelfde orgaan (multicentriciteit) komt in alle tractus voor, zij het in wisselende mate. Overzichten worden gegeven door Mersheimer (1964), Schottenfeld et al (1974), Schottenfeld en Berg (1975), Moertel (1966, 1977) en Schoenberg (1977). Moertel (1977) gaf een overzicht over het materiaal van de Mayo Clinic. Multicentrische tumoren waren op macroscopisch niveau aanwezig bij de lip in 6.3%, mondholte in 8.7%, maag in 2.2%, carcinoïd van de dunne darm in 29%, dikke darm in 4.3%, blaas in 19%, vulva en vagina in 5.8%, hersenen en hersenstam in 4.9%, mamma in 4.0% en testis in 2.2%. Indien het probleem op microscopisch niveau wordt benaderd, worden de frequenties nog veel hoger. Tabel I-1 toont een

Tabel I-1. Frequentie multicentrische tumoren bij pathologisch-anatomische studies bij patienten met een invasief carcinoom in hetzelfde orgaan.

Vulva	20%	(Green et al, 1958)
Maag	22%	(Collins en Gall, 1952)
Blaas	56%	(Skinner et al, 1974)
Long	89%	(Auerbach et al, 1952)
Mondholte	93%	(Slaughter, 1946)

overzicht van pathologisch-anatomische studies van macroscopisch normaal weefsel in organen waarin elders carcinoom aanwezig was. De incidenties van multicentriciteit lopen uiteen van 20% (vulva) tot 93% (mondholte).

Het klinisch belang van multicentriciteit verschilt tussen de diverse orgaansystemen. Bij niet vitale organen, zoals de mamma, kan multicentriciteit een overweging zijn uitgebreidere chirurgie te verrichten dan voor de behandeling van de primaire tumor alleen noodzakelijk is. Bij vitale organen, zoals de longen, kan van een dergelijke overweging geen sprake zijn. Multicentriciteit geldt uiteraard ook voor gepaarde organen.

Tumoren gelocaliseerd in niet verwante organen ("At Random gelocaliseerd") zoals long- en blaastumoren, kunnen in een hoger percentage tezamen voorkomen dan door toeval alleen kan worden verklaard. Dit wordt in het geval van de associatie long- en blaastumoren verklaard door expositie aan hetzelfde chemische carcinogeen (tabak). (Lilienfeld et al, 1956; Doll en Hill, 1964). Schoenberg (1977) vond eveneens een toename van longtumoren na een index-tumor in de blaas, doch geen verhoogde kans op blaastumoren na een index-tumor in de long. Dit laatste berust mogelijk op de korte overlevingsduur na vaststelling van het bronchuscarcinoom.

Een voorbeeld van een associatie die waarschijnlijk berust op endocrine factoren werd gegeven door Schoenberg et al (1969) en Schottenfeld et al (1969). Het betreft hier de associatie tussen mamma-, uterus-, ovarium- en rectumtumoren. Heiburg en Heiburg (1940), Harnett (1948), Gilliam (1951), Wynder et al (1960), Lilienfeld (1963), Sommers et al (1949), Speert (1949), Docherty et al (1955) en Fraumeni (1969) beschreven dat de hormonale status bij mammatumoren en uterustumoren een rol speelt. Een bevredigende verklaring voor de verhoogde kans op rectumtumoren bij deze groep is er vooralsnog niet.

Er is een grote groep genetische aandoeningen, waarbij multipiele primaire tumoren voorkomen (Mulvihill, 1977). Bij multipiele endocrine adenomatose hebben de diverse neoplasmata dezelfde stamcellen in de neuro-ectodermale lijst. Multipiele endocrine adenomatosen en de phacomatosen, zoals de ziekte van von Hippel Lindau, de ziekte van von Recklinghausen en tubereuse sclerose (ziekte van Bourneville-Pringle) zijn alle gekenmerkt door een autosomaal dominant overervingspatroon (Johnson et al, 1967; Fraumeni, 1973; Rubinstein, 1972; Shimke et al,

1966).

Familiaire colonpoliepen kunnen geassocieerd zijn met hersentumoren in het zeldzame syndroom van Turcot (Turcot et al, 1959) en met osteomen van mandibula en maxilla, fibromen, lipomen en carcinomen van de papil van Vater in het syndroom van Gardner (Gardner en Richards, 1953). Een verklaring voor de constellatie van neoplasmata bij het syndroom van Gardner en bij de ziekte van Cowden - waarbij een verhoogde kans bestaat op mammacarcinoom, schildkliercarcinoom, meningioom en hamartoom - is er niet.

Kinderen die bestraald zijn geweest voor bilateraal retinoblastoom hebben niet alleen een verhoogde kans op tumoren in het bestralingsveld, maar ook op tumoren ver verwijderd van het bestralingsveld, zoals osteosarcomen van het been (Jensen en Miller, 1971). Bilaterale retinoblastomen zijn in tegenstelling tot unilaterale retinoblastomen vaak familiair. Dit leidt tot de hypothese dat een genetisch mechanisme een rol speelt bij de ontwikkeling van bilateraal retinoblastoom en osteosarcoom (Kitchin en Ellsworth, 1974; Knudson, 1973; Francois, 1977; Schifter et al, 1983).

Het is ironisch dat behandeling van een index-tumor kan leiden tot een verhoogde kans op een tweede tumor. Dit komt zowel voor na radiotherapeutische, chemotherapeutische als chirurgische behandeling. Van de chemotherapeutica is van de alkylerende agentia het carcinogene effect het meest bekend. Alkyran, cyclophosphamide en chloorambucil zijn geassocieerd met acute myeloïde leukaemie en zijn varianten (Casciato en Scott, 1977). Er bestaat een verhoogd risico op leukaemie na behandeling met alkylerende cytostatica voor ovariumcarcinoom (Reimer, 1977; Einhorn, 1978; Pedersen-Bjergaard, 1980), ziekte van Hodgkin (Rosner en Grunwald, 1975; Woodruff et al, 1977; Brody et al, 1977; Canellos et al, 1975; Canellos, 1975; Coleman et al, 1977), multipel myeloom (Gonzalez, 1977; Bergsagel et al, 1979) en polycythemie vera (Bloomfield en Brunning, 1976). De kans op blaascarcinomen is verhoogd na gebruik van chlooraphazine en cyclophosphamide (Wall en Clausen, 1975; Theide en Christensen, 1969; Fairchild et al, 1979 en Plotz et al, 1979).

Over het al dan niet carcinogene effect van radiotherapeutische behandeling is veel gepubliceerd. In zijn algemeenheid dient te worden gesteld dat radiotherapie een plaats heeft bij behandeling van vrijwel alle vormen van kanker en dat slechts gepubliceerd is over kleine

groepen van patienten die met radiotherapie geassocieerde acute leukaemie en sarcomen ontwikkelden (Rodrigues et al, 1973; Kim et al, 1978). Ook bij de ziekte van Hodgkin is radiotherapie geassocieerd met een toename van gevallen van acute leukaemie en non Hodgkin lymfoom. In de meeste van deze gevallen was echter ook chemotherapie toegepast (Rosner en Grunwald, 1975; Woodruff et al, 1977; Brody et al, 1977; Canellos et al, 1975; Canellos, 1975; Coleman et al, 1977). Bij patienten die bestraald zijn geweest voor een carcinoom van de cervix werd daarentegen geen toename van leukaemie gevonden in een serie van 28.490 vrouwen (Boice en Hutchison, 1980). Morton en Villasanta (1973) meldden dat er eveneens geen hogere kans bestond op tumoren elders, bij patienten met een cervixcarcinoom die radiotherapeutisch behandeld waren.

Er zijn aanwijzingen dat het carcinogene effect van radiotherapie afhankelijk is van de leeftijd. De kans dat een carcinogeen effect tot expressie komt, is groter indien de bestraling op jongere leeftijd heeft plaatsgevonden.

Meadows et al (1977) meldden dat bij 102 kinderen met multipele tumoren de tweede tumor bij 69 gevallen was geassocieerd met radiotherapie. Het betrof patienten met sarcomen van bot en weke delen, lymfomen, leukaemien, huidtumoren, schildkliercarcinomen en retinoblastomen. Bij deze patientengroep werden slechts weinig tumoren gevonden, die gewoonlijk bij volwassenen gezien worden. Na radicale mastectomie en okselkliertoilet voor mammacarcinoom komt lymfangiosarcoom van de homolaterale arm in verhoogde mate voor, vermoedelijk door lymfoedeem (Stewart en Treves, 1948).

Immuunsuppressie bij niertransplantatie leidt tot een verhoogde kans op non Hodgkin lymfoom en een licht verhoogd risico op huidtumoren, blaastumoren en leukaemie (Penn en Starzl, 1972). Daarnaast hebben patienten met immuundeficientiesyndromen een hoge frequentie van leukaemie en lymforetriculaire tumoren (Kersey et al, 1973). Souadjian (1968) meldde dat 21% van patienten met een thymoom, die gedurende 20 jaar vervolgd waren een tumor elders ontwikkelden.

Multipele primaire tumoren in organen die op het eerste gezicht functioneel of anatomisch niet verwant zijn, zouden aanwijzingen kunnen geven over de etiologie van deze tumoren. Berg et al (1968) vermeldde een relatie tussen mammatumoren en speekselkliertumoren. De eventuele

biologische verwantschap tussen deze tumoren is niet duidelijk. Schoenberg (1977) vond bij mannen met speekselkliertumoren wel een verhoogde kans op mammatumoren, doch bij vrouwen niet. Dunn et al (1972) vonden een niet statistisch significant risico op het krijgen van mammatumoren bij vrouwen met speekselkliertumoren. Mourtel en Elveback (1969) en Newell (1974) vonden evenmin een relatie tussen beide tumoren. Anderzijds vonden Prior and Waterhouse (1977) wel een verhoogde kans op mammacarcinoom bij vrouwen met een speekselkliertumor. Abbey et al (1984) vonden een "relative risk" van 4.8 op mammacarcinoom bij vrouwen met speekselkliertumoren. Spitz et al (1985) vonden bij patienten met tumoren van de grote speekselklieren evenwel geen verhoogde kans op mammacarcinoom.

Overigens dient men in het algemeen op te passen voor schijnbare associaties die in werkelijkheid door statistische artefacten veroorzaakt worden. Zo wordt bijvoorbeeld een verhoogde kans op prostaatacarcinoom gemeld bij diverse index-tumoren. Waarschijnlijk berust dit echter op het feit dat occulte prostaatacarcinomen vaak bij obductie gevonden worden en obductie vaker verricht wordt bij patienten die aan kanker overleden zijn, dan bij de normale populatie.

1-3 DUBBELTUMOREN BIJ HOOFD-HALSTUMOREN

1-3.1 Inleiding

De laatste decennia is het klinisch beloop van hoofd-halstumoren ingrijpend veranderd. In het verleden overleden de meeste patienten aan de locale tumor dan wel aan de regionale metastasering in de halsklieren. Metastasen op afstand werden zeldzaam geacht. Crile meldde in 1923 dat slechts 1% van de patienten met een hoofd-halstumor metastasen op afstand ontwikkelde. Ook tweede primaire tumoren werden in het verleden zeldzaam geacht. Als gevolg van verbeterde behandelingsmethoden overlijden de laatste jaren echter minder patienten aan de lokale of regionale tumor. De mortaliteit ten gevolge van metastasen op afstand en multipele primaire tumoren is daarentegen toegenomen (Jesse en Sugarbaker, 1976; Vikram, 1984; Goepfert, 1984). In recente klinische studies blijkt de frequentie van metastasen op

afstand 5 tot 25% te zijn (O'Brien et al, 1971; Merino et al, 1977; Amer et al, 1979; Papac, 1984), terwijl in obductiestudies frequenties van 12 tot 57% worden genoemd (O'Brien et al, 1971; Abramson et al, 1971; Probert et al, 1974; Burke, 1979; Dennington et al, 1980; Papac, 1984).

Ook de frequentie van multipele primaire tumoren is de afgelopen jaren gestegen. Vergelijken met de tijd van Billroth is de belangrijkste factor vrijwel zeker dat patiënten nu hun eerste tumor langer overleven. Een tweede verklaring is dat de onderzoeker nu alerter is op het fenomeen dubbeltumor en uitgebreidere diagnostiek bedrijft dan vroeger. Daarnaast is het denkbaar dat in sommige gevallen waar vroeger voetschots werd aangenomen dat er sprake was van een metastase of recidief tumor nu de diagnose tweede primaire tumor wordt gesteld. Een derde factor is mogelijk een werkelijke toename door toenemend gebruik van tabak en alcohol.

De sterfte aan metastasering op afstand en aan secundaire tumoren heeft er toe geleid dat de "overall" 5-jaars overleving van patiënten met een hoofd-halstumor ondanks de vooruitgang in de lokale en regionale behandelingsmogelijkheden de laatste jaren niet duidelijk verbeterd is. Wat betreft de behandeling van (micro) metastasering op afstand is de hoop gevestigd op chemotherapie. Aangaande tweede primaire tumoren lijkt de sleutel tot succesvolle behandeling met name in vroege ontdekking te liggen.

I-3.2 Criteria voor de diagnose dubbeltumor

Onder I-1 werd reeds vermeld dat door de meeste auteurs de criteria van Warren en Gates (1932) worden aangehouden. Voor de overzichtelijkheid worden zij hieronder nogmaals genoemd:

1. beide tumoren moeten maligne zijn bij histologisch onderzoek.
2. de tumoren moeten gescheiden zijn door normale, niet neoplastisch veranderde mucosa.
3. de mogelijkheid dat de tweede tumor een metastase is van de eerste moet worden uitgesloten.

Hoewel in de grote meerderheid van de gevallen deze criteria zonder problemen toegepast kunnen worden, zijn er toch verschillende interpretaties mogelijk. Het lijkt nuttig hierop nader in te gaan.

Bij de interpretatie van het eerste criterium van Warren en Gates doet zich de vraag voor hoe strikt het begrip "histologisch onderzoek" moet worden gehanteerd. In sommige gevallen zal men namelijk wel een cytologische, maar geen histologische bevestiging hebben van maligniteit, bij voorbeeld bij materiaal verkregen bij perthoracale punctie. "Naar de letter der wet" zou een dergelijke tumor dan niet mogen worden meegerekend. Indien het cytologisch onderzoek echter duidelijk op maligniteit wijst, lijkt het gerechtvaardigd een dergelijke tumor wel als tweede primaire tumor te beschouwen.

Betreffende het tweede criterium van Warren en Gates wordt in de literatuur wel gesteld, dat tumoren meer dan 2 cm van elkaar verwijderd moeten zijn en gescheiden door klinisch normale mucosa. Voornoemde afmeting is echter willekeurig vastgesteld.

De interpretatie van het derde criterium geeft de meeste problemen. Soms kan men alleen een waarschijnlijkheidsdiagnose stellen. Indien bij pathologisch-anatomisch onderzoek sprake is van histologisch verschillende tumoren (bijvoorbeeld een plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom), is er geen probleem bij het stellen van de diagnose. Bij tumoren met een verschillende histologische differentiegraad is de diagnose over het algemeen ook duidelijk, hoewel het wel bekend is dat de primaire tumor en de metastase niet altijd dezelfde differentiegraad hebben. Soms is echter sprake van twee tumoren met dezelfde differentiegraad. Wanneer in een dergelijk geval sprake is van een geleidelijke overgang van normaal slijmvlies via dysplastisch en atypisch slijmvlies en carcinoma in situ tot invasief carcinoom kan min of meer als bewezen worden beschouwd, dat het om een tweede primaire tumor gaat. Er kunnen zich echter situaties voordoen, dat op alleen histologische gronden een dergelijk bewijs niet kan worden geleverd. Röntgenologisch bestaan bij een afwijking op de thoraxfoto geen zekere criteria voor de differentiele diagnostiek tussen metastase of tweede primaire tumor. Over het algemeen gaat men er van uit dat het waarschijnlijk een tweede primaire tumor betreft wanneer sprake is van een sprieterige onregelmatige groei en dan vooral als er ook afwijkingen in de hilus aanwezig zijn. Bij bolvormige afwijkingen, met name als deze multipel voorkomen, is waarschijnlijk sprake van longmetastasen. Bij een solitaire afwijking zonder afwijking in de hilus kan de diagnose vaak niet betrouwbaar worden gesteld. Overigens maakten Cahan et al (1977)

het aannemelijk in een pathologisch anatomische studie dat bij 142 solitaire afwijkingen op de thoraxfoto bij patiënten met een index-tumor in het hoofd-halsgebied in 137 gevallen sprake was van een primair longcarcinoom. Slechts in 5 gevallen was sprake van een metastase. In dit onderzoek werd geen onderscheid gemaakt naar lokalisatie van de index-tumor in het hoofd-halsgebied of TNM stadium.

Vaak zal men namelijk hetgeen bekend is over het biologische gedrag van de index-tumor mede in de overwegingen betrekken. Zo is het bekend, dat een glottisch larynxcarcinoom gestageerd als T1N0 of T2N0 zelden haematogeen metastaseert. Anderzijds zal bij een groot hypofarynxcarcinoom met grote dubbelzijdige, laag gelokaliseerde halskliermetastasen, de kans op longmetastasen groot zijn. Snow et al (1985) toonden aan dat de kans op haematogene metastasering toeneemt indien meer dan 3 tumorpositieve klieren in de hals aanwezig zijn. Ook de verdeling in de tijd moet in de overwegingen betrokken worden. Naarmate meer jaren verstreken zijn na de ontdekking respectievelijk de behandeling van de eerste tumor, wordt de kans dat het om een tweede primaire tumor gaat, groter.

Door de genoemde overwegingen bij de interpretatie van de criteria te betrekken, kan over het algemeen met een hoge mate van waarschijnlijkheid de diagnose dubbeltumor, dan wel metastase worden gesteld. Dit is voor de individuele patiënt uiteraard van groot belang. Gaat het om een tweede primaire tumor, dan is niet zelden curatieve therapie mogelijk. Betreft het een metastase, dan is curatieve therapie slechts bij hoge uitzondering mogelijk.

De indruk bestaat dat in series waarin zeer lage frequenties multiële primaire tumoren gevonden zijn, de criteria mogelijk te strikt zijn geïnterpreteerd. Anderzijds is het mogelijk dat in series waarbij extreem hoge frequenties van multiële primaire tumoren gevonden zijn, misschien sprake is van een al te gemakkelijk stellen van de diagnose. Voor vergelijkende doeleinden is het aan te bevelen te vermelden welke tumoren men wel en niet heeft meegerekend. Rekent men bijvoorbeeld carcinoma in situ laesies mee? Worden asymptomatische tumoren, gevonden bij obductie, meegerekend? Indien men dit doet kan de frequentie van dubbeltumoren in een serie aanzienlijk stijgen indien bij veel patiënten obductie is verricht. Verder rekenen niet alle auteurs huidtumoren mee.

I-3.3 Carcinogenese

Een carcinogeen is een agens dat de ontwikkeling van kanker initieert. Een co-carcinogeen (ook wel "promoting factor" genoemd) is een agens dat de tijd die nodig is voor maligne verandering, verkort. Alleen van carcinogenen in tabak is met zekerheid bekend dat zij plaveiselcelcarcinomen van mondholte, oro- en hypofarynx en larynx kunnen veroorzaken. Tabak is carcinogeen, hoe men het ook gebruikt. Dat wil zeggen bij snuiven, pruimen of roken van sigaren, sigaretten of pijp induceert tabak kanker. Alcohol is een "promoting factor" (Wynder et al, 1956; Rothman, 1976, 1977). Het is tot nu toe niet aangetoond, dat alcohol op zich bij de mens kanker in het hoofd-halsgebied zou kunnen veroorzaken. Ook bij proefdieren is het niet mogelijk gebleken hoofd-halstumoren te induceren door alcohol alleen (Rothman, 1976, 1977; Schottenberg, 1979; Mashberg et al, 1981).

Het effect van carcinogenen is dosisafhankelijk en additief. Er treedt een serie stapsgewijze veranderingen op in celpopulaties, die als ze een bepaald stadium gepasseerd zijn, irreversibel zijn en uiteindelijk tot maligne neoplasie leiden. De sterkste veranderingen in de mucosa treden op in die gebieden die het meest met tabak en alcohol in contact blijken te staan. In de mondholte bijvoorbeeld zijn dit de mondbodem, de laterale tongrand en het trigonum retromolare. In dit gebied, dat slechts 20% van het slijmvlies-oppervlak van de mondholte omvat, ontstaat 75% van de mondholtetumoren (Moore en Catlin, 1967). Omdat bij het roken van sigaretten de gehele tractus respiratorius aan tabaksrook is geëxposeerd, kan men in het slijmvlies van de gehele tractus respiratorius maligniteit verwachten. Vooral in die gebieden waar het slijmvlies het meest in aanraking komt met tabaksrook, zoals op de stembanden, zullen maligniteiten frequent voorkomen. Het is overigens onverklaard waarom in sommige landen (Schotland) waar zwaar wordt gerookt, een hoge frequentie longtumoren voorkomt, en in andere landen (Frankrijk) een hoge frequentie larynxtumoren (Tuyns, 1982).

Slaughter et al (1953) ontwikkelden het concept van de "field cancerization"; ook wel de "condemned mucosa" theorie genaamd. Dit concept gaat er vanuit dat bij mondholtetumoren het gehele slijmvlies van de mondholte onder invloed staat van dezelfde carcinogenen. Een

plaveiselcelcarcinoom van de mondholte wordt niet gezien als een lokale aandoening, doch als uiting van het feit dat het gehele slijmvlies van de mondholte in meer of mindere mate dysplastisch veranderd is ("panmucosale aandoening"). Inderdaad blijkt uit pathologisch-anatomische studies van materiaal verkregen van patiënten met een mondholtecarcinoom dat bij mondholtecarcinomen in 93% van de gevallen op een andere plaats in de mondholte tenminste carcinoma in situ aantoonbaar is (Slaughter, 1946). In een recente electronenmicroscopische studie van het slijmvlies van de mondholte bij patiënten met een hoofd-halstumor blijkt de mate waarin pathologische veranderingen optreden, klein te zijn bij patiënten die niet roken. Deze veranderingen zijn sterker bij rokers, terwijl zij het duidelijkst zijn bij patiënten die bovendien een synchrone of metachrone tumor in de bovenste voedsel- en luchtweg hebben. (Incze et al, 1982).

Het concept van de "field cancerization" wordt tegenwoordig niet alleen toegepast bij tumoren gelegen in de mondholte, maar wordt ook gehanteerd voor de gehele tractus respiratorius en de proximale tractus digestivus. Zo is bijvoorbeeld bekend uit pathologisch-anatomische studies dat bij patiënten met een bronchuscarcinoom elders in de longen in 89% van de gevallen carcinoma in situ gevonden wordt (Auerbach et al, 1957).

Na deze algemene inleiding over carcinogenese zal hieronder nader worden ingegaan op de twee bekende carcinogene factoren bij hoofd-halstumoren, namelijk roken en alcohol. Er zal tevens aandacht worden besteed aan de carcinogene invloed van radiotherapie en over de eventuele invloed van immuundefecten op het ontstaan van tweede primaire tumoren.

I-3.3.1 Roken

Vijf procent van de maligne tumoren bij de mens, althans in de Westerse wereld, ontstaan in het hoofd-halsgebied. Geschat wordt dat 75% (Rothman en Keller, 1972) tot 90% (Wynder et al, 1977), van deze tumoren niet zou zijn ontstaan indien deze patiënten niet geëxposeerd waren geweest aan tabaksrook en alcohol. Aangenomen wordt dat roken en het drinken van alcohol ook de risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van multipiele primaire tumoren. Zo toonden Schottenfeld et al (1974) aan dat

patiënten die multipiele primaire tumoren ontwikkelden voor de ontdekking van de index-tumor meer rookten dan patiënten die geen tweede primaire tumor ontwikkelden. Patiënten die rookten en dronken, hadden de grootste kans een tweede primaire tumor te ontwikkelen. In dit verband moet vooral het werk van Moore (1965, 1971) worden vermeld. Moore vergeleek in een populatie van 203 patiënten die genezen waren van tumoren van mondholte, larynx en farynx een groep die stopte met roken met een groep die het roken voortzette. In de rokersgroep ontwikkelde 40% een tweede primaire tumor in aan tabaksrook geëxposeerd gebied. Bij de patiënten die niet gerookt hadden, ontstond bij slechts 6% een tweede primaire tumor in weefsel dat met tabaksrook in aanraking was geweest.

Wynder et al (1969) verrichtten een retrospectieve studie bij 104 patiënten met multipiele primaire tumoren van de tractus respiratorius en proximale tractus digestivus. Ook zij concludeerden dat het continueren van roken na het stellen van de diagnose hoofd-halstumor leidde tot een verhoogde frequentie van tweede primaire tumoren. Stoppen met roken en alcohol drinken gaf overigens geen garantie tegen het uitblijven van tweede primaire tumoren.

Castigliano (1962) onderzocht in een periode van 4 maanden 88 patiënten die in het verleden waren behandeld voor mondholte-, farynx- en larynxcarcinoom en die reeds meer dan 3 jaar zonder tekenen van lokaal of regionair recidief waren. De frequentie multipiele primaire tumoren bij rokers en ex-rokers bleek in deze serie gelijk te zijn. (19% versus 18%)

In de recente literatuur (Hellquist et al, 1982; Gillis et al, 1983) komt eveneens de indruk naar voren dat stoppen met roken mogelijk toch niet zo belangrijk is als eens werd gedacht.

Concluderend is het verschil dat Moore (1965, 1971) vond van 40% versus 6% het grootst. In geen van de andere studies is een dergelijk aanzienlijk verschil tussen rokers en ex-rokers gevonden. Opvallend is verder dat in een recente studie van Hodge et al (1985) in een groep niet-rokers met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, zich bij 18% (6 van de 33 patiënten) tweede primaire tumoren ontwikkelden. Hoewel het hier een kleine serie betreft, is dit een frequentie die volledig vergelijkbaar is met de gemiddelde frequentie die in grote series patiënten met een hoofd-halstumor - waarbij het in de grote meerderheid om rokers gaat - wordt gevonden.

I-3.3.2 Alcohol

Epidemiologische studies hebben aangetoond, dat excessief alcoholgebruik een risicofactor is voor de ontwikkeling van mondholte-, orofarynx-, hypofarynx-, oesophagus- en supraglottische larynxcarcinomen (Wynder et al, 1957; Vincent en Marchetta, 1957; Keller en Terris, 1965; Keller, 1974; Tuyns en Audigier, 1976; Wynder en Stellman, 1977; Williams en Horm, 1977). Alcohol lijkt in dit opzicht meer een lokaal dan een systemisch effect te hebben (Kissin, 1975; McCoy et al, 1980). Epidemiologische studies worden echter bemoeilijkt door het probleem van kwantificeren van het alcoholgebruik over langere tijd. Het is verder moeilijk te bepalen hoe groot de risicofactor van alcohol alleen is, dat wil zeggen los van tabaksgebruik. Vrijwel alle patiënten met excessief alcoholgebruik die een carcinoom in het hoofd-halsgebied ontwikkelen, zijn tevens zware rokers (Schottenfeld, 1979).

Het co-carcinogene effect van alcohol lijkt op te treden bij een gebruik van meer dan 45 ml ethanol per dag (Schottenfeld, 1979). Rothman et al (1972) en Rothman (1976, 1977) concludeerden dat alcohol en tabak synergistisch werken, dat wil zeggen expositie aan tabak en alcohol resulteert in een risicofactor die 2.5 maal hoger ligt dan bij een additief effect te verwachten zou zijn. De kans op multipole primaire tumoren is hoger bij patiënten die roken en drinken dan bij alleen rokers. (Schottenfeld et al, 1974). Mogelijk verklaart dit het feit dat patiënten met een supraglottisch larynxcarcinoom meer kans hebben een tweede primaire tumor te ontwikkelen dan patiënten met een glottisch larynxcarcinoom (Schottenfeld, 1974; Wagenfeld et al 1980, 1981).

I-3.3.3 Radiotherapie

Het is bekend dat 15 tot 40 jaar (gemiddeld 27 jaar) na bestraling van benigne afwijkingen in de hals - zoals dat in het verleden werd toegepast voor struma, thyreotoxicose en cervicale lymfadenitis tuberculosa - carcinoom van de larynx, hypofarynx, cervicale oesophagus en schildklier kan ontstaan (Goolden, 1951; Som en Peimer, 1955; Goolden, 1959). In deze series ontstonden bij totaal 45 patiënten 5 multipole tumoren in het bestraalde gebied. Het is onwaarschijnlijk dat

deze patiënten een even grote kans hebben elders een tweede primaire tumor te ontwikkelen als patiënten met een hoofd-halstumor die niet bestraald zijn, doch excessief tabak en alcohol gebruiken. Hierover zijn echter geen grote series bekend.

Lawson en Som (1975) verdeelden 535 patiënten met een glottisch larynxcarcinoom in een groep die behandeld werd met chirurgie (310 patiënten) en een die behandeld werd met radiotherapie (225 patiënten). In de groep van 310 geopereerde patiënten ontstonden 12 (3.9%) tweede laryngeale tumoren. In de groep van 225 patiënten, die bestraald werden, ontstonden 18 (8%) nieuwe laryngeale tumoren en 2 hypofarynxtumoren (totale frequentie 9%). Dit verschil in frequentie tussen de twee groepen is statistisch significant. (χ^2 test $p = 0.17$).

Wynder et al (1969) toonden aan dat mannelijke patiënten die voor een index-tumor in het hoofd-halsgebied bestraald zijn geweest na 10 jaar een significant verhoogde kans op een tweede primaire tumor in het bestralingsveld hadden. Kogelnick et al (1975) echter vonden een gelijke kans op een tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied voor bestraalde en geopereerde patiënten.

Het carcinogene effect van bestraling is waarschijnlijk afhankelijk van dosis en leeftijd. Seydel (1975) toonde aan dat hoge doses bestraling, zoals bij therapeutische radiotherapie voor maligne tumoren, waarschijnlijk tot een lagere frequentie tweede primaire tumoren leiden dan lage of "medium" doses radiotherapie. Samenvattend zijn er aanwijzingen in de literatuur dat radiotherapie een carcinogene effect heeft. Deze aanwijzingen zijn overtuigender voor patiënten die in de vroege jeugd bestraald zijn (zie I-2, Meadows et al, 1977) dan voor patiënten die bestraald zijn voor een maligne tumor van de slijmvliezen in het hoofd- halsgebied.

I-3.3.4 Immunologie

Dellon et al (1975) onderzochten een eventuele immunogenetische basis voor een verhoogde ontvankelijkheid voor tweede primaire tumoren. Zij evalueerden de cellulaire immuniteit en de histocompatibiliteitsantigenen bij 42 patiënten die 2 tot 4 multipole primaire tumoren hadden. Het betrof hier overigens niet alleen patiënten met een hoofd-halstumor. Er werden geen pre-existente cellulaire afwijkingen of

afwijkende HLA-antigeen frequenties vastgesteld.

Ockhuizen et al (1981) onderzochten bij patienten met een hoofd-halstumor immunoglobuline allotypen. De aanwezigheid van een zogenaamde Km(1) - dit is een marker die op de kappa keten gelegen is - factor bleek te resulteren in een "relative risk" van 5.4 voor de ontwikkeling van hoofd-halstumoren. Een vergelijkbaar onderzoek bij patienten met multipale primaire tumoren was tot het verschijnen van dit proefschrift niet verricht.

I-4 EPIDEMIOLOGIE

Het is duidelijk dat voor het hoofd-halsgebied roken en drinken de risicofactoren voor de ontwikkeling van tweede primaire tumoren zijn. Wat betreft de frequentie van voorkomen van multipale primaire tumoren zijn er opmerkelijke geografische verschillen. Hoge frequenties worden met name gevonden in de Verenigde Staten van Amerika. Uit Europa en Israel worden lagere frequenties gemeld.

In Europa blijken in het bijzonder in die landen waar het alcohol en tabaksgebruik aanmerkelijk is (Frankrijk, Zwitserland, Nederland) hoge frequenties op te treden (Andrieu-Guitrancourt, 1975; Pasche et al, 1981; Hordijk en de Jong, 1983). Het is mogelijk dat de verschillen in frequenties tussen de diverse landen voornamelijk moeten worden verklaard door verschillende rook- en drinkgewoonten, hoewel niet duidelijk is waarom excessief rookgedrag in het ene land tot een hoge frequentie larynxtumoren en in het andere land tot een hoge frequentie longtumoren (Tuyns, 1982) leidt. In dit verband is de frequentie van 5% multipale primaire tumoren bij patienten met een larynxcarcinoom in Israel opvallend, temeer omdat in Israel een verplichte kanker registratie bestaat. Niet alleen in Israel (Deviri et al, 1982), maar ook in de joodse populatie in de Verenigde Staten van Amerika komen aanzienlijk minder multipale primaire tumoren voor dan in de totale Europese of Amerikaanse populatie. Joden blijken significant minder te drinken dan de rest van de populatie, terwijl zij evenveel roken (Keller en Terris, 1965; Seidman, 1966; Greenwald et al, 1975; Wynder et al, 1976). Studies die aantonen dat bij vergelijkbaar rook- en drinkgedrag sommige rassen ontvankelijker zouden zijn voor de ontwikkeling van tweede primaire tumoren bij hoofd-halstumoren zijn niet voorhanden.

Het is verleidelijk te veronderstellen dat in die landen waaruit geen studies over multipale primaire tumoren bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied verschenen zijn, de frequentie van voorkomen blijkbaar zo laag is dat het publiceren in een dergelijk land niet de moeite waard wordt geacht. Hoewel dit laatste volledig speculatief is, zou men voor vergelijkende doeleinden graag de frequenties in verschillende landen weten. Tenslotte dient te worden vermeld dat ten aanzien van de eventuele invloed van het geslacht geen studies bekend zijn waaruit zou blijken dat mannen, dan wel vrouwen meer ontvankelijk zouden zijn voor de ontwikkeling van multipale primaire tumoren, indien rook- en drink gewoonten vergelijkbaar zijn.

HOOFDSTUK II.

DUBBELTUMOREN BIJ PATIENTEN MET HOOFD-HALSTUMOREN. Eigen onderzoek.

II-1 INLEIDING

Multipele primaire tumoren bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied komen voor in 10 tot 35% van de gevallen (Healy et al, 1976, Shapshay et al, 1980; Gluckman et al, 1980, 1983). De grote meerderheid van de dubbeltumoren is gelokaliseerd in de tractus respiratorius en de proximale tractus digestivus, dat wil zeggen tot aan de maag. Hoge frequenties worden vooral gemeld uit de Verenigde Staten van Amerika. De frequentie wisselt per land en is waarschijnlijk in het bijzonder afhankelijk van het rook- en drinkgedrag. De mogelijke invloed van geslacht, genetische, omgevings- en immunologische factoren is minder goed uitgezocht. De indruk bestaat dat dubbeltumoren bij patienten met een hoofd-halstumor in toenemende mate voorkomen. Dit zou kunnen berusten op een langere overlevingsduur na behandeling van de eerste tumor, op een grotere bedachtzaamheid van de onderzoekers, of op een werkelijke toename door bij voorbeeld stijging van alcohol- en tabaksgebruik.

De frequentie en lokalisatie van de tweede primaire tumor is min of meer gerelateerd aan de lokalisatie van de eerste tumor, die ook wel index-tumor wordt genoemd. Zo bevindt zich bij het larynxcarcinoom de tweede tumor vaak in de long, terwijl bij mondholtecarcinoom de tweede tumor, behalve in de tractus respiratorius, vaak in de proximale tractus digestivus wordt gevonden (Pasche et al, 1981). De hoge frequentie van dubbeltumoren bij deze patienten heeft de laatste jaren met name in de Verenigde Staten (Vrabec, 1979; Weaver et al, 1979; Gluckman et al, 1980; Maisel en Vermeersch, 1981; Atkinson et al, 1982; McQuirt, 1982; Black et al, 1983; Atkins et al, 1984; Leipzig et al, 1985), maar ook in Europa (Andrieu-Guitrancourt et al, 1975; Savary et al, 1979; Hordijk en de Jong, 1983) geleid tot de vraag of bij dergelijke patienten bij het vooronderzoek een zogenaamde panendoscopie op zijn plaats is, dat wil zeggen bronchoscopie, laryngoscopie en oesophagoscopie. De bedoeling van panendoscopie, ook wel totoscopie of triple endoscopie genoemd, is het

opsporen van eventuele occulte kleine primaire tumoren, die op grond van de anamnese, het gangbare klinische onderzoek en rontgenonderzoek niet eerder ontdekt zouden zijn.

Hoewel het een logische gedachtengang is, dat vroegere ontdekking van tweede primaire tumoren door middel van panendoscopie ten voordele van de patient is, is niet bewezen dat dit inderdaad het geval is. Nadelen van panendoscopie zijn de mogelijke complicaties, zoals bloedingen, luchtwegobstructie, beschadiging van het gebit, slokdarmperforatie en de extra kosten en tijd die aan de ingreep verbonden zijn. De standpunten ten aanzien van de wenselijkheid van panendoscopie lopen dan ook uiteen. Sommigen stellen voor niet alleen op het moment dat de patient voor het eerst wordt gezien, maar bij geselecteerde patienten ook tijdens de nacontroleperiode van tijd tot tijd endoscopisch onderzoek te verrichten (Gluckman et al, 1980). Anderen zien in dit verband geen indicatie voor panendoscopie (Neel, 1984).

In dit hoofdstuk worden de bevindingen beschreven betreffende een retrospectief onderzoek naar het voorkomen van multiple primaire tumoren bij 1130 patienten met een plaveiselcelcarcinoom van mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx, en bij 204 patienten met een premaligne slijmvliesafwijking van de larynx. Tevens komen de bevindingen aan de orde van een prospectief onderzoek dat 100 patienten met een plaveiselcelcarcinoom van bovengenoemde 4 lokalisaties betrof, bij wie in het kader van de initiele diagnostiek een panendoscopie werd verricht.

II-2 PATIENTEN EN METHODEN

II-2.1 Retrospectief onderzoek

Het eigen patientenbestand bestaat uit 1130 patienten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx die tussen 1963 en 1984 in het AZVU behandeld werden. Hieraan zij toegevoegd dat bij de orofarynx ook enkele ongedifferentieerde carcinomen in het patientenbestand werden opgenomen. Het betrof 748 larynxcarcinomen, 59 hypofarynxcarcinomen, 113 orofarynxcarcinomen en 210 mondholtecarcinomen. Er waren 933 (83%) mannen en 197 (17%) vrouwen. De gemiddelde nacontrole periode was 4.5 jaar (larynx 5.1, mondholte 4.3, orofarynx 2.5 en hypofarynx 2.3 jaar).

Tevens werden 204 patienten met plaveiselcellige hyperplasie van de larynx die verwezen werden naar het AZVU en naar het Antoni van Leeuwenhoekhuis tussen 1963 en 1981, in het patientenbestand opgenomen. Deze patienten werden onderverdeeld volgens de klassificering van Kleinsasser (1963). Tweeënveertig patienten werden geclassificeerd als Klasse I (eenvoudige hyperplasie), 92 patienten als klasse II (hyperplasie met atypie) en 70 patienten als klasse III (carcinoma in situ). Er waren 22 (11%) vrouwen en 182 (89%) mannen. Deze patienten werden overigens in het proefschrift van Olde Kalter (1986) reeds uitvoerig besproken, in het bijzonder betreffende de kans op ontwikkeling van een invasief larynxcarcinoom. De gemiddelde nacontrole periode was 8.4 jaar.

Het moge duidelijk zijn, dat indien bij patienten met een premaligne slijmvliesafwijking in het hoofd-halsgebied een primaire tumor elders ontstaat, er geen sprake is van een dubbeltumor, zodat men zich kan afvragen, of deze patienten in de analyse opgenomen dienen te worden. De reden dat deze patientengroep wel in de analyse is opgenomen, is gelegen in het feit dat de frequentie additionele tumoren bij patienten met een premaligne slijmvliesafwijking van de larynx duidelijk verhoogd bleek te zijn, en dat bovendien de localisatie van de additionele tumoren bleek overeen te komen met de localisatie van tweede primaire tumoren bij patienten met een invasief glottisch larynxcarcinoom. Patienten met premaligne afwijkingen van het slijmvlies van de mondholte werden niet in de analyse betrokken. Dit berust enerzijds op de indruk dat de frequentie van additionele tumoren bij deze patientengroep laag is, - ook in de literatuur wordt geen melding gemaakt van een verhoogde frequentie additionele tumoren bij patienten met premaligne slijmvliesafwijkingen van de mondholte - anderzijds is de nacontrole van deze patienten anders geregeld en worden zij op diverse plaatsen in het ziekenhuis gecontroleerd. Om organisatorische redenen was het daarom moeilijk deze patienten bij de verdere analyse te betrekken.

De gegevens van beide patientengroepen werden retrospectief geanalyseerd met betrekking tot het voorkomen van multiple primaire tumoren. Daarbij werden de criteria van Warren en Gates (1932) aangehouden:

- Beide tumoren moeten maligne zijn bij histologisch onderzoek.
- De tumoren moeten gescheiden zijn door normale, niet neoplastisch

veranderde mucosa.

- De mogelijkheid dat de tweede tumor een metastase is van de eerste, moet worden uitgesloten.

Naar analogie van Hordijk en de Jong (1983) worden in deze studie solitaire longtumoren als primair longcarcinoom beschouwd als de index-tumor gestageerd werd als een T1 of T2 zonder aanwijzingen voor lymfkliermetastasen (N0) of voor haematogene metastasen (M0) en zich tijdens de nacontroleperiode geen tekenen van tumorgroei lokaal of in de hals hebben voorgedaan.

Huidtumoren, carcinoma in situ laesies of asymptomatische tumoren gevonden bij obductie, werden niet meegerekend.

Voor de volledigheid dient vermeld te worden dat tumoren die zowel voorafgaand aan, tegelijkertijd met, als na de hoofd-halstumor ontdekt werden, in de analyse werden betrokken.

Zowel bij de patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor, als bij de patienten met multipale primaire tumoren bestond de meerderheid van de patienten uit rokers van sigaretten, terwijl ook in vele gevallen het alcohol gebruik hoog was. Helaas waren in vele gevallen de rook- en drinkgewoonten van de patienten onvoldoende nauwkeurig genoteerd in de ziektegeschiedenissen om deze gegevens op betrouwbare wijze bij de verdere analyse te kunnen gebruiken.

II-2.2 Prospectief onderzoek

In de periode februari 1983-november 1984 werd bij 100 patienten met een niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx in het kader van de initiele diagnostiek een panendoscopie verricht. Het betrof 25 mondholte-, 31 orofarynx-, 10 hypofarynx- en 34 larynxcarcinomen. Er werd bronchoscopie verricht met borstelen en spoelen van de beide hoofdbronchi, directe laryngoscopie en oesophagoscopie. Patienten bij wie op basis van een slechte algehele conditie, de grootte van de tumor, een hoge leeftijd of anderszins een relatieve contra-indicatie bestond voor panendoscopie, werden niet in het onderzoek opgenomen.

Bij 41 patienten met een niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx, die eveneens in de periode februari 1983-november 1984 een onderzoek onder narcose of

laryngoscopie ondergingen, werd geen panendoscopie verricht. De argumentatie hiertoe was: slechte algehele conditie, korte levensverwachting op basis van de index-tumor, ernstige cervicale kyfose, of luchtwegobstructie ten gevolge van de omvang van de tumor.

II-3 RESULTATEN

II-3.1 Retrospectief onderzoek

In de serie van 1130 patienten met een invasief carcinoom werden bij 153 (14%) patienten in totaal 171 (15%) tweede primaire tumoren gevonden, waarvan 117 (10%) in de tractus respiratorius en proximale tractus digestivus (Tabel II-1). Bij de 933 mannen ontstonden 153 (16%) tweede

Tabel II-1

Voorkomen en lokalisatie van een tweede primaire tumor bij 1130 patienten met een plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies in het hoofd-halsgebied

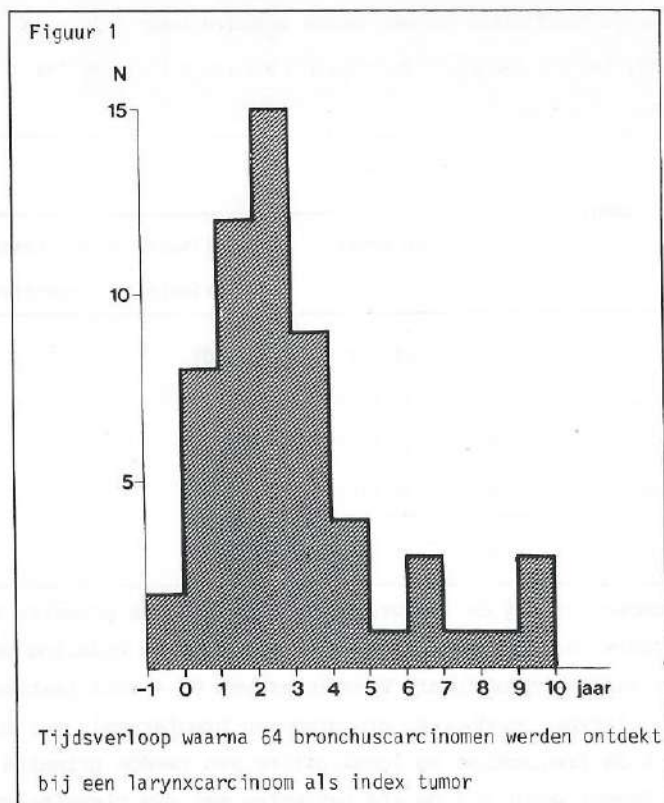
Lokalisatie	Aantal patienten (%)		
	primaire tumor	2e tumor	Gelokaliseerd in tr. respiratorius of proximale tr. digestivus
Larynx	748	104 (14)	73 (10)
Hypofarynx	59	12 (20)	11 (19)
Orofarynx	113	17 (15)	10 (9)
Mondholte	210	38 (18)	23 (11)
Totaal	1130	171 (15)	117 (10)

primaire tumoren en bij de 197 vrouwen 18 (9%) tweede primaire tumoren. Bij een verdere analyse zal worden uitgegaan van een indeling naar lokalisatie van de index-tumor. Voor ieder van de 4 lokalisaties van de index-tumor (larynx, mondholte, orofarynx en hypofarynx), worden afzonderlijk de frequenties en lokalisaties van tweede primaire tumoren besproken. Tevens wordt bij de 204 patienten met een plaveiselcellige

hyperplasie van de larynx frequentie en lokalisatie van de additionele tumoren besproken en gecorreleerd aan het stadium van de plaveiselcellige hyperplasie volgens Kleinsasser (1963).

Larynx

In de groep van 748 patiënten met een larynxcarcinoom werden bij 97 (13%) patiënten in totaal 104 (14%) tweede primaire tumoren vastgesteld. Van de 104 dubbeltumoren waren er 73 (10%) in de tractus respiratorius of het bovenste gedeelte van de tractus digestivus gelokaliseerd. Acht tumoren waren synchroon. Van de 73 tumoren in de luchtweg en proximale voedselweg waren er 64 in de long gelokaliseerd. De grote meerderheid van de longtumoren, namelijk 58 van de 64 ontstond metachroon. De meeste van deze tumoren deden zich, zoals in Fig.1 te zien is, in de eerste 4 jaar



na vaststelling van de index-tumor voor. Het beeld dat in Fig. 1 te zien is, kan echter enigermate vertekend zijn ten gevolge van het feit dat de gemiddelde nacontrole periode in deze serie betrekkelijk kort, namelijk 5 jaar en 1 maand was. Het is dan ook te verwachten, dat bij toename van de nacontrole periode meer tumoren na langere intervallen dan 4 jaar gevonden zullen worden.

De andere 9 tumoren in de luchtweg en bovenste voedselweg, waren als volgt gelokaliseerd: in de mondholte 3, in de orofarynx 2, en in de nasofarynx en de neus beide 1. Bij 2 patiënten was het tijdsverloop tussen het larynxcarcinoom en een halskliermetastase dermate lang dat hier zeer waarschijnlijk sprake was van een halskliermetastase van een tweede primaire tumor van onbekende oorsprong. Er werden geen slokdarmcarcinomen gevonden.

De 31 tumoren buiten de luchtweg en bovenste voedselweg waren als volgt gelokaliseerd: prostaat 8, colon 6, blaas 6, maag 3, ovarium, bijnier, schildklier, lymfkliermetastase van onbekende primaire tumor ieder 1. Er waren 2 gevallen van leukaemie, 1 geval van M. Hodgkin en mycosis fungoides.

Drie-enzeventig (13%) tweede primaire tumoren werden gevonden bij 560 glottische larynxcarcinomen, versus 31 (17%) in 188 supraglottische carcinomen (Tabel II-2). Er werden voorts 99 (15%) tweede primaire tumoren gevonden bij 680 mannen tegen 5 (7%) bij 68 vrouwelijke patiënten (Tabel II-3). Mannen met een glottisch larynxcarcinoom hadden een statistisch significant grotere kans een tweede primaire tumor te krijgen dan vrouwen met dezelfde index-tumor: 14%, respectievelijk 0%. (χ^2 test $p < 0,05$). Bij beide geslachten kwamen bij supraglottische tumoren meer tweede primaire tumoren voor dan bij glottische tumoren. Bij vrouwen was het verschil statistisch significant: 16%, respectievelijk 0% (χ^2 test $p < 0,05$).

Tabel II-2

Voorkomen en lokalisatie van een tweede primaire tumor bij 748 patiënten met een larynxcarcinoom, gerelateerd aan de lokalisatie van de tumor binnen de larynx

Lokalisatie larynxcarcinoom	Aantal patiënten (%)	2e tumor		
		Gelokaliseerd in		
			Tr. respiratorius of proximale tr. digestivus	Long
Glottisch	560	73 (13)	49 (9)	44 (8)
Supraglottisch	188	31 (17)	24 (13)	20 (10)
Totaal	748	104 (14)	73 (10)	64 (9)

Tabel II-3

Voorkomen van een tweede primaire tumor bij 748 patiënten met een larynxcarcinoom, gerelateerd aan de lokalisatie van de tumor binnen de larynx en gerelateerd aan het geslacht

Lokalisatie larynxcarcinoom	Aantal mannen (%)		Aantal vrouwen (%)	
	Totaal	Met 2e primaire tumor	Totaal	Met 2e primaire tumor
Glottisch	523	73 (14)	37	0 (0)
Supraglottisch	157	26 (17)	31	5 (16)
Totaal	680	99 (15)	68	5 (7)

Mondholte

In de groep van 210 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van het mondslijmvlies werden bij 31 (15%) patiënten in totaal 38 (18%) tweede primaire tumoren gevonden. Vier van deze tumoren (2%) waren synchroon, 34 (16%) waren metachroon. Van de 4 synchrone tumoren waren er 2 in de mondholte gelokaliseerd, de andere 2 waren buiten de luchtweg of bovenste voedselweg gelokaliseerd. Er werden 9 (12%) secundaire tumoren gevonden bij 78 vrouwen tegen 29 (22%) bij 132 mannen. De meerderheid van de tweede primaire tumoren, namelijk 23 (60%), werd gevonden in de luchtweg en bovenste voedselweg. De tumoren waren als volgt gelokaliseerd: Mondholte 8, long 7, orofarynx 3, oesophagus 3 en larynx 2. Vijftien tumoren (40%) werden gevonden op andere lokalisaties. Deze 15 tumoren waren als volgt gelokaliseerd: Mamma 4, dikke darm 4, ovarium 1, pancreas 1, blaas 1, maag 1, vulva 1, onbekende primaire tumor 1. Er was 1 osteoogeen sarcoom.

Bij patiënten met een index-tumor van mondbodem, processus alveolaris inferior of trigonum retromolare (Tabel II-4, groep 1) werd een hogere frequentie tweede primaire tumoren gevonden dan patiënten met een index-tumor op andere lokalisaties binnen de mondholte, zoals tong, wang, palatum durum of processus alveolaris superior. (Tabel II-4, groep 2). Indien een onderverdeling gemaakt wordt in 4 groepen naar geslacht en lokalisatie, worden grote verschillen in frequentie van tweede primaire tumoren tussen de 4 groepen gevonden (Tabel II-5). Bij deze onderverdeling werden overigens 14 patiënten met een lipcarcinoom buiten beschouwing gelaten. Mannen uit groep 1 hebben de hoogste kans, namelijk 30% op ontwikkeling van een tweede primaire tumor, mannen uit groep 2 en vrouwen uit groep 1 hebben een lagere kans, namelijk respectievelijk 14 en 11%, terwijl vrouwen uit groep 2 de laagste kans, namelijk 9% hebben. Bij mannen was het verschil tussen groep 1 en groep 2 (30% versus 14%) statistisch significant (χ^2 test $p < 0.05$).

Tabel II-4

Voorkomen van een tweede primaire tumor bij 210 patiënten met een mondholtecarcinoom, gerelateerd aan de lokalisatie van de index tumor

Lokalisatie index tumor		Totaal	Met 2e primaire tumor (%)
Groep 1	Mondbodem	42	11 (26)
	Processus alveolaris inferior	23	5 (22)
	Trigonum retromolare	10	4 (40)
Groep 2	Tong	87	13 (15)
	Wang	24	0 (0)
	Palatum en processus alveolaris superior	10	1 (10)
	Lip	14	4 (29)
		210	38 (18)

Tabel II-5

Voorkomen van een tweede primaire tumor bij 196 patiënten met een mondholtecarcinoom, gerelateerd aan de lokalisatie van de index tumor en gerelateerd aan het geslacht

Lokalisatie primaire tumor		Aantal mannen (%)		Aantal vrouwen (%)	
		Totaal	Met 2e primaire tumor	Totaal	Met 2e primaire tumor
Groep 1	Mondbodem	34	7	8	4
	Processus alveolaris inferior	10	5	13	0
	Trigonum retromolare	9	4	1	0
		53	16 (30)	22	4 (18)
Groep 2	Tong	45	8	42	5
	Wangslimvlies	14	0	10	0
	Palatum	6	1	4	0
		65	9 (14)	56	5 (9)

Hypofarynx

Bij 59 patienten met een hypofarynxcarcinoom werden bij 10 (17%) patienten in totaal 12 (20%) multipale primaire tumoren gevonden. Slechts een van deze tumoren werd buiten de tractus respiratorius en proximale tractus digestivus gevonden, namelijk in de mamma. De overige tumoren waren gelokaliseerd in: long 6, oesophagus 3, mondholte 1, en orofarynx 1. Slechts een van de tumoren was synchroon.

Orofarynx

Bij 113 orofarynxtumoren werden bij 15 (13%) patienten in totaal 17 (15%) secundaire tumoren gevonden, waarvan 6 niet in tractus respiratorius en proximale tractus digestivus. De tumoren waren als volgt gelokaliseerd: long 5, mondholte 3, orofarynx, nasofarynx en hypofarynx ieder 1. De tumoren buiten de luchtweg en bovenste voedselweg waren gelokaliseerd in: pancreas, nier, blaas, prostaat, mamma en colon ieder een. Drie van de 17 secundaire tumoren ontstonden synchroon.

Plaveiselcellige hyperplasie van de larynx

Bij de 42 patienten die op basis van de eerste biopsie geclassificeerd waren als klasse I, werd slechts bij een patient (2%) een additonele tumor, namelijk een maagcarcinoom gevonden. Op het moment dat het maagcarcinoom ontdekt werd, was de klasse I echter al overgegaan in een klasse II. (Tabel II-6).

Bij de 92 patienten die op basis van de eerste biopsie als een klasse II waren geclassificeerd, ontstonden 7 (8%) additonele tumoren, waarvan 5 longtumoren. De andere 2 tumoren waren gelegen in pancreas en prostaat. Een van de 7 patienten met een additonele tumor was bestraald in verband met progressie tot een invasief larynxcarcinoom.

Bij 70 patienten met een klasse III, werden 10 (14%) additonele tumoren gevonden, waarvan 4 in de long en 1 in de slokdarm. De overige 5 tumoren waren gelokaliseerd buiten de luchtweg en bovenste voedselweg: Schildklier, prostaat, maag en een onbekende primaire tumor. Daarnaast was er een maligne lymfoom.

Tabel II-6

Frequentie en lokalisatie van additonele tumoren bij patienten met premaligne slijmvliezafwijkingen van de larynx, geklassificeerd volgens Kleinsasser (1963)

	N	Tr. resp. + prox.tr.dig. (inclusief long) N (%)	Long N (%)	Elders N (%)	Totaal N (%)
Klasse I	42	--	--	1 (2.3)	1 (2.3)
Klasse II	92	5 (5.4)	5 (5.4)	2 (2.1)	7 (7.6)
Klasse III	70	5 (7.1)	4 (5.7)	5 (7.1)	10 (14.3)
Totaal	204	10 (4.9)	9 (4.4)	8 (3.9)	18 (8.8)

Alle tweede primaire tumoren ontstonden metachroon. Bij de 22 vrouwen werden geen additonele tumoren gevonden.

II-3.2 Prospectief onderzoek

Bij de 100 patienten bij wie panendoscopie verricht werd, werden bij 10 patienten 17 multipale primaire tumoren gevonden (4 dubbeltumoren, 5 triple tumoren, 1 quadruple tumor). Van de 17 multipale primaire tumoren waren er 6 synchroon en 11 metachroon. Van de 6 synchrone tumoren waren er 4 in de lucht- en bovenste voedselweg gelokaliseerd. Een van deze tumoren werd bij KNO onderzoek ontdekt, 2 tumoren werden op basis van de thoraxfoto vermoed. Slechts een tumor werd door panendoscopie alleen gevonden. Het betrof een patiente met een orofarynxcarcinoom bij wie een klein hypofarynxcarcinoom in de postcricoid streek werd gevonden. Bij een andere patient met een larynxcarcinoom werd tot drie maal toe bronchoscopie verricht in verband met verdachte afwijkingen in het lingula gebied ten tijde van de eerste bronchoscopie. Bij histologisch onderzoek van bij bronchoscopie genomen biopten kwam de patholoog anatoom

niet verder dan "zeer verdacht voor plaveiselcelcarcinoom". Er werden bij de 100 patienten geen complicaties van de panendoscopie waargenomen.

II-4 BESCHOUWING

II-4.1 Retrospectief onderzoek

De frequentie van multipele primaire tumoren bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen van larynx, orofarynx, hypofarynx en mondholte in ons materiaal is 15%. Dit is iets lager dan in een andere serie uit Nederland van Hordijk en de Jong (1983), die bij 1148 patienten - waarbij overigens ook neus-neusbijholten- en nasofarynx tumoren waren betrokken - 201 (17.5%) dubbeltumoren vonden. Dit hangt mogelijk samen met het feit dat de keel-, neus- en oorheelkunde afdeling van het AZVU pas vooral gedurende de laatste 8 jaar een centrum voor diagnostiek en behandeling van patienten met oncologische aandoeningen van het hoofd-halsgebied is geworden. Het merendeel van onze patienten (circa 60%) is in de laatste 6 jaar van de observatie periode behandeld. Wij verwachten dan ook dat met de toename van de nacontrole periode de frequentie van dubbeltumoren bij deze patientengroep zal stijgen. In het patientenbestand van Hordijk en de Jong ging het over een observatie periode van 22 jaar, namelijk van 1958 tot 1979. Hoewel de gemiddelde periode van observatie door deze auteurs niet expliciet vermeld werd, lijkt het waarschijnlijk dat de gemiddelde nacontrole periode dus langer was dan in ons materiaal.

Bij alle 4 lokalisaties van de index-tumor werd de meerderheid van de dubbeltumoren in de tractus respiratorius en proximale tractus digestivus gevonden (larynx 70%, hypofarynx 90%, orofarynx en mondholte beide 60%). Over het algemeen wordt aangenomen dat dit veroorzaakt wordt doordat de slijmvliezen in de tractus respiratorius en de proximale tractus digestivus onder invloed staan van dezelfde carcinogenen, namelijk tabak en alcohol (Wynder et al, 1969; Moore, 1971). De overige dubbeltumoren werden verspreid over diverse orgaansystemen aangetroffen.

De frequentie en de lokalisatie van de tweede primaire tumor blijkt samen te hangen met de lokalisatie van de index-tumor binnen het hoofd-halsgebied en bij mondholte- en larynxcarcinoom met het geslacht van de patient. Voor de 4 lokalisaties en de premaligne slijmvlies

afwijkingen van de larynx zal hierop afzonderlijk worden ingegaan.

Larynx

De frequentie van multipele primaire tumoren bij patienten met een larynxcarcinoom is 14% in onze serie. Dit is lager dan in de serie van Hordijk en de Jong, die een frequentie van 20.5% vonden. Onze bevindingen komen overigens goed overeen met die uit de literatuur (Tabel II-7), waarin frequenties van 3.8% tot 20.5% worden gemeld.

Mannen met een glottisch larynxcarcinoom hebben een statistisch significant grotere kans een tweede primaire tumor te ontwikkelen dan vrouwen. Deze relatie met het geslacht is bij ons weten niet eerder beschreven. Bij beide geslachten komen meer dubbeltumoren voor bij supraglottisch carcinoom dan bij glottisch carcinoom (Tabel II-3). Dit verschil is echter alleen bij vrouwen statistisch significant. Het supraglottisch larynxcarcinoom heeft over het algemeen een slechtere prognose dan het glottisch larynxcarcinoom. Patienten die hun supraglottisch larynxcarcinoom overleven, hebben daarom blijkbaar een grotere kans een tweede primaire tumor in de long te ontwikkelen dan patienten met een glottisch carcinoom. Wagenfeld et al (1980, 1981) toonden aan dat indien een patient zijn supraglottisch tumor overleeft, er een drie maal grotere kans bestaat op een tweede primaire tumor dan het geval is bij een patient die zijn glottische carcinoom overleeft. Overigens toonden Schottenfeld et al reeds in 1974 aan dat bij supraglottische tumoren meer multipele primaire tumoren voorkomen dan bij glottische larynxcarcinomen. Deze auteurs rekenden echter ook de sinus piriformis bij de zogenaamde extrinsieke larynx, waardoor een toename van de frequentie bij de supraglottische tumoren ontstaan zou kunnen zijn. Het is mogelijk dat de afwezigheid van tweede primaire tumoren bij vrouwen met een glottisch larynxcarcinoom verklaard kan worden door verschillen in rook- en drinkgewoonten. Hoewel het alcohol- en tabaksgebruik niet in alle gevallen voldoende nauwkeurig genoteerd werd om zekere uitspraken te kunnen doen, hebben wij de indruk dat vrouwen met een glottisch carcinoom minder alcohol en tabak gebruikten dan vrouwen met een supraglottisch carcinoom. Overigens vonden Miyahara et al (1985) in Japan geen verschil in frequentie van dubbeltumoren bij glottische en supraglottische tumoren.

Tabel II-7

Frequentie, lokalisatie en voorkomen in tijd van een tweede primaire tumor bij patiënten met een larynxcarcinoom, literatuurgegevens

Auteur	Totaal	2e tumor	Tr.resp.+ pr.tr.dig.	Long	Synchr.	Metachr.
	N	N (%)	N (%)	N (%)	%	%
Sherman et al, 1966	187	--	--	14(7.4)	--	--
Berg et al, 1970	1651	167(10.1)	80(4.8)	--	--	--
Lawson & Som ¹ , 1975	535	46(8.5)	31(5.7)	10(1.8)	--	--
Brown, 1978	1600	61(3.8)	34(2.1)	18(1.1)	0.5	3.3
Martin et al, 1979	496	45(9.0)	22(4.4)	10(2.0)	2.8 ²	6.2
Gluckman et al, 1980	189	34(17.9)	29(15.3)	13(6.8)	--	--
Wagenfeld et al ³ , 1980	740	48(6.5)	--	25(3.3)	0.8	5.6
Wagenfeld et al ⁴ , 1981	163	20(12.3)	--	13(8.4)	4.2	7.9
Deviri et al, 1982	1660	84(5.0)	33(2.0)	23(1.3)	0.8	4.2
Black et al, 1983	2135	240(11.2)	130(6.1)	77(3.6)	3.3	7.9
Hordijk & de Jong, 1983	691	142(20.5)	97(14.0)	81(11.7)	--	--
Rodriguez et al ⁵ , 1984	286	--	--	36(12.5)	--	--
Miyahara et al, 1985	1389	138(10.0)	66(5.0)	22(1.6)	2.8	7.2
Eigen studie	748	104(14.0)	73(10.0)	64(8.5)	1.0	13.0

¹: Alleen glottisch larynxcarcinoom

²: 1e jaar i.p.v. 1e half jaar

³: Alleen glottisch larynxcarcinoom

⁴: Alleen supraglottisch larynxcarcinoom

⁵: Alleen laryngectomie patiënten met halfjaarlijkse bronchoscopie en thoraxfoto

De meerderheid (70%) van de tweede primaire tumoren ontstond in de tractus respiratorius en tractus digestivus. De meeste tweede primaire tumoren (60%) ontstonden in de long. Uit Tabel II-7 blijkt dat in de Nederlandse studies relatief hoge frequenties tweede primaire tumoren gevonden worden. De frequentie longtumoren in de twee Nederlandse studies blijken - met die van Rodriguez et al (1985) uit Spanje - de hoogste ter wereld te zijn. Deze constatering dient echter voorzichtig gehanteerd te worden, daar niet in alle series de gemiddelde nacontrole perioden genoemd worden. Daarnaast is mogelijk niet overal dezelfde strikte nacontrole mogelijk als in Nederland. Ook de frequentie van longtumoren in het algemeen is in Nederland zeer hoog (Tuyns, 1982). De hoge frequentie longtumoren (12.5%) van Rodriguez et al (1985), wordt vermoedelijk vooral verklaard door de intensieve diagnostiek naar deze tumoren, namelijk halfjaarlijkse bronchoscopie en rontgendiagnostiek. Opvallend was de afwezigheid van slokdarmcarcinoom in ons patiëntenmateriaal. Overigens worden in andere series wel degelijk slokdarmcarcinomen gevonden bij patiënten die bekend zijn met een larynxcarcinoom. Zeven tweede primaire tumoren (1%) in de luchtweg en bovenste voedselweg waren synchroon, waarvan 6 longcarcinomen. Het merendeel van de longcarcinomen ontstond echter metachroon en wel in de eerste 4 jaar na behandeling van de index-tumor (Fig.1). Ook in de literatuur wordt de meerderheid van de tumoren metachroon gevonden (Tabel II-7). In de meerderheid van deze series waren ook de meeste longtumoren metachroon.

Mondholte

De frequentie van tweede primaire tumoren bij het mondholtecarcinoom in onze serie is 18%. Dit komt goed overeen met de serie van Hordijk en de Jong (1983), die 17.1% vonden. De prognose van het mondholtecarcinoom is vergeleken met die van het larynxcarcinoom relatief slecht. Mogelijk verklaart dit waarom bij een langere nacontrole periode de totale frequentie tweede primaire tumoren bij patiënten met een index-tumor van de mondholte niet sterk toeneemt.

De frequentie in onze serie komt goed overeen met de frequenties welke in de literatuur worden genoemd. (Tabel II-8). De serie van Berg et al (1970) geeft de laagste frequentie (7.1%) doch dit betreft gegevens

Tabel II-8

Frequentie, lokalisatie en voorkomen in tijd van een tweede primaire tumor bij patiënten met een mondholtcarcinoom, literatuurgegevens

Auteur	Totaal	2e tumor	Tr.resp.+ pr.tr.dig.	Synchr.	Metachr.
	N	N (%)	N (%)	%	%
Berg et al, 1970	3443	248(7.1)	110(3.2)	--	--
Gluckman et al, 1980	158	28(17.7)	24(15.1)	--	--
Tepperman & Fitzpatrick ¹ , 1981	337	101(30.0)	82(24.3)	--	--
Hordijk & de Jong, 1983	152	26(17.1)	22(14.4)	--	--
Black et al, 1983	1551	287(18.5)	135(8.7)	7.9	10.5
Eigen studie	210	38(18.0)	23(11.0)	1.9	16.1

¹: Alleen mondbodem

uit 1949 tot 1962, mogelijk berust deze lage frequentie op een minder strikte nacontrole dan tegenwoordig gebruikelijk is, of op een slechtere prognose van de index-tumor. De overige publikaties dateren van 1976 en later, en hierin variëren de frequenties van 17.1% tot 30%. Patiënten met een mondholtetumor blijken een grotere kans te hebben een tweede primaire tumor te ontwikkelen dan patiënten met een larynxcarcinoom. Ook is er een ander lokalisatie patroon van de tweede primaire tumor binnen de tractus respiratorius en tractus digestivus. Immers bij patiënten met een larynxcarcinoom is de grote meerderheid van de tweede primaire tumoren in de long gelegen, terwijl bij patiënten met een mondholtetumor de tweede primaire tumoren verspreid over de gehele tractus respiratorius en proximale tractus digestivus ontstaan.

In onze serie blijken mannelijke patiënten een grotere kans te hebben een tweede primaire tumor te ontwikkelen dan vrouwen (22% versus 12%). Voor wat betreft de lokalisatie van de index-tumor werd een onderverdeling gemaakt in twee groepen: groep 1 bestaande uit de

lokalisaties mondbodem, trigonum retromolare en processus alveolaris inferior en groep 2: bestaande uit de lokalisaties tong, wang en palatum durum en processus alveolaris superior. Voor deze onderverdeling werd gekozen vanuit de gedachte dat de lokalisaties uit groep 1 waarschijnlijk meer aan de carcinogenen en co-carcinogenen uit tabak en alcohol geëxposeerd worden, dan de lokalisaties uit groep 2. Tabel II-5 laat zien dat patiënten uit groep 1 een grotere kans hebben een tweede primaire tumor te ontwikkelen dan patiënten in groep 2 (27% versus 12%). Bij mannen was dit verschil statistisch significant. Indien tenslotte een onderverdeling gemaakt werd voor geslacht en lokalisatie ontstonden 4 groepen met aanzienlijke verschillen. Deze verschillen in frequentie van tweede primaire tumoren kunnen niet verklaard worden door verschil van lengte van de nacontrole periode. Het is verleidelijk te veronderstellen dat de verschillen in de diverse groepen verklaard moeten worden door verschillen in rook- en drinkgewoonten. Deze hypothese kon helaas aan het eigen patiëntenmateriaal niet getoetst worden aangezien rook- en drinkgewoonten in veel ziektegeschiedenissen niet voldoende nauwkeurig genoteerd waren.

De hoge frequentie tweede primaire tumoren (30%) vermeld in de studie van Tepperman en Fitzpatrick (1981) - waarbij het alleen patiënten met een index-tumor van de mondbodem betrof - komt goed overeen met onze eigen bevindingen.

Hypofarynx

De hoge frequentie (20%) dubbeltumoren bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom in onze serie is opvallend gezien de slechte prognose van het hypofarynxcarcinoom en daardoor de gemiddeld korte nacontrole periode (2.3 jaar). Aangezien het in totaal slechts om 59 patiënten met een hypofarynxcarcinoom ging, leek verdere onderverdeling naar lokalisatie en/of geslacht niet zinvol. Het is opvallend, dat meer dan 90% van de tweede primaire tumoren in de luchtweg of bovenste voedselweg ontstonden. In de literatuur (Tabel II-9) blijkt de frequentie multipiele primaire tumoren bij hypofarynx tumoren te variëren van 14.1% tot 38.8%. In alle series ontstaan meer dan 78% van de tweede primaire tumoren in de luchtweg en bovenste voedselweg. Van alle lokalisaties van de index-tumor in het hoofd halsgebied is de kans op een tweede primaire

tumor in de luchtweg en bovenste voedselweg bij het hypofarynxcarcinoom het grootst. Het hypofarynxcarcinoom is dus niet alleen door zijn lokale en regionale gedrag een agressievere aandoening, in vergelijking tot de andere 3 lokalisaties; ook de kans op tweede primaire tumoren in de luchtweg en bovenste voedselweg is groter.

Tabel II-9

Frequentie, lokalisatie en voorkomen in tijd van een tweede primaire tumor bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom, literatuurgegevens

Auteur	Totaal	2e tumor	Tr.resp.+ pr.tr.dig.	Long	Synchr.	Metachr.
	N	N (%)	N (%)	N (%)	%	%
Stefanie & Eells, 1971	215	56(26.0)	38(17.6)	7(3.2)	14.8	11.1
Gluckman et al, 1980	54	21(38.8)	18(33.3)	4(7.4)	--	--
Black et al, 1983	324	46(14.1)	35(10.8)	10(3.1)	7.7	6.4
Hordijk & de Jong ¹ , 1983	152	26(17.1)	22(14.4)	9(5.9)	--	--
Eigen studie	59	12(20.0)	11(19.0)	--	1.6	18.3

¹: Orofarynx en hypofarynx

Orofarynx

De frequentie van 15% van tweede primaire tumoren bij patiënten met een orofarynxcarcinoom ligt iets lager dan de frequentie bij patiënten met een mondholtecarcinoom (18%). De gemiddelde nacontrole periode bij patiënten met een orofarynxcarcinoom (2 jaar en 5 maanden) was echter iets korter dan die bij patiënten met een mondholtecarcinoom (4 jaar en 3 maanden). Ook bij de patiënten met een orofarynxcarcinoom was door de relatief kleine groep geen onderverdeling te maken naar lokalisatie en geslacht. De frequentie multipiele primaire tumoren komt goed overeen met

die in de literatuur (Tabel II-10), namelijk 10.4-20.6%. De frequentie van multipiele primaire tumoren bij orofarynxcarcinoom is ook in de literatuur iets lager dan bij mondholtecarcinoom (vergelijk Tabel II-10 en Tabel II-8).

Tabel II-10

Frequentie, lokalisatie en voorkomen in tijd van een tweede primaire tumor bij patiënten met een orofarynxcarcinoom, literatuurgegevens

Auteur	Totaal	2e tumor	Tr.resp.+ pr.tr.dig.	Long	Synchr.	Metachr.
	N	N (%)	N (%)	N (%)	%	%
Healy et al, 1976	130	37(28.4)	--	--	16.9	11.5
Gluckman et al, 1980	131	27(20.6)	23(17.5)	7(5.3)	--	--
Hordijk & de Jong ¹ , 1983	152	26(17.2)	22(14.4)	8(5.9)	--	--
Black et al, 1983	880	92(10.4)	42(4.7)	8(0.9)	3.6	6.8
Eigen studie	113	17(15.0)	10(9.3)	--	2.6	12.4

¹: Orofarynx en hypofarynx

Plaveiselcellige hyperplasie van de larynx

Bij de 204 patiënten met plaveiselcellige hyperplasie van de larynx ontstonden 18 (9%) additionele tumoren. Bij onderverdeling in de 3 klassen volgens Kleinsasser (1963) bleek het risico een tweede primaire tumor te ontwikkelen in klasse I laag, hoger in klasse II, en het hoogst in klasse III. De frequentie van 14% multipiele primaire tumoren bij patiënten met een klasse III (carcinoma in situ) is vergelijkbaar met de patiënten met een invasief larynxcarcinoom (13%). De nacontrole periode was echter iets langer: 8.4 jaar versus 5.1 jaar. De helft van de tweede primaire tumoren in deze patientengroep was gelokaliseerd in de long.

Er ontstonden geen tweede primaire tumoren bij vrouwelijke patienten. Hoewel het verschil tussen mannen en vrouwen - 10% versus 0% - aanzienlijk was, was het verschil niet significant. Het lijkt waarschijnlijk, dat indien de patientengroepen groter geweest waren, het verschil wel significant geweest zou zijn. In dit verband is het bovendien opvallend dat ook bij het invasieve glottische larynxcarcinoom alleen tweede primaire tumoren ontstonden bij mannelijke patienten.

II-4.2 Prospectief onderzoek

In het prospectieve gedeelte van het onderzoek werden bij 100 patienten die een panendoscopie ondergingen 17 multipole primaire tumoren gevonden. Deze frequentie ligt iets hoger dan de frequentie in ons retrospectief gedeelte. Dit berust waarschijnlijk op de patienten-selectie. Patientten die reeds in het verleden een tumor ontwikkeld hadden, ondergingen panendoscopie, terwijl ook patientten die zeer veel gerookt en gedronken hadden, in dit prospectieve onderzoek eerder werden opgenomen.

Slechts bij 1 patient werd bij panendoscopie een totaal onverwachte tweede primaire tumor gevonden. Bij deze patient werd op basis van de bevindingen het behandelingsplan gewijzigd. De bevindingen bij een andere patient zijn dermate verdacht voor het bestaan van een bronchuscarcinoom dat regelmatig bronchoscopisch onderzoek tijdens de nacontrole geïndiceerd is.

Om uiteenlopende redenen werd bij 41 patienten met een niet eerder behandeld plaveiselcelcarcinoom van mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx, die in dezelfde periode onderzoek onder narcose of laryngoscopie ondergingen, geen panendoscopie verricht, enerzijds om ethische redenen, anderzijds omdat in meerdere gevallen het vinden van een eventuele tweede tumor geen klinische consequenties gehad zou hebben. Men kan zich afvragen, of het wellicht op statistische gronden beter was geweest bij alle 141 patienten panendoscopie te verrichten. Dit bleek echter in de praktijk niet mogelijk; daarnaast lijkt het ook niet aannemelijk dat de kans een synchrone tumor te ontwikkelen afhankelijk is van eerdergenoemde gronden waarop panendoscopie niet verricht werd.

In de literatuur worden als complicaties van panendoscopie genoemd beschadiging van het gebit, bloedingen, luchtwegobstructie en

slokdarmperforatie. In onze patientengroep kwamen geen complicaties voor. Wij beschouwden de indicatie tot panendoscopie als een relatieve en wij verrichtten de ingreep niet indien problemen te verwachten waren op basis van een slechte algemene conditie van de patient, of indien op basis van de omvang van de tumor panendoscopie belemmerd werd, of anderszins.

De frequentie van 1% tumoren ontdekt door panendoscopie alleen, is laag normaal indien men dit vergelijkt met de literatuur (Tabel II-11). In de literatuur worden frequenties van 1 tot 6% vermeld.

Tabel II-11

Synchrone tweede primaire tumoren, bij patientten bij wie panendoscopie verricht werd in het kader van initiële diagnostiek

Auteur	Aantal patientten	2e tumor (%)	
		Synchroon	Ontdekt door panendoscopie alleen
Andrieu-Guitrancourt, 1976	160	23 (14.0)	7 (4.2)
Gluckman, 1979	162	15 (9.2)	7 (4.3)
Weaver et al, 1979	124	16 (13.0)	< 50 %
Gluckman et al, 1980	259	27 (10.4)	10 (3.8)
Maisel & Vermeersch, 1981	449	36 (8.0)	5 (1.1)
Atkinson et al, 1982	271	28 (10.0)	4 (1.5)
McQuirt et al, 1982	81	14 (17.0)	5 (6.1)
McQuirt, 1982	100	16 (16.0)	6 (6.0)
Hordijk & de Jong, 1983	100	2 (2.0)	--
Black et al, 1983	645	58 (8.9)	25 (3.9)
Atkins et al, 1984	451	43 (9.5)	8 (1.8)
Savary et al, 1984	533	107 (19.6)	--
Leipzig et al, 1985	384	35 (8.9)	21 (5.5)
Eigen studie	100	6 (6.0)	1 (1.0)

II-5 CONCLUSIE

Uit het retrospectieve gedeelte van ons onderzoek blijkt dat de frequentie en de lokalisatie van de tweede primaire tumor afhankelijk zijn van de lokalisatie van de index-tumor, terwijl bij mondholtcarcinomen en larynxcarcinomen de frequentie eveneens afhankelijk is van het geslacht. Bij patienten met een carcinoma in situ van de larynx (Klasse III) wordt eveneens een hoge frequentie tweede primaire tumoren gevonden. Het lijkt waarschijnlijk dat de effectiviteit van endoscopie verhoogd kan worden door bij de indicatie- stelling tot panendoscopie de gegevens verkregen bij het retrospectieve onderzoek te betrekken. In Hoofdstuk IV zal hierop nader worden ingegaan.

IMMUNOGENETISCHE FACTOREN BIJ PATIENTEN MET HOOFD- HALS- EN DUBBELTUMOREN.

III-1 INLEIDING

Tabak en alcohol spelen, zoals besproken is in I-3.3.1. en I-3.3.2, een rol bij de pathogenese van multipele primaire tumoren bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied. Dubbeltumoren komen echter ook voor bij niet-rokers (Hodge et al, 1985). Over de eventuele invloed van genetische factoren op de pathogenese van dubbeltumoren is weinig bekend. Het lijkt daarom interessant de eventuele rol van het HLA systeem en van de immunoglobuline allotypen te onderzoeken.

Het HLA (Human Leucocyte Antigen) systeem - het Major Histocompatibility Complex (MHC) van de mens - is een genetisch systeem met een functie bij de herkenning van lichaamseigen en niet-lichaamseigen structuren. Een eerste groep determinanten is aanwezig op alle kernhoudende cellen en trombocyten. Deze groep wordt gecodeerd door genen die zijn gelegen op 3 loci van het 6e chromosoom: HLA-A, -B en -C. Iedere determinant heeft een nummer; bijvoorbeeld A1. Als de definiering van een determinant nog niet optimaal is, wordt dit nummer vooraf gegaan door een "w" (bijvoorbeeld Bw52); "w" staat voor workshop en geeft aan dat deze aanduiding slechts voorlopig is. Een tweede groep van determinanten komt voornamelijk voor op cellen die aan de immunresponse meedoen: lymfocyten en macrofagen. De produkten van twee genen, HLA-DR en -DQ, zijn met serologische technieken te bepalen. Er zijn 23 HLA-A determinanten, 47 HLA-B-, 8 HLA-C- en 16 HLA-DR en 3 HLA-DQ determinanten bekend. Ieder mens heeft 2 exemplaren van het 6e chromosoom en dus 2 HLA-A-, -B-, -C-, en -DR en -DQ genprodukten. Het is duidelijk dat het hier een zeer complex systeem betreft. Sommige HLA-combinaties komen veel vaker voor dan men op grond van de genfrequenties van de afzonderlijke HLA-genen zou verwachten. Men noemt dit "linkage disequilibrium". Dit zou er op kunnen wijzen dat een bepaalde combinatie van HLA-antigenen kennelijk voordelen biedt bij het handhaven van de soort, echter niet van het individu (de Vries en van Rood, 1982).

Immunoglobuline allotypen zijn minder bekend. Immunoglobulinen bestaan uit twee lichte keten (light chains) en twee zware keten (heavy chains) polypeptiden. De twee lichte ketens zijn altijd twee kappa ketens of twee lambda ketens en bij alle 5 typen zware immunoglobuline ketens gelijk. De zware ketens zijn verschillend bij de 5 typen immunoglobulinen en bepalen of er sprake is van IgG, IgM, IgD, IgA en IgE. Zowel op de kappa ketens zijn "markers" gelegen, afgekort tot Km(1), Km(2) en Km(3), als op de zware ketens. Deze determinanten kunnen met antisera worden aangetoond.

In de laatste jaren is het duidelijk geworden dat ziekten van uiteenlopende aard in verhoogde frequentie voorkomen bij individuen met een bepaalde HLA-typering of immunoglobuline allotypering. De tot dusverre beschreven associaties tussen HLA-determinanten en ziekten hebben vooral betrekking op reumatische aandoeningen en autoimmuunziekten.

Ook van enkele maligne aandoeningen is een positieve associatie met het HLA systeem beschreven: nasofarynxcarcinoom bij Chinezen A2Bw46 (Chan et al, 1983), en bij Afrikanen in Kenia A29 (Hall et al, 1982), mammacarcinoom Bw35, testiscarcinoom Dw7, uteruscarcinoom B12 (Hors et al, 1984), niercarcinoom DR5 (de Wolf et al, 1981), mucosis fungoides DR5 (Safai et al, 1983) en Kaposi sarcoom DR5 (Pollack et al, 1983). Daarnaast bestaan associaties met leucaemien: chronische lymfatische leucaemie en "hairy cell" leucaemie DR5 (Winchester et al, 1983), acute leucaemie Cw3 en Cw4 (D'Amato et al, 1984) en lymfomen: Hodgkin lymfoom A1 (Amiel et al, 1967), Burkitt lymfoom DR7 (Jones et al, 1980), Non-Hodgkin lymfoom Aw 33 bij Kaukasiërs met B-cel lymfomen en Aw24, B37 en B40 bij negers met B-cel lymfomen (van den Tweel et al, 1982).

Overigens bestaat bij de genoemde relaties geen absolute correlatie. Een eerste mogelijkheid is dat het HLA antigeen zelf voor ziekte predisponeert, maar dat er naast deze genetische eigenschappen tevens omgevingsinvloeden een rol spelen. Een tweede mogelijkheid wordt aangeduid met het begrip koppeling: het gen dat voor ziekte predisponeert ligt zeer dicht in de buurt van het HLA-locus, zodat beiden vaak samen overerven.

Het HLA systeem en immunoglobuline allotypen zijn bij patienten met een enkele hoofd-hals- en bij patienten met dubbeltumoren echter nog niet onderzocht. Dellon et al (1975) onderzochten het HLA systeem

weliswaar bij patienten met multipele primaire tumoren, doch dit waren geen patienten met een hoofd-halstumor als index-tumor. Er werden overigens geen significante associaties gevonden, hetgeen mogelijk berust op de heterogeniteit van de onderzochte populatie.

Ockhuizen et al (1982) onderzochten immunoglobuline allotypen bij Amerikaanse patienten met een enkele hoofd-halstumor. Km(1) was aanwezig bij 38% van de patienten met een enkele hoofd-halstumor, versus 10% van de controles, resulterend in een relative risk (RR) van 5.4. Het relatieve risico geeft aan hoe groot de kans is dat een bepaalde ziekte manifest wordt als een bepaald HLA antigeen aanwezig is in verhouding tot de kans dat deze ziekte manifest wordt als dat HLA antigeen ontbreekt.

Indien significante associaties gevonden zouden worden tussen het HLA systeem en/of immunoglobuline allotypen zou dit niet alleen een licht werpen op een eventuele genetische predispositie voor dubbeltumoren bij patienten met een hoofd-halstumor, maar het zou mogelijk ook als leidraad geschikt kunnen zijn in de selectie van patienten bij wie intensieve diagnostiek naar dubbeltumoren tijdens de nacontrole noodzakelijk is. Wij besloten het HLA systeem en immunoglobuline allotypen te bepalen bij patienten met een hoofd-hals- en (een) dubbeltumor(en) met als controle populaties patienten met een hoofd-halstumor en gezonde personen.

III-2 PATIENTEN EN METHODEN

Patienten.

Het patientenmateriaal bestond uit 39 patienten van het Kaukasische ras met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied, en tenminste een andere tumor. Deze patienten werden in het AZVU tussen 1982 en 1985 behandeld. Drieëndertig patienten hadden 2 tumoren, 5 patienten hadden 3 tumoren en 1 patient had 4 tumoren, resulterend in totaal 46 multipele tumoren.

De index-tumoren waren gelokaliseerd in de larynx bij 21 patienten, in de mondholte bij 12 patienten, in de orofarynx bij 3 patienten en in de hypofarynx, oesophagus, en neus ieder bij een patient.

Van de 46 tweede tumoren waren er 37 gelokaliseerd in de tractus respiratorius en proximale tractus digestivus, waarvan 21 in de long.

Negen tumoren waren buiten de luchtweg of bovenste voedselweg gelokaliseerd.

Bij de HLA bepalingen werd dit patientenmateriaal uitgebreid met 7 patienten met 2 tumoren, en 1 patient met 3 tumoren, zodat het totale patientenmateriaal bestond uit 47 patienten met 55 multipale primaire tumoren. De indextumoren van deze toegevoegde patienten waren gelegen in de larynx bij 6 patienten, en in de mondholte en in de orofarynx bij 1 patient. Alle 9 tweede tumoren waren gelegen in de luchtweg en bovenste voedselweg, waarvan 6 in de long.

Bij de bepaling van de immunoglobuline allotypen bestonden de controles uit 44 patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor, en 798 gezonde Nederlandse studenten (Frazer et al, 1974).

Bij de bepaling van de HLA markers bestonden de controle populaties uit 98 patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor, en een gezonde Nederlandse populatie, zoals deze bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam geregistreerd is, bestaande uit bloedbankdonoren.

Immunoglobuline allotyping.

Typering van de immunoglobuline allotypen G1m (z, a, x, f), G2m (n), G3m (g, b0, b1, b3, b5, s, t, c3, c5), A2m (1, 2) en Km(1, 3) vond plaats met een conventionele agglutinatieremmingstest. (van Loghem, 1978).

HLA typing.

Typering van HLA-A, -B and -C vond plaats op lymfocyten door een standaard twee stadia microcytotoxiciteitstest (Bodmer et al, 1977). Een panel van geselecteerde antisera werd gebruikt om de HLA-antigenen van de HLA-A, -B en -C te bepalen. Door middel van de twee kleuren fluorescentie test (van Rood et al, 1976) werden B-lymfocyten getypeerd voor HLA-DR en -DQ alloantigenen door een set van geselecteerde antisera.

De typering van de immunoglobuline markers vond plaats op de afdeling immunogenetica (Hoofd: G. de Lange) en de bepaling van HLA markers vond plaats op de afdeling weefseltypering (Hoofd: Dr L.P. de Waal) van het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam.

III-3 RESULTATEN

Immunoglobuline allotypen.

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de gezonde controle populatie, patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor, en patienten met multipale primaire tumoren voor G1m, G2m en G3m. Alle patienten met een hoofd-halstumor waren A2m (1+, 2-), hetgeen niet significant verschilt van de gezonde populatie.

Km(1) was aanwezig bij 11 (25%) van de 44 patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor, versus 18% bij de gezonde controles (Tabel III-1). Het verschil was niet significant.

In Tabel III-2 worden de Gm en Km phenotypen frequenties bij patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor en bij patienten met multipale primaire tumoren vergeleken. Bij geen van de 39 patienten (0%) van de patienten met multipale primaire tumoren was Km(1) aanwezig, versus 25% van de patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor. Het verschil voor Km(1) was significant in de χ^2 test $p = 0.0025$.

Tabel III-1. Frequentie immunoglobuline allotypen bij patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor (N=44) vergeleken met gezonde Nederlandse controles (N= 798).

	Een hoofd-halstumor		Controles		
	N	Freq.	Freq.	χ^2	P
G1m (z)	24	.545	.494	0.231	NS
(a)	24	.545	.494	0.216	NS
(x)	8	.182	.194	0.0001	NS
(f)	39	.886	.905	0.013	NS
G2m (n)	32	.727	.701	0.037	NS
G3m (g)	24	.545	.490	0.034	NS
(b)*	39	.886	.910	0.065	NS
Km (1)	11	.250	.179	0.965	NS
(3)	44	1.000	.991	0.052	NS
NS= niet significant		*b= b0b1b3b5			

Tabel III-2 Frequentie immunoglobuline allotypen bij patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor (N=44) en bij patienten met multiële primaire tumoren (N=39).

	Multiële primaire tumoren		Een hoofd-hals-tumor		Chi ²	P
	+	-	+	-		
G1m(z)	16	23	24	20	1.0205	NS
(a)	16	23	24	20	0.0205	NS
(x)	4	35	8	36	0.5070	NS
(f)	37	2	39	5	0.3901	NS
G2m(n)	32	7	32	12	0.5586	NS
G3m(g)	15	24	24	20	0.5506	NS
(b)*	37	2	39	5	0.3901	NS
Km (1)	0	39	11	33	9.1702	0.0025
(3)	39	0	44	0	—	NS

NS= niet significant

- = afwezig

+ = aanwezig

* b = bob1b3b5

HLA typering.

Van de 98 patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor werd bij 97 patienten een HLA-ABC typering verricht, HLA-DR, -DQ bij 90 patienten en HLA-ABC-DR-DQ bij 90 patienten. Van de 47 patienten met multiële primaire tumoren werd bij allen een HLA-ABC typering verricht, en bij 39 patienten werd een HLA-DR-DQ typering verricht. Er werden, zoals uit Tabel III-3 blijkt, significante verschillen gevonden tussen de controles en de patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor, voor B8 en B45.

In Tabel III-4 worden de HLA fenotypen frequenties van de gezonde controle populatie vergeleken met die van de patienten met dubbeltumoren. De frequentie van B8, DR3 en DQw2 is bij patienten met dubbeltumoren significant verhoogd.

In Tabel III-5 worden de HLA fenotypen frequenties van de patienten met dubbeltumoren vergeleken met die van de patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor. De frequentie van Cw3 blijkt bij patienten met dubbeltumoren significant verlaagd.

Tabel III-3 Frequentie HLA-antigenen bij patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor (N=98), vergeleken met de controle populatie. Alleen afwijkende frequenties worden vermeld.

HLA antigeen	Een hoofd-hals-tumor	Controles	Chi ²	P	RR
	%	%			
B8	36	21	12.10	< 0.001	2.18
B45	7	1	21.86	< 0.001	7.92

Tabel III-4 Frequentie HLA-antigenen bij patienten met multiële primaire tumoren (N=47) vergeleken met de controle populatie. Alleen afwijkende frequenties worden vermeld.

HLA-antigeen	Multiële primaire tumoren	Controles	Chi ²	P	RR
	%	%			
B8	40	20	9.63	< 0.01	2.62
DR3	44	24	6.98	< 0.01	2.47
DQw2	56	36	6.15	< 0.05	2.33

Tabel III-5 Frequentie HLA-antigenen bij patienten met multiële primaire tumoren (N=47), vergeleken met patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor (N=98). Alleen afwijkende frequenties worden vermeld.

HLA antigeen	Multiële primaire tumoren	Een hoofd-halstumor	Chi ²	P	RR
	%	%			
Cw3	22	42	4.57	< 0.05	0.38

III-4 BESCHOUWING

De opzet van deze studie was te onderzoeken of en in hoeverre genetische factoren van invloed zijn op het ontstaan van multipale primaire tumoren bij patiënten met een hoofd-halstumor. Hiervoor werden HLA-antigenen en immunoglobuline markers bepaald bij een gezonde controle populatie, bij patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor en bij patiënten met multipale primaire tumoren.

Hoewel de frequentie van Km(1) hoger was bij patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor dan bij de controles (25% versus 18%) was dit verschil in onze studie niet significant. Ockhuizen et al (1982) vonden wel een significant verschil voor Km(1) tussen deze twee populaties (38% versus 10%). Dit berust enerzijds op het feit dat bij hun patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor de frequentie Km(1) hoger was dan in ons materiaal (38% versus 25%); anderzijds op het feit dat de frequentie Km(1) bij hun controles lager was dan bij onze populatie (10% versus 18%). Er werden geen verschillen in frequentie van G1m, G2m, G3m en A2m allotypen gevonden tussen de gezonde controle populatie en patiënten met multipale primaire tumoren. De afwezigheid van Km(1) bij de 39 patiënten met multipale primaire tumoren was echter wel significant verschillend van de frequentie bij de patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor (0% versus 25%).

Bij de HLA typering valt op dat er verschillen zijn tussen de controles en de patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor (Tabel III-3). Dit suggereert een genetische predispositie voor hoofd-halstumoren. De verschillen tussen de controles en de patiënten met dubbeltumoren zijn eveneens significant, hoewel het op B8 na niet dezelfde antigenen betreft (Tabel III-4). De verschillen tussen de patiënten met dubbeltumoren en de patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor zijn op Cw3 na niet groot genoeg om significant te zijn.

Er zijn tot nu toe slechts enkele maligne aandoeningen gevonden die geassocieerd zijn met een bepaald HLA-antigeen: het betreft enkele carcinomen, lymfomen, en leucaemien. Een "relative risk" van 7.92 - bij onze patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor - is voor maligne aandoeningen vrij hoog. Associaties met maligne aandoeningen zijn voor B8 - DR3-DQw2, of B8-B45 niet bekend.

De afwezigheid van Km(1) en de afwezigheid van HLA-Cw3 lijkt tot ontvankelijkheid van nieuwe primaire tumoren te leiden bij patiënten met een hoofd-halstumor. Dit suggereert - naast omgevingsfactoren - genetische factoren in de pathogenese van multipale primaire tumoren bij patiënten met een hoofd-halstumor. Histocompatibiliteits antigenen en immunoglobulinen allotypen spelen een belangrijke rol in de immunoresponsie bij gezonde individuen (Whittingham et al, 1980). Mogelijk zijn ze ook van belang in een dergelijke respons ten opzichte van maligniteiten.

De associatie tussen HLA en immunoglobuline allotypen en multipale primaire tumoren bij patiënten met een hoofd-halstumor is echter niet alleen een immunologisch interessant fenomeen. Met name het vinden van afwezigheid van Km(1) bij patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor lijkt mogelijk ook klinische consequenties te hebben. Een op de vier patiënten met een hoofd-halstumor is immers blijkbaar niet "at risk" meer tumoren te ontwikkelen. De aan- of afwezigheid van Km(1) zou dus gebruikt kunnen worden in de indicatie stelling tot uitgebreidere diagnostiek naar dubbeltumoren. De bepaling van HLA-Cw3 lijkt in dit verband klinisch minder relevant omdat ook dubbeltumoren voorkomen bij Cw3 positieve patiënten.

HOOFDSTUK IV

BELEID VOOR VROEGE OPSPORING VAN DOBBELTUMOREN BIJ PATIENTEN MET EEN HOOFD-HALSTUMOR.

IV-I INLEIDING

Het is vooralsnog bij zware rokers niet aangetoond, dat periodiek screeningsonderzoek - bestaande uit jaarlijkse thoraxfoto, en cytologisch sputumonderzoek elke 4 maanden - de overlevingsduur verlengt (Berlin et al, 1984; Flehinger et al, 1984; Frost et al, 1984; Fontana et al, 1984). Een periodiek screeningsonderzoek naar dubbeltumoren, in het bijzonder longtumoren, is bij grote groepen patienten met een hoofd-halstumor nog niet uitgevoerd. Gelet op de hierboven genoemde voorlopige uitkomsten van dergelijk screeningsonderzoek bij zware rokers, kan men zich afvragen of periodiek screeningsonderzoek bij patienten met een hoofd-halstumor gerechtvaardigd is. Wanneer in aanmerking wordt genomen dat het risico een longtumor te ontwikkelen bij een patient met een larynxcarcinoom circa 5 a 10 maal hoger ligt dan bij zware rokers, lijkt periodiek screeningsonderzoek naar longtumoren bij patienten met een larynxcarcinoom in ieder geval gerechtvaardigd. De opbrengst van het screeningsonderzoek is bovendien waarschijnlijk hoger indien men in een dergelijk onderzoek naast rontgenonderzoek en cytologisch sputum onderzoek ook periodiek bronchoscopisch onderzoek betreft. Uit de literatuur blijkt dat de overlevingskansen van patienten met een longtumor gunstiger zijn, indien de longtumor eerder ontdekt wordt. In ons eigen onderzoek zijn de overlevingsduur van de patienten met een tweede primaire tumor in de long, en de TNM stadia van deze longtumoren, nog niet geanalyseerd. Een dergelijke retrospectieve analyse is momenteel echter gaande.

In dit hoofdstuk wordt voor patienten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van het slijmvlies van de bovenste lucht- en/of voedselweg aan de hand van ons onderzoek en de gegevens uit de literatuur een beleid voorgesteld ten aanzien van de vroege opsporing van tweede primaire tumoren, zowel ten tijde van de initiele diagnostiek als in de nacontrole periode.

Aan de hand van factoren als lokalisatie van de index-tumor, geslacht - bij patiënten met een mondholtcarcinoom en larynxcarcinoom - en aanwezigheid van Km(1) zijn patiënten te selecteren die meer "at risk" zijn een tweede primaire tumor te ontwikkelen dan anderen.

Alvorens nu per lokalisatie ons huidige beleid ten aanzien van vroege opsporing van tweede primaire tumoren te bespreken, zal een overzicht gegeven worden van de wijze waarop tot voor kort in het AZVU de initiele diagnostiek en nacontrole plaatsvond.

IV-2 SCHEMA VAN INITIELE DIAGNOSTIEK EN VAN NACONTROLE IN HET AZVU IN HET VERLEDEN.

De initiele diagnostiek bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van mondholte en orofarynx bestaat sinds jaren ondermeer uit onderzoek onder narcose - hierbij zij opgemerkt dat sommige tumoren in de mondholte zo goed te overzien zijn dat zelfs onderzoek onder narcose niet noodzakelijk is - en bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van larynx en hypofarynx ondermeer uit laryngo-hypofaryngoscopie. Vanaf februari 1983 wordt tevens panendoscopie verricht, tenzij er contraindicaties - zoals beschreven in II-2.2 - tegen deze ingreep aanwezig zijn. Deze panendoscopie is bedoeld om eventueel aanwezige niet-symptomatische dubbeltumoren in de tractus respiratorius en het bovenste gedeelte van de tractus digestivus aan te tonen. Vanzelfsprekend wordt een routine thoraxfoto in 2 richtingen gemaakt, ter uitsluiting van zowel longmetastasen van de index-tumor als een primair bronchuscarcinoom.

Na behandeling van de index-tumor worden de patiënten in het eerste jaar elke maand, en in het tweede jaar elke twee maanden, en in het derde jaar om de 3 maanden gecontroleerd. Nadat 3 jaar verstreken zijn, wordt halfjaarlijks gecontroleerd, vanaf het 5e jaar jaarlijks. Bij iedere controle wordt lokaal en regionaal onderzoek verricht. Tevens wordt jaarlijks een controle thoraxfoto in 2 richtingen gemaakt. De controles zijn primair gericht op vroege ontdekking van lokaal en/of regionaal recidief; alleen de jaarlijkse rontgenfoto van de thorax is gericht op ontdekking van metastasen in de thorax, dan wel een eventuele tweede primaire tumor in de long.

Uit de literatuur (Snow et al, 1982, 1985; Boysen et al, 1985) is bekend dat zowel lokaal en/of regionaal recidief, als metastasen op afstand, zich in circa 80% van de gevallen gedurende de eerste 2 jaar, en in vrijwel alle gevallen binnen de eerste 3 jaar na behandeling van de index-tumor voordoen. Controles na het 3e jaar zijn dus meer van belang voor detectie van tweede tumoren dan voor detectie van recidief of metastasen van de index-tumor. In het verleden was het gebruikelijk dat de patient na 10 jaar controle bij afwezigheid van een recidief of metastasen op afstand uit de controle ontslagen werd; sinds enkele jaren gebeurt dit niet meer en wordt de patient levenslang gecontroleerd.

IV-3 HUIDIGE SCHEMA VAN INITIELE DIAGNOSTIEK EN VAN NACONTROLE IN HET AZVU.

Het spreekt vanzelf dat de indicatie stelling tot invasief onderzoek, zoals panendoscopie, geïndividualiseerd dient te worden, en gecorreleerd dient te worden aan de prognose van de index-tumor, algehele conditie, leeftijd en contraindicaties tegen panendoscopie. Er zijn te veel variabele factoren om vaste richtlijnen te geven. Over het algemeen volgen wij bij patiënten met een slechte prognose op basis van de index-tumor dan wel van een andere aandoening een terughoudend beleid ten aanzien van screening naar tweede primaire tumoren. Anderzijds achten wij screening naar tweede primaire tumoren van groot belang voor patiënten die een goede prognose wat betreft de index-tumor hebben, en niet lijden aan een andere ernstige aandoening.

Hoewel het ons waarschijnlijk voorkomt dat afwezigheid van Km(1) - deze marker, die op de kappaketen van immunoglobulinen gelegen is, kwam bij geen enkele van de 39 patiënten met multiple primaire tumoren bij wie immunoglobuline markers werden bepaald, voor, terwijl zij bij 11 van de 44 (25%) patiënten met uitsluitend een hoofd-halstumor aanwezig was (zie III-4) - voorspellende waarde heeft wat betreft het risico een dubbeltumor te krijgen, betrekken wij de bepaling van Km(1) momenteel nog niet in de indicatie stelling tot endoscopisch onderzoek. De serie van 39 patiënten met een afwezige Km(1) achten wij hier nog te klein voor. Momenteel wordt deze serie echter uitgebreid; indien ook bij grotere aantallen patiënten bovenstaande resultaten verkregen worden, zal bepaling van Km(1) van klinisch belang worden.

Ook voor het HLA systeem werden verschillen gevonden tussen patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor en patienten met multiple tumoren (zie III-4). Deze op het HLA systeem onderzochte groep is echter eveneens nog te klein om klinisch zinvolle relaties te kunnen leggen, zodat bepaling van HLA antigenen op dit moment geen consequenties heeft voor de indicatiestelling tot intensief endoscopisch onderzoek ter detectie van tweede primaire tumoren.

Hoewel in ons onderzoek de invloed van alcohol en tabak op het risico een tweede tumor te ontwikkelen niet nauwkeurig was na te gaan, bestaat algemeen de indruk dat dubbeltumoren meer voorkomen bij excessief gebruik van alcohol en tabak. Bij patienten met een anamnese van excessief gebruik van alcohol en tabak zijn wij dientengevolge eerder geneigd endoscopisch onderzoek te verrichten.

In de literatuur (Savary et al, 1979) wordt vermeld dat gebruik van een toluidine blauw 1% oplossing tijdens panendoscopie zou resulteren in de ontdekking van een hoger percentage occulte tumoren. Deze methode berust op het principe dat maligne cellen meer DNA en RNA bevatten dan niet-neoplastische cellen. Toluidine blauw heeft affiniteit voor nucleïnezuur. Nadat het slijmvlies gereinigd is met azijnzuur 1%, wordt gekleurd met toluidine blauw 1% waarna opnieuw gereinigd wordt met azijnzuur 1%. Deze methode heeft als belangrijk nadeel dat respiratoir epitheel niet onderzocht kan worden omdat door de mucuslaag het onderliggende epitheel niet bereikt kan worden. In landen waar relatief veel tweede tumoren in de tractus digestivus voorkomen, zoals in Zwitserland (Savary et al, 1979; Pasche et al, 1981), heeft deze methode meer waarde dan in Nederland, omdat in ons patientenmateriaal de meerderheid van de tweede tumoren in de tractus respiratorius ontstaat.

Hieronder zal ons beleid ten aanzien van de vroege opsporing van dubbeltumoren zowel ten tijde van de initiele diagnostiek als gedurende de nacontrole periode besproken worden.

IV-3.1 Initiele diagnostiek

Larynx

Bij patienten met een invasief carcinoom en met een carcinoma in situ van de larynx vindt behalve laryngoscopie eveneens bronchoscopie met borstelen en spoelen van beide hoofdbronchi plaats. Dit geldt zowel voor patienten met een glottische als een supraglottische tumor. Vrouwen met een glottisch larynxcarcinoom, met name niet-rooksters, worden niet met een bronchoscopie belast. Bij patienten met een larynxcarcinoom lijkt oesophagoscopie niet zinvol. Bij onze retrospectieve analyse van 748 patienten met een invasief larynxcarcinoom bleek zich bij geen van hen een oesophaguscarcinoom te hebben ontwikkeld, terwijl bij 204 patienten met een premaligne slijmvlies afwijking van de larynx slechts eenmaal een oesophagus carcinoom ontstond. Wel wordt bij alle patienten met een larynxcarcinoom een oesophagogram verricht. De betrouwbaarheid van een oesophagogram voor wat betreft de ontdekking van primaire slokdarmcarcinomen wordt in de literatuur overigens wisselend opgegeven: het percentage vals negatieve slikfoto's varieert van 63% (Vrabec, 1979) tot < 10% (Grossman et al, 1983). Slechts indien het oesophagogram afwijkingen vertoont, wordt naast de laryngoscopie en bronchoscopie ook een oesophagoscopie verricht, met andere woorden een panendoscopie uitgevoerd.

Mondholte

Omdat bij patienten met een index-tumor in de mondholte de tweede primaire tumoren verspreid over de hele tractus respiratorius en proximale tractus digestivus voorkomen, wordt in alle gevallen panendoscopie (laryngoscopie, bronchoscopie en oesophagoscopie) verricht. Mogelijk kan men een uitzondering maken voor vrouwen met een tumor van palatum, wang en tong.

Orofarynx.

Voor de patienten met een index-tumor in de orofarynx geldt hetzelfde

als hierboven is gesteld voor patienten met een index-tumor in de mondholte. Alle patienten komen in aanmerking voor panendoscopie.

Hypofarynx

Ook alle patienten met een hypofarynxcarcinoom komen in principe in aanmerking voor panendoscopie. In de praktijk zal echter bij een aantal patienten met een hypofarynxcarcinoom geen panendoscopie plaatsvinden in verband met een slechte prognose van de primaire tumor in de hypofarynx of omdat panendoscopie wegens obstructie van de lucht en/of voedselweg door de primaire tumor niet goed uitvoerbaar is. Anderzijds is de kans op een tweede primaire tumor bij patienten met een hypofarynxcarcinoom hoog en vrijwel al deze dubbeltumoren komen voor in de bovenste lucht- en voedselweg.

IV-3.2 Nacontrole periode

Larynx

Wij zijn van mening dat bij patienten met een invasief carcinoom of een carcinoma in situ van de larynx uitgebreidere screening op het voorkomen van een tweede primaire tumor in de long dan tot nu toe gebruikelijk was, gewenst is, om in de toekomst te bepalen of vroegere detectie van longtumoren bij deze patienten een betere overleving geeft. Daartoe bestaat een aantal argumenten. De meerderheid van de tweede tumoren bij patienten met een invasief larynxcarcinoom of met een carcinoma in situ van de larynx is in de long gelokaliseerd. Bovendien wordt circa 70% van longtumoren bij niet-geselecteerde patienten te laat ontdekt (Cancer Patient Survival, 1977), dat wil zeggen dat op dat moment reeds haematogene of lymfogene metastasering heeft plaatsgevonden. Voorts is aangetoond dat screening op longcarcinoom door middel van rontgenonderzoek alleen de mortaliteit van longcarcinoom niet omlaag brengt (Brett, 1969; Nash et al, 1968; Weiss et al, 1973).

Uit de literatuur (Pelloni, 1975; Ferlito en Di Bonito, 1976; Cachin et al, 1978; Rodriguez et al, 1984) blijkt dat de overgrote meerderheid van de tweede primaire tumoren in de long bij patienten met een

index-tumor in de larynx plaveiselcelcarcinomen of oatcel carcinomen zijn. Plaveiselcelcarcinomen ontstaan vooral centraal in de longen en groeien aanvankelijk als een dunne cellaag die de normale mucosa verdringt. (Vincent et al, 1977; Rilke et al, 1979). Niet zelden zijn plaveiselcarcinomen radiologisch nog niet detecteerbaar in het stadium dat er al wel desquamatie van cellen optreedt (Matthews en Gordon, 1977; Frost et al, 1984). Cytologisch onderzoek is geschikt voor vroege diagnostiek van centraal gelegen plaveiselcelcarcinomen (Grzybowski en Coy, 1970) en oatcel carcinomen (Ihde et al, 1978). Oatcel carcinomen zijn in meer dan 90% van de gevallen bronchoscopisch detecteerbaar (Ihde et al, 1978). Daarentegen ontstaan adenocarcinomen meestal perifeer. Bij deze tumoren heeft cytologisch onderzoek relatief minder waarde en zal rontgendiagnostiek vaker tot een diagnose leiden.

Bij patienten met een larynxcarcinoom is bovendien over het algemeen de prognose van de index-tumor goed. Het merendeel van de larynxcarcinomen wordt in een vroeg stadium - dat wil zeggen T1 en T2 - ontdekt. Circa 90% van de T1 tumoren en 70% van de T2 tumoren geneest door radiotherapie (Snow en Karim, 1982). De gevallen die niet door radiotherapie genezen, kunnen meestal door partiele dan wel totale laryngectomie alsnog gecureerd worden. (Croll et al, 1985). Van deze patientengroep met een T1 en T2 larynxcarcinoom overlijden in de nacontrole periode meer patienten aan een tweede tumor dan aan de index-tumor in de larynx. Er bestaat dus bij patienten met een larynxcarcinoom een unieke situatie: enerzijds is de prognose van het larynxcarcinoom over het algemeen goed, anderzijds is het risico een longcarcinoom te ontwikkelen zeer hoog, terwijl de longtumor indien niet vroeg ontdekt, vrijwel steeds een slechte prognose heeft (Cancer Patient Survival, 1977).

Bovengenoemde overwegingen hebben geleid tot de ontwikkeling van een protocol voor een prospectieve studie naar de waarde van "vroegdiagnostiek van tweede primaire tumoren in de long middels halfjaarlijkse bronchoscope gecombineerd met sputum cytologie tijdens de nacontrole periode bij patienten die voor een larynxcarcinoom werden behandeld", dat vanaf 1.8.85 in het AZVU gebruikt wordt. In het onderzoek wordt halfjaarlijks poliklinisch onder lokaal anaesthesie een flexibele bronchoscope gecombineerd met cytologisch sputumonderzoek uitgevoerd. Ook aan de universiteiten van Utrecht en Nijmegen wordt sinds kort

volgens hetzelfde protocol periodiek bronchoscopisch onderzoek met sputumcytologie bij patienten met een behandeld larynxcarcinoom uitgevoerd.

Mondholte, oro- en hypofarynx.

Bij alle patienten met een plaveiselcelcarcinoom van mondholte, oro- en hypofarynx wordt halfjaarlijks een thoraxfoto in 2 richtingen gemaakt. Slechts indien anamnese, klinisch onderzoek of thoraxfoto daartoe aanleiding geven, wordt in de nacontrole periode opnieuw panendoscopie verricht. Dit lijkt in tegenspraak met het feit dat de meeste tweede primaire tumoren metachroon voorkomen. Het lijkt verstandig een en ander te verduidelijken.

Ten tijde van de initiele diagnostiek is panendoscopie rationeel, omdat men in de meerderheid van de gevallen al een onderzoek onder narcose verricht; panendoscopie kan dan met deze ingreep gecombineerd worden. Bovendien zal de eventuele ontdekking van een tweede tumor het behandelingsplan beïnvloeden.

In de nacontrole periode zou men een patient echter opnieuw moeten opnemen om panendoscopie onder narcose te verrichten. Hoewel panendoscopie onder lokaal anaesthesie kan gebeuren, is dit gezien de uitgebreidheid van deze ingreep voor de patient niet minder belastend dan onder narcose. Ons inziens zou men - vooral gezien de lichamelijke en geestelijke belasting voor de patient - zijn doel voorbij schieten door periodiek panendoscopisch onderzoek te verrichten in de nacontrole periode. Een zorgvuldige anamnese, klinisch onderzoek, en een hoge mate van bedachtzaamheid, gecombineerd met halfjaarlijkse rontgendiagnostiek lijkt vooralsnog het beste compromis tussen enerzijds intensieve screening en anderzijds zo gering mogelijke belasting voor de patient. Eventueel is het te overwegen periodiek - bijvoorbeeld op halfjaarlijkse basis - cytologisch onderzoek van sputum aan de tot nu toe gangbare diagnostiek in de nacontrole periode toe te voegen, omdat dit niet alleen longtumoren, maar ook hoofd-halstumoren kan detecteren (Neel et al, 1978, 1981). Dit onderzoek is niet belastend voor de patient. Hierbij dient opgemerkt te worden dat niet alle patienten sputum produceren.

IV-4 TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN: Haematoporphyrine derivaat fluorescentie en Laser fotoradiatie.

Het principe van fotodynamische diagnostiek berust op het feit dat 48-96 uur na intraveneuze toediening van haematoporphyrine derivaat (2.5 mg/kg) selectieve opneming daarvan heeft plaatsgevonden door neoplastisch weefsel, terwijl het uit normaal weefsel grotendeels geelimineerd is. Indien men nu bronchoscopie verricht, nadat men een flexibele bronchoscoop verbonden heeft met Laser apparatuur met een maximale fluorescentie bij 400-407 nm, kunnen longtumoren fluorescerend in beeld gebracht worden. In de literatuur wordt geclaimd dat sputum-positieve, rontgen-negatieve longtumoren op deze manier eerder ontdekt kunnen worden dan door conventionele bronchoscopie (Doiron et al, 1979).

Door Laser apparatuur met een golflengte van 628-632 nm te gebruiken, treedt bovendien een cytotoxisch effect - door vorming van zuurstofradicalen in het porphyrine - in de tumor op. Men duidt dit aan met het begrip fotodynamische therapie.

In de literatuur wordt aan deze technieken in de toekomst een plaats toegedacht bij de diagnostiek en behandeling van longtumoren (Doiron et al, 1979; Hayata et al, 1982, 1984; Kato en Cortese, 1985), en ook bij die van hoofd-halstumoren (Gregorie et al, 1968; Leonard en Beck, 1979; Wile et al, 1984; Ossoff et al, 1984).

Het lijkt aannemelijk dat met name bij patienten met een hoofd-halstumor, die een hoog risico hebben een tweede primaire tumor te ontwikkelen, een belangrijk indicatie gebied zal ontstaan voor fotodynamische techniek.

SAMENVATTING

Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliesen in het hoofd-halsgebied komen in 10-35% van de gevallen multipele primaire tumoren voor. De tweede, (respectievelijk derde, etc.) primaire tumoren manifesteren zich in de grote meerderheid enige maanden tot enige jaren na de behandeling van de zogenaamde index-tumor in het hoofd-hals gebied. Behandeling van de index-tumor is vaak succesvol; de prognose op langere termijn wordt dan ook bij vele patiënten in belangrijke mate mede bepaald door de eventuele tweede (respectievelijk derde, etc.) primaire tumor.

In Hoofdstuk I wordt een literatuuroverzicht gegeven over multipele primaire tumoren in het algemeen en bij patiënten met een hoofd-halstumor in het bijzonder. Bij deze laatste groep ontstaat de meerderheid van de tweede primaire tumoren in de luchtweg en de bovenste voedselweg, dat wil zeggen tot aan de maag. Uitvoerig wordt in dit verband ingegaan op de etiologische betekenis van roken en drinken.

In Hoofdstuk II wordt een retrospectieve studie betreffende 1130 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx, en 204 patiënten met een premaligne slijmvliesafwijking van de larynx beschreven. De frequentie en lokalisatie van de tweede primaire tumor blijkt gecorreleerd aan de lokalisatie van de eerste tumor, en aan het geslacht. Bij patiënten met een larynxcarcinoom is circa 60% van de tweede primaire tumoren in de long gelokaliseerd. Bij patiënten met een mondholtecarcinoom is de lokalisatie van de tweede primaire tumor minder gerelateerd aan dezelfde tractus; hier komen de tweede primaire tumoren verspreid over de gehele luchtweg en bovenste voedselweg voor. Bij de premaligne slijmvliesafwijkingen van de larynx lijkt de frequentie tweede tumoren te correleren met de klassificering van Kleinsasser, in de zin dat bij oplopende klasse meer tweede tumoren voorkomen. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk een prospectieve studie beschreven betreffende de waarde van panendoscopie - bronchoscopie, oesophagoscopie en laryngoscopie - bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliesen van het hoofd-halsgebied in het kader van de initiele diagnostiek. De uitkomsten van deze studie lijken panendoscopie als routine ingreep niet te

rechtvaardigen.

In Hoofdstuk III worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar de betrokkenheid van het "Human Leucocyte Antigen" (HLA)-systeem en immunoglobuline allotypen bij de pathogenese van multiële primaire tumoren. Er wordt aannemelijk gemaakt dat - naast bekende omgevingsfactoren als roken en drinken - genetische factoren een rol spelen bij de pathogenese van tweede primaire tumoren. Het is mogelijk dat de bepaling van kappa marker 1 (Km1) klinische consequenties heeft, gezien het feit dat Km(1) bij alle onderzochte patienten met multiële tumoren ontbreekt, maar bij 25% van de patienten met uitsluitend een hoofd-halstumor aanwezig is.

In Hoofdstuk IV wordt op grond van de eerder vermelde gegevens een beleid voorgesteld ten aanzien van vroege opsporing van tweede primaire tumoren ten tijde van de initiele diagnostiek en in de nacontrole periode. Voor patienten met een larynxcarcinoom wordt beargumenteerd dat een prospectieve klinische studie naar de waarde van periodiek bronchoscopisch onderzoek gecombineerd met sputum cytologie tijdens de nacontrole periode zinvol en gerechtvaardigd is. Tenslotte wordt er op gewezen dat fotodynamische diagnostiek en wellicht ook therapie in de toekomst voor deze patientengroep mogelijk een belangrijk klinisch hulpmiddel kan worden.

De in dit proefschrift beschreven onderzoekingen zijn in gewijzigde vorm elders gepubliceerd:

1. Dubbel tumoren bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies in het hoofd-halsgebied. N. de Vries, I. van der Waal en G.B.Snow. N.T.v.G. 1985; 129:1734-1738.
2. Multiple primary tumours in laryngeal cancer. N. de Vries and G.B.Snow. Geaccepteerd in the Journal of Laryngol. and Otol. 1985.
3. Multiple primary tumours in oral cancer. N. de Vries, I. van der Waal and G.B.Snow. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1986; 15:85-87.
4. Multiple primary tumors in patients with laryngeal squamous cell hyperplasia. N. de Vries, P. Olde Kalter and G.B. Snow. Geaccepteerd in Archives Otorhinolaryngol. 1985.
5. Immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with multiple primary tumors. N. de Vries, G. de Lange, H.A. Drexhage, G.B.Snow. Aangeboden ter publicatie aan the Archives of Otorhinolaryngol.

6. HLA antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. N. de Vries, L.P. de Waal, G. de Lange, H.A.Drexhage, G.B.Snow. Aangeboden ter publicatie aan Cancer.

SUMMARY

Multiple primary tumours occur in 10-35% of patients with squamous cell carcinoma of the mucous membranes in the head and neck. The second (respectively third, etc.) primary tumours in the great majority become manifest months or years after treatment of the so-called index-tumour in the head and neck. Treatment of the index-tumour is often successful. In many patients therefore, the prognosis is determined in a large measure by the second (respectively third, etc.) primary tumour.

In Chapter I a review of the literature is given on multiple primary tumours in general, and in head and neck cancer patients in particular. In the latter group the majority of the second primary tumours occur in the respiratory and the upper digestive tracts. In this context extensive attention is paid to the etiologic influence of alcohol and tobacco.

In Chapter II the results are given regarding a retrospective study on 1130 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx, and 204 patients with a squamous cell hyperplasia of the larynx. The frequency and localisation of second tumours appear to be correlated to the localisation of the first tumour, and to the sex of the patient.

In patients with laryngeal carcinoma approximately 60% of the second primary tumours occur in the lung. In patients with oral cancer the localisation of the second primary tumour appears to be less related to the same tract. The second primaries occur both in the respiratory tract and in the upper digestive tract. In squamous cell hyperplasia of the larynx the frequency of second primaries appears to be related to Kleinsasser's classification: in Class I the frequency of second primaries is low, while in Class III the frequency is as high as in invasive laryngeal cancer. In this chapter the results of a prospective study regarding the value of panendoscopy - bronchoscopy, esophagoscopy and laryngoscopy - at the initial work-up in head and neck cancer patients are also reported. These results show that in the Netherlands too few second primary tumours are found by panendoscopy alone to justify this procedure on a routine basis. In selected cases, however, panendoscopy at the initial work-up does seem to be of value.

In Chapter III the results are reported of a study regarding genetic influences on the pathogenesis of multiple primary tumours. The Human Leucocyte Antigen (HLA)- system and immunoglobulin allotypes were determined in patients with multiple primaries and compared to patients with a single head and neck cancer and to healthy controls. It is likely that - next to known environmental factors as tobacco and alcohol - genetic factors play a role in the pathogenesis of second tumours. Possibly kappa marker 1 (Km(1)) has important clinical meaning since Km(1) was absent in all patients with multiple tumours versus 25% of patients with a single head and neck cancer.

In Chapter IV a screening policy for early detection of second primary tumours in head and neck cancer patients is suggested, both at the initial work-up in these patients and during their follow-up. The need for a prospective study regarding the value of periodic bronchoscopy and sputum cytology during the follow-up period in laryngeal cancer patients is emphasized. Finally, it is mentioned that in the near future photodynamic diagnosis and perhaps therapy may become an important clinical tool in these patients.

The results of this thesis have been published elsewhere:

1. Dubbeltumoren bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies in het hoofd-halsgebied. N. de Vries, I. van der Waal en G.B.Snow. N.T.v.G. 1985; 129:1734-1738.
2. Multiple primary tumours in laryngeal cancer. N. de Vries and G.B.Snow. Accepted for publication in the Journal of Laryngol. and Otol. 1985.
3. Multiple primary tumours in oral cancer. N. de Vries, I. van der Waal and G.B.Snow. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1986; 15:85-87.
4. Multiple primary tumors in patients with laryngeal squamous cell hyperplasia. N. de Vries, P. Olde Kalter and G.B. Snow. Accepted for publication in the Archives Otorhinolaryngol. 1985.
5. Immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with multiple primary tumors. N. de Vries, G. de Lange, H.A. Drexhage, G.B.Snow. Submitted to the Archives of Otorhinolaryngol.
6. HLA antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. N. de Vries, L.P. de Waal, G. de Lange, H.A.Drexhage, G.B.Snow. Submitted to Cancer.

LITERATUUR

- Abbey, L.M., Schwab, B.H., Landan, G.C. et al: Incidence of second primary breast cancer among patients with a first primary salivary gland tumor. Cancer 1984; 54: 1439-1442.
- Abramson, A.L., Parisier, S.C., Zamansky, M.J. et al.: Distant metastases from carcinoma of the larynx. Laryngoscope 1971; 81:1503-1507.
- Amer, M.H., Al-Sarraf, M., Vaitkevics, V.H.: Factors that effect response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer. Cancer 1979; 43:2202-2206.
- Amiel, J.L.: Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease. In: Histocompatibility testing, eds. Curtoni, E.S., Mattinez, P.L. and Tosi, R.M. Munksgaard, Copenhagen, 1967. pp.79.
- Andrieu-Guitrancourt, J., Brossard-Légrand, M., Happich, J.L. et al. Endoscopie systematique de l'oesophage au cours des cancers buccaux, pharynges et larynges. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 1975; 92:659-666.
- Arseneau, J.C., Sponzo, R.W., Lewin, D.L. et al.: Nonlymphamous malignant tumours complicating Hodgkin's disease. N. Engl. J.Med. 1972; 287:1119-1122.
- Atkins, J.P. jr., Keane, W.M., Young, K.A. et al: Value of panendoscopy in determination of second primary tumor: a study of 451 cases of head and neck cancer. Arch. otolaryngol. 1984; 110:513-534.
- Atkinson, D., Fleming, S.M., Weaver, A.: Triple endoscopy. A valuable procedure in head and neck cancer. Am. J.Surg. 1982; 144:416-419.
- Auerbach, O., Gere, J.B., Pawlowski, J.M.: Carcinoma in situ and early invasive carcinoma occurring in the tracheobronchial trees in cases of bronchial carcinoma. J. Thoracic Surg. 1957; 34: 298-309.
- Berg, J.W., Hutter, R.V.D., Foote, F.W. jr.: The unique association between salivary gland cancer and breast cancer. JAMA 1968; 204:771-774.
- Berg, J.W., Schottenfeld, D., Ritter, F.: Incidence of multiple primary cancer. III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. J. Natl. Cancer Inst. 1970; 44:263-274.
- Berg, J.W., Schottenfeld, D. Multiple primary cancers at Memorial Hospital 1949-1962. Cancer 1977; 200:1801-1805.
- Bergsagel, D.E., Bailey, A.J., Langley, G.R. et al. The chemotherapy of plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. N.Engl. J. Med. 1979; 301:743-748.
- Berlin, N.I. Buncher, C.R., Fontana, R.S. et al: The National Cancer Institute cooperative early lung cancer detection program: results of the initial screen (prevalence): introduction. Amer.Rev. Respir. Dis. 1984;

- Billroth, Th. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. 8e Aufl. G. Reimer, Berlin, 1869.
- Black, R.J., Gluckman, J.L. Shumrick, D.A.: Multiple primary tumours of the upper aerodigestive tract. Clin. Otolaryngol. 1983; 8:277-281.
- Bloomfield, C.D., Brunning, R.D.: Acute leukemia as a terminal event in nonleukemic hematopoietic disorders. Semin.Oncol. 1976; 3:297-317.
- Bodmer, J.G., Pickbourne, P., Richards, S.: Histocompatibility Testing. Munksgaard, Copenhagen, 1977.
- Boice, J.D., Hutchison, G.B.: Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer: ten year follow-up of an international study. J. Natl. Cancer Inst. 1980; 65:115-129.
- Brett, G.Z.: Bronchial carcinoma in men detected by selective and unselective miniature radiography: a review of 288 cases. Tubercle 1959; 40:192-195.
- Brody, R.S., Schottenfeld, D., Reid, A.: Multiple primary cancer risk after therapy for Hodgkin's disease. Cancer 1977; 40:1917-1926.
- Brown, M.: Second primaries in cases of cancer of the larynx. J.Laryngol. Otol. 1978; 92:991-996.
- Burke, E.M.: Metastases in squamous cell carcinoma. Am. J. Cancer 1979; 30:493-503.
- Cachin, Y., Loboinski, B., Schwaab, G.: Association de cancers broncho-pulmonaires et de cancers des voies aéro-digestives supérieures (43 cas). J. Fr. d'Otorhinolaryngol. 1978; 27:15-17.
- Cahan, W.G., Montemayer, D.B.: Cancer of the larynx and lung in the same patient. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 1962; 44:309-320.
- Cahan, W.G.: Multiple primary cancers of the lung, esophagus, and other sites. Cancer 1977; 40:1954-1960.
- Cancer Patient Survival, report no. 5, DHEW. Publ. no. 1977; 77-912.
- Canellos, G.P., DeVita, V.T., Arseneau, J.C. et al.: Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission. Lancet 1975; 1:847-850.
- Canellos, G.P.: Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission. Lancet 1975; 1:1294.
- Casciato, D.A., Scott, J.L.: Acute leukemia following prolonged cytotoxic agent therapy. Medicine 1979; 58:32-47.
- Castigliano, S.C.: Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers, involving mouth, pharynx and larynx. J.Amer. Dent.Ass. 1968; 77:580-585.
- Chan, S.H., Day, N.E., Kunaratnam, N. et al: HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese - a further study. Int. J. Cancer 1983; 32:171-176.
- Coleman, C.W., Williams, G.J., Flint, A. et al.: Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. N.Engl. J. Med. 1977;

- Collins, W.T., Gall. et al: Gastric carcinoma - a multicentric lesion. Cancer 1952; 5:62-72.
- Crile, G.W.: Carcinoma of the jaws, tongue, cheek and lips. Surg. Gynaecol. Obstet. 1923; 36:159-184.
- Croll, G.A., Broek, P. van den, Tiwari, R.M. et al: Verticale partiële laryngectomie. N.T.v.G. 1985; 129: 445-449.
- D'Amaro, J., Bach, F.H., van Rood, J.J. et al: HLA-C associations with acute leukaemia. The Lancet 1984; 1:1176-1178.
- Dellon, A.L., Chretien. P.B., Potvin, C. et al: Multiple primary malignant neoplasms. Arch. Surg. 1975; 110:156-160.
- Dennington, M.L., Caster, D.R., Meyers, A.D.: Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma. Laryngoscope 1980; 90:196-201.
- Deviri, E., Bazbal, A. Goldsher, M. et al: Occurrence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976). Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1982; 91:261-265.
- Docherty, M.B., Lovelady, S.B., Fonst, G.T. jr.: Carcinoma of the corpus uteri in young women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1955; 61:966-981.
- Doiron, D.R., Profio, E., Vincent, R.G. et al: Fluorescence bronchoscopy for the detection of lung cancer. Chest 1979; 76:27-32.
- Doll, R., Hill, A.B.: Mortality in relation to smoking: Ten years observations of British doctors. Br. Med. J. 1964; 1:1399-1410.
- Dunn, J.E., Bragg, K.K., Sautter, G. et al: Breast cancer risk following a major salivary gland carcinoma. Cancer 1972; 29:1343-1346.
- Einhorn, N.: Acute leukemia after chemotherapy (melphalan). Cancer 1978; 41:444-447.
- Ferlito, A., Di Bonito, L.: Primary cancer of the larynx associated with primary lung cancer. ORL 1976; 38:230-245.
- Fairchild, W.V., Spence, C.R., Solomon, H.D. et al.: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. J. Urol. 1979; 122:163-164.
- Flehinger, B.J., Melamed, M.R., Zaman M.B. et al: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. Amer. Rev. Respir. Dis. 1984; 130:555-560.
- Fontana, R.S., Sanderson, D.R., Taylor, W.F. et al: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. Amer.Rev. Respir.Dis. 1984; 130:561-565.
- Francois, J.: Retinoblastoma and osteogenic sarcoma. Ophthalmologica 1977; 175:185-191.
- Fraumeni, J.F. jr., Lloyd, J.W., Smith, E.M. et al.: Cancer mortality amongst nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. J. Natl.Cancer Inst. 1969; 42:455-468.

- Fraumeni, J.F. jr.: Genetic factors. In: Cancer medicine. Holland, J.F., Frei, E. III. eds. Lea en Febiger, Philadelphia 1973. pp 7-15.
- Fraumeni, J.F. jr., Hoover, R.: Immunosurveillance and cancer. Epidemiologic observations. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1977; 47: 121-126.
- Frazer, G.K., Volkers, W.S., Bernini, L.F. et al: Gene frequencies in a Dutch population. Hum. Heredity 1974; 24:435-448.
- Frost, J.K., Ball, W.C., Levin, M.L. et al.: Early cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Amer. Rev.Respir. Dis. 1984; 130: 549-554.
- Gardner, E.J., Richards, R.C.: Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. Am. J. Hum. Genet. 1953; 5: 139-147.
- Gilliam, A.G.: Fertility and cancer of the breast and uterine cervix: comparison between rates of pregnancy in women with cancer at these and other sites. J. Natl. Cancer Inst. 1951; 12: 287-304.
- Gillis, T.M., Incze, J., Strong M.S. et al.: Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ and microinvasive cancer of the larynx. Am. J. Surg. 1983; 146: 512-519.
- Gluckman, J.L., Grissman, J.D., Donegan, J.O.: Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Head and Neck Surg. 1980; 3: 90-96.
- Gluckman, J.L., Grissman, J.D.: Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope 1983; 93: 71-74.
- Goepfert, H.: Are we making any progress? Arch. Otolaryngol. 1984; 110: 562-563.
- Gonzalez, F., Trujillo, J.M., Alexanian, R.: Acute leukemia in multiple myeloma. Ann. Intern Med. 1977; 86: 440-443.
- Goolden, A.W.: Radiation cancer of the pharynx. Br. Med. J. 1951; 2: 1110-1112.
- Goolden, A.W.: Radiation cancer. A review with special reference to radiation tumours in the pharynx, larynx and thyroid. Br. J. Radiol. 1957; 30: 626-640.
- Green, T.H. jr., Ulfelder, H., Meigs, J.V.: Epidermoid carcinoma of the vulva. Am. J. Obstet. Gynaecol. 1958; 75: 834-864.
- Greenwald, P., Korn, R.F., Hasca, P.C. et al.: Cancer in United States jews. Cancer Res. 1975; 35: 3507-3512.
- Gregorie, H.B., Horger, E.O., Ward, J.L.: Hematoporphyrin derivative fluorescence in malignant neoplasms. Ann.Surg. 1968; 167:820-828.
- Grossman, T.W., Toohill, R.J., Lehman, R.H., et al: Role of esophagoscopy in the evaluation of patients with head and neck carcinoma. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1983; 92: 369-372.
- Grzybowski, S., Coy, P.: Early diagnosis of carcinoma of the lung: simultaneous screening with chest x-ray and sputum cytology. Cancer 1970; 25: 113-120.
- Hall, P.J., Levin, A.G., Entwistle, C.C. et al: HLA-antigens in East African black patients with Burkitt's lymphoma or nasopharyngeal carcinoma and in controls: a pilot study. Hum. Immunol 1982; 5:91-105.
- Harnett, W.L.: A statistical report on 2529 cases of cancer of the breast. Br. J. Cancer 1948; 2: 212-239.
- Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C.: Hematoporphyrin derivative and Laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 1982; 81:269-277.
- Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C. et al: Photoradiation therapy with hematoporphyrin derivative in early and stage I lung cancer. Chest 1984; 86:169-177.
- Healy, G.B., Strong, M.S., Uchmahli, A. et al.: Carcinoma of the palatine arch. Am. J. Surg. 1976; 131: 498-503.
- Heiberg, B., Heiberg, P.: Some investigations into the occurrence of carcinoma of the breast with special reference to the ovarian function. Acta Chir. Scand. 1940; 83: 479-496.
- Hellquist, H., Lundgren, J., Olofsson J.: Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords. Clin. Otolaryngol. 1982; 7: 11-27.
- Hodge, K.M., Flynn, M.B., Drury, T.: Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in non-users of tobacco. Cancer 1985; 55: 1232-1235.
- Hordijk, G.J., de Jong, J.M.A.: Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer. J. Laryngol. and Otol. 1983; 97: 619-621.
- Hors, J., Gony, J., Andrieu, J-M. et al: HLA et susceptibilite au cancer. J.D'Hematol. 1984; 7: 30-38.
- Ihde, D.C., Cohen, M.H., Beznath, A.M. et al.: Serial fiber bronchoscopy during chemotherapy of small cell carcinoma of the lung. Chest 1978; 74: 531-536.
- Incze, J., Vaughan, C.W., Lui, P. et al.: Premalignant changes in normal appearing epithelium in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Am. J. Surg. 1982; 144: 401-405.
- Jensen, R.D., Miller, R.W.: Retinoblastoma: epidemiologic characteristics. New Engl. J. Med. 1971; 285: 307-311.
- Jesse, R.H., Sugarbaker, E.V.: Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. Am. J. Surg. 1962; 132: 435-458.
- Johnson, G.J., Summivskill, W.H.J., Anderson, V.E. et al.: Clinical and genetic investigation of a large kindred with multiple endocrine adenomatosis. New Engl. J. Med. 1967; 277: 1379-1385.
- Jones, E.N., Biggar, R.J., Nkruman, F.K. et al: Study of the HLA system in Burkitt's lymphoma. Hum. Immunol. 1980; 3:207-210.
- Kapsinow, R.: Multiple primary cancer: a classification with report of cases. J. La State Med. Soc. 1962; 114: 194-200.
- Kato, H. and Cortese, D.A.: Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and Laser photoradiation. Clin. Chest Med. 1985; 6:237-253.

Kersey, J.M., Spector, B.D., Cood, R.A.: Primary immunodeficiency diseases and cancer: the immunodeficiency-cancer registry. *Int. J. Cancer* 1973; 12: 333-347.

Keller, A.Z., Terris, M.: The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx. *Am. J. Public Health* 1965; 55: 1578-1785.

Keller, A.Z.: Alcohol, tobacco and age factors in the relative frequency of cancer among males with and without liver cirrhosis. *Am. J. Epidemiol.* 1977; 106: 194-202.

Kissin, B.: Head and neck cancer in alcoholics; the relationship to drinking, smoking and dietary patterns. *JAMA* 1973; 224: 1174-1175.

Kitchin, P.D., Ellsworth, N.M.: Pleiotropic effects of the gene for retinoblastoma. *J. Med. Genet.* 1974; 11: 244-246.

Kim, J.H., Chu, F.C., Woodard, H.Q. et al.: Radiation-induced soft tissue and bone sarcoma. *Radiology* 1978; 129: 501-508.

Knudson, A.G.jr., Strong, L.L., Anderson, D.E.: Heredity and cancer in man. *Drog. Med. Genet.* 1973; 9: 113-158.

Kogelnik, H.D., Fletcher, G.H., Jesse, R.H.: Clinical course of patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts with no evidence of disease 5 years after initial treatment. *Radiology* 1975; 115: 423-427.

Lawson, L., Som, M.: Second primary cancer after irradiation of laryngeal cancer. *Ann. Otol.* 1975; 84: 771-775.

Leipzig, B., Zellmer, J.E., Klug, D. and the panendoscopy study group: The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol.* 1985; 111:589-594.

Leonard, J.R., Beck, W.L.: Hematoporphyrin fluorescence. An aid in diagnosis of malignant neoplasms. *Laryngoscope* 1971; 81:365-372.

Lilienfeld, A.M., Levin, M.L., Moore, G.E.: The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *Arch. Int. Med.* 1956; 98: 129-135.

Lilienfeld, A.M.: The epidemiology of breast cancer. *Cancer Res.* 1963; 23: 1503-1513.

Loghem, E. van: Genetic studies on human immunoglobulins (Ed: D.M. Weir) In: *Handbook of experimental immunology*, Blackwell Scientific publication, Edinburgh, 1978.

Maisel, R.M., Vermeersch, H.: Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1981; 90:460-464.

Markman, M.: Second primary respiratory tract and oesophageal cancers following head and neck malignancies. *Lancet* 1981; 2:1230.

Martin, G., Glanz, H. Kleinsasser, O.: Multiple Maligne Tumoren bei Patienten mit Larynxkarzinomen. *Laryng. Rhinol.* 1979; 58:756-763.

Mashberg, A., Garfinkel, L., Harris, S. Alcohol as a primary risk factor in oral

squamous carcinoma. *Cancer* 1981; 31:146-155.

Matthews, M.J., Gordon, P.R.: Morphology of pulmonary and pleural malignancies. In: Straus, M.J. (ed): *Lung Cancer clinical diagnosis and treatment*. New York, Grune and Stratton. 1977.

McCoy, G.D.: A biochemical approach to the etiology of alcohol related cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1978; 88:59-62.

McQuirt, W.F., Matthews, B., Kaufman, J.A.: Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer. *Cancer* 1982; 50:1195-1199.

McQuirt, W.F.: Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* 1982; 92:569-576.

Meadows, A.T., D'Angio, G.J., Mike, V. et al: Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 1977; 40:1903-1911.

Merino, O.R., Lindberg, R.D., Fletcher, G.H.: An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977; 40:145-151.

Mersheimer, W.L., Ringel, A., Eisenberg, H.: Some characteristics of multiple primary cancers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1964; 114:896-921.

Miyahara, H., Yoshino, K., Umatami, K. et al: Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *JLO* 1985; 99:999-1004.

Moertel, G.G.: Multiple primary neoplasms: their incidence and significance. *Recent Results. Cancer Res.* 1966; 7.

Moertel, G.G., Elveback, L.R.: The association between salivary gland cancer and breast cancer. *J.A.M.A.* 1969; 210: 306-308.

Moertel, G.G.: Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer* 1977; 40:1786-1792.

Moore, C., Catlin, D.: Anatomic origins and locations of oral cancer. *Am. J. Surg.* 1967; 114: 510-513.

Moore, C.: Smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *JAMA* 1965; 191:283-286.

Moore, C.: Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *J.A.M.A.* 1971; 218:553-558.

Morton, R.F., Villasanta, U.: New cancers arising in 1563 patients with carcinoma of the cervix treated by irradiation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973; 115: 462-466.

Mulvihill, J.J.: Genetic reperatory of human neoplasia. In: Mulvihill, J.J., Miller, R.W., Fraumeni, J.F. jr. (eds.): *Genetics of human cancer*. Raven Press, New York, 1977.

Nash, F.A., Morgan, J.M., Tomkins, J.G.: South London lung cancer study. *Br. Med. J.* 1968; 2:715-721.

Neel, H.B. III, Woolner, L.B., Sanderson, D.R.: Sputum cytologic diagnosis of upper respiratory tract cancer. *Ann. Otol.Rhinol.Laryngol.* 1978;

- Neel, H.B. III, Sanderson, D.R., Fontana, R.S. et al: Sputum cytologic diagnosis of upper respiratory tract cancer: second report. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1981; 90:312-315.
- Neel, H.B. III: Routine panendoscopy - Is it necessary every time ? *Arch. Otolaryngol.* 1984; 110:531-532.
- Newell, G.R., Krenentz, E.T., Roberts, J.D.: Multiple primary neoplasma in blacks compared to whites. II Further cancers in patients with cancer of the buccal cavity and pharynx. *J. Natl. Cancer Inst.* 1974; 52: 639-642.
- Ockhuizen, Th., Pandey, J.P., Veltri, R.W.V. et al.: Immunoglobulin allotypes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1982; 49: 2021-2024.
- O'Brien, P.H., Carlson, R., Steubner, E.A., Staley, C.T.: Distant metastasis in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1971; 27: 304-307.
- Olde Kalter, P.H.M.T.: Morphometry and squamous cell hyperplasia of the larynx. *Proefschrift, Amsterdam*, 1986.
- Ossoff, R.H., Pelzer, H.J., Atiyah, R.A. et al: Potential applications of photoradiation therapy in head and neck surgery. *Arch. Otolaryngol.* 1984; 110:728-730.
- Papac, R.J.: Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer* 1984; 53: 342-345.
- Pasche, R., Savary, M., Monnier, P.H.: Multifocalite du carcinome epidermoide sur les voies digestives superieure et respiratoires distales: technique du diagnostic endoscopique. *Acta Endoscopica* 1981; 11:277-291.
- Pedersen-Bjergaard, J., Nissen, N.I., Sorensen, H.M. et al. : Acute non-lymphocytic leukemia in patients with ovarian carcinoma following long-term treatment with treosulfan (=dihydroxy-busulfan). *Cancer* 1980; 45:19-29.
- Pelloni, S.: Doppelkarzinome in Larynx und Lungen. *Schweiz. Med. Wrschr.* 1975; 105:844-848.
- Penn, I., Starzl, T.E.: A summary of the status of de novo cancer in transplant recipients. *Transplant. Proc.* 1972; 4: 719-732.
- Plotz, P.M., Klippel, J.H., Dekker, J.L. et al.: Bladder complication in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 221-223.
- Pollack, M.S., Safari, B., Myskowski, P.L. et al: Frequencies of HLA and Gm immunogenetic markers in Kaposi's sarcoma. *Tissue Antigens* 1983; 21:1-8.
- Prior, P., Waterhouse, J.A.M.: Second primary cancers in patients with tumours of the salivary glands. *Br.J. Cancer* 1977; 36:362-367.
- Probert, J.C., Thompson, R.W., Bagshaw, M.A.: Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer* 1974; 33: 127-133.
- Reiner, R.R., Hoover, R., Fraumeni, J.F. jr. et al.: Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarium cancer. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 177-181.
- Rilke, F., Carbone, A., Clemente, C. et al: Surgical pathology of resectable lung cancer. *Proc. Cancer Ther. Res.* 1979; 11:129-142.
- Rodriguez, V., Bodey, G.D., Trujillo, J.M. et al.: Previous radiation exposure in patients with leukemia. *Arch. Intern Med.* 1973; 132: 874-877.
- Rodriguez, E., Castella, J., Puzo, C. et al: Lung cancer in patients with tracheostomy due to cancer of the larynx. *Resp.* 1984; 46:323-327.
- Rood, J.J. van, Leeuwen, A. van, Floem, J.S.: Simultaneous detection of two cell populations by two-colour fluorescence and application to the recognition of B-cell determinants. *Nature* 1976; 262:795-797.
- Rosner, F., Grunwald, H.: Hodgkin's disease and acute leukemia. *Am. J. Med.* 1975; 58:339-353.
- Rothman, K., Keller, A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J. Chron. Dis.* 1972; 25: 711-716.
- Rothman, K.: The estimation of synergy or antagonism. *Am. J. Epidemiol.* 1976; 103: 506-511.
- Rothman, K.J.: The effect of alcohol consumption on risk of cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1978; 88: 51-55.
- Rubinstein, L.J.: Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology, 2nd series. Fasc. 6, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1972, pp. 302-303.
- Safai, B., Myskowski, P.L., Dupont, B. et al: Association of HLA-DR5 with mycosis fungoides. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 80:395-397.
- Savary, M., Cransaz, P.H., Monnier, P. La place de l'endoscopie totale aerodigestive superieure en cancerologie. *Schweiz Med. Wrschr.* 1979; 109:838-840.
- Schifter, S., Vendelbo, L., Jensen, O.M. et al: Ewing's tumour following bilateral retinoblastoma. *Cancer* 1983; 51:1746-1749.
- Schimke, R.N., Hartman, W.H., Prout, T.E. et al.: Synchome of bi-lateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. *N. Engl. J. Med.* 1966; 279: 1-7.
- Schoenberg, B.S., Greenberg, R.A., Eisenberg, H.: Occurrence of certain multiple primary cancers in females. *J. Natl. Cancer Inst.* 1969 ; 43: 15-32.
- Schoenberg, B.S.: Multiple primary malignant neoplasms. *Recent Results. Cancer Res.* 1977; 58.
- Schottenfeld, D., Berg, J.W., Vitshy, B.: Incidence of multiple primary cancers. II. Index cancers arising in the stomach and lower digestive tract. *J. Natl.Cancer Inst.* 1969; 43: 77-86.
- Schottenfeld, D., Gantt, R.C., Wynder, E.L.: The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung. A

- prospective study. *Prev. Med.* 1974; 3: 277-293.
- Schottenfeld, D. and Berg, J.W.: Epidemiology of multiple primary cancers. In: *Cancer epidemiology and prevention. Current concepts*, D. Schottenfeld (ed.) Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1975; pp. 419-420.
- Schottenfeld, D.: Alcohol as a co-factor in the etiology of cancer. *Cancer* 1979; 43: 1962-1966.
- Seidman, H.: Lung cancer among Jewish, Catholic and Protestant males in New York City. *Cancer* 1966; 19:185-190.
- Seydel, H.G.: The risk of tumor induction in man following medical irradiation for malignant neoplasms. *Cancer* 1975; 35: 1641-1645.
- Shapshay, S.M., Hong, W.K., Fried, M.P. et al.: Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol. and Head and Neck Surg.* 1980; 88:373-377.
- Skinner, D.G., Richie, J.P., Cooper, P.H. et al.: The clinical significance of carcinoma in situ of the bladder and its association with overt carcinoma. *J. Urol.* 1974; 112: 68-71.
- Slaughter, D.P.: Multicentric origin of intraoral carcinoma. *Surgery* 1946; 20:133-146.
- Slaughter, D.P., Southwick, H.W., Smejhel, W.: Field cancerization in oral stratified epithelium. *Cancer* 1953; 6: 963-968.
- Snow, G.B., Karim, A.B.M.F.: *Behandeling van larynxcarcinoom*. N.T.v.G. 1982; 126: 1096-1100.
- Snow, G.B., Annyas, A.A., Slooten E.A. van, et al: Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin. Otolaryngol.* 1982; 7: 185-192.
- Snow, G.B., Balm, A.J.M., Arendse, J.W. et al: Prognostic factors in neck node metastases. In: *Treatment of metastatic cancer of the head and neck*. Eds. Larson, D.L., Guillaumondegui, O.M., Ballantyne, A.J.) MacMillan Publishing Company, New York. Geaccepteerd voor publicatie, 1985.
- Som, M.L., Peimer, R.: Postcricoid carcinoma as a sequel to radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* 1955; 62: 428-431.
- Sommers, S.C., Hertig, A.T., Bengtloft, H.: Genesis of endometrial carcinoma. II. Cases 19 to 35 years old. *Cancer* 1949; 2: 957-963.
- Souadjian, J.V., Silverstein, M.N., Titus, J.: Thymoma and Cancer. *Cancer* 1968; 22: 1221-1225.
- Spitz, M.R., Newell, G.R., Gibeau, J.M. et al.: Multiple primary cancer risk in patients with major salivary gland carcinoma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1985; 94: 129-132.
- Speert, H.: Carcinoma of the endometrium in young women. *Surg. Gynec.Obstet.* 1949; 88: 322-336.
- Stefani, S., Eells, R.W.: Carcinoma of the hypopharynx. A study of distant metastases, treatment failures and multiple primary cancers in 215 male patients. *Laryngoscope* 1971; 81: 1491-1498.
- Stewart, F.W., Treves, W.: Lymphangiosarcoma in post mastectomy lymphedema. Report of 6 cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64-81.
- Stapperman, B.S., Fitzpatrick, P.J.: Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981; 62: 547-549.
- Steide, T., Christensen, B.C.: Bladder tumors induced by chlornaphazine. *Acta Med. Scand.* 1969; 185: 133-137.
- Sturcot, J., Despres, J.P., St. Pierre, F.: Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon. Report of two cases. *Dis. Colon Rectum* 1959; 2:465-568.
- Stuyens, A.J.: Incidence trends of laryngeal cancer in relation to national alcohol and tobacco consumption. In: K.Magnus (ed) *Trends in cancer incidence. Causes and medical implications*. Oslo, 1982.
- Stuyens, A.J., Audigier, J.C.: Double wave cohort increase of oesophageal and laryngeal cancer in France in relation to reduced alcohol consumption during the second world war. *Digestion* 1976; 14: 197-208.
- Stueel, J.G. van den, Dugas, D.J., Loon, J. et al: HLA typing in non-Hodgkin's lymphomas. *Tissue antigens* 1980; 20:364-371.
- Stikram, B.: Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol* 1984; 110: 564-565.
- St Vincent, R.G., Marchetta, F.: The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. *Am. J. Surg.* 1963; 106: 501-505.
- St Vincent, R.G., Pickren, J.W., Lane, W.W. et al: The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. *Cancer* 1977; 39: 1647-1655.
- St. Vries, R.R.P. de, Rood, J.J. van: Het HLA systeem; een functionele benadering. N.T.v.G. 1982; 126:150-154.
- St. Rabec, D.P.: Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive tract. *Ann. Otol. Rhinol.* 1979; 88: 846-854.
- St. Jagenfeld, D.J.H., Harwood, A.R., Bryce, D.P. et al: Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 1980; 46:1883-1886.
- St. Jagenfeld, D.J.H., Harwood, A.R., Bryce, D.P. et al.: Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* 1981; 102: 135-137.
- St. Hall, R.L., Clausen, K.D.: Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293:271-273.
- St. Warren, S., Gates, O.: Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study. *Am. J. Cancer* 1932; 51: 1358-1403.
- St. Leaver, A., Fleming, S.M., Knechtges, T.C. et al: Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer. *Surgery* 1979; 86: 493-496.
- St. Weiss, W., Boncot, K.E., Cooper, D.A.: The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Survival factors in bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1973; 216: 2119-2123.

- Wile, A.G., Norotny, J., Mason, G.R. et al: Photoradiation therapy of head and neck cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1984; 6:39-43.
- Williams, R.R., Horn, J.W.: Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients. Interview study from the third national cancer survey. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977; 58: 525-547.
- Winchester, R., Toguchi, T., Szer, I. et al: Association of susceptibility to certain hematopoietic malignancies with a presence of Ia allodeterminants distinct from the DR series, utility of monoclonal antibody reagents. *Immunological Rev.* 1983;70:155-166.
- Wittingham, S., Mathews, J.D., Schaufield, M.S. et al: Interactive effect of Gm allotypes and HLA-B locus antigens on the human antibody response to a bacterial antigen. *Clin. Exp. Immunol.* 1980; 40:8-15.
- Wolf, P. de, Lange, P.H., Shepherd, R. et al: Association of HLA and renal cell carcinoma. *Hum. Immunol.* 1981; 1:41-44.
- Woodruff, R.K., Breenley, R.L., Whitehouse, J.M.A., et al. : Hodgkin's disease occurring during acute leukemia in remission. *Lancet* 1977; 2: 900-903.
- Wynder, E.L., Hultberg, J., Jacobson, G. Bross, I.D.J.: Environmental factors in cancer of the upper alimentary tract - a Swedish study with special response to Plummer Vinson (Paterson-Kelly) syndrome. *Cancer* 1957; 19: 470-487.
- Wynder, E.L., Dodo, H., Bloch, D.A. et al.: Epidemiologic investigations of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. *Cancer* 1969; 24: 730-739.
- Wynder, E.L., Bross, I.D.J., Bay, E.: A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 1976; 9: 86-110.
- Wynder, E.L., Covey, L.S., Mabuchi, K., et al.: Environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 1976; 38: 1591-1601.
- Wynder, E.L., Mushinski, M.H., Spirah, J.C.: Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40: 1872-1878.
- Wynder, E.L., Stellman, S.D.: Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Res.* 1977; 37: 4608-4622.

CURRICULUM VITAE

Nicolaas de Vries, geboren op 26 juli 1956 te Rotterdam, behaalde in 1975 het diploma Gymnasium-beta aan de Caland Scholengemeenschap te Rotterdam.

Van 1975 tot 1976 studeerde hij Tandheelkunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Van 1976 tot 1982 studeerde hij Medicijnen aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. In 1982 behaalde hij het arts diploma.

Vanaf 1-7-1982 is hij werkzaam op de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van de Vrije Universiteit (Hoofd: Prof.Dr.G.B.Snow), alwaar hij op 1-1-1983 zijn opleiding tot KNO-arts begon.