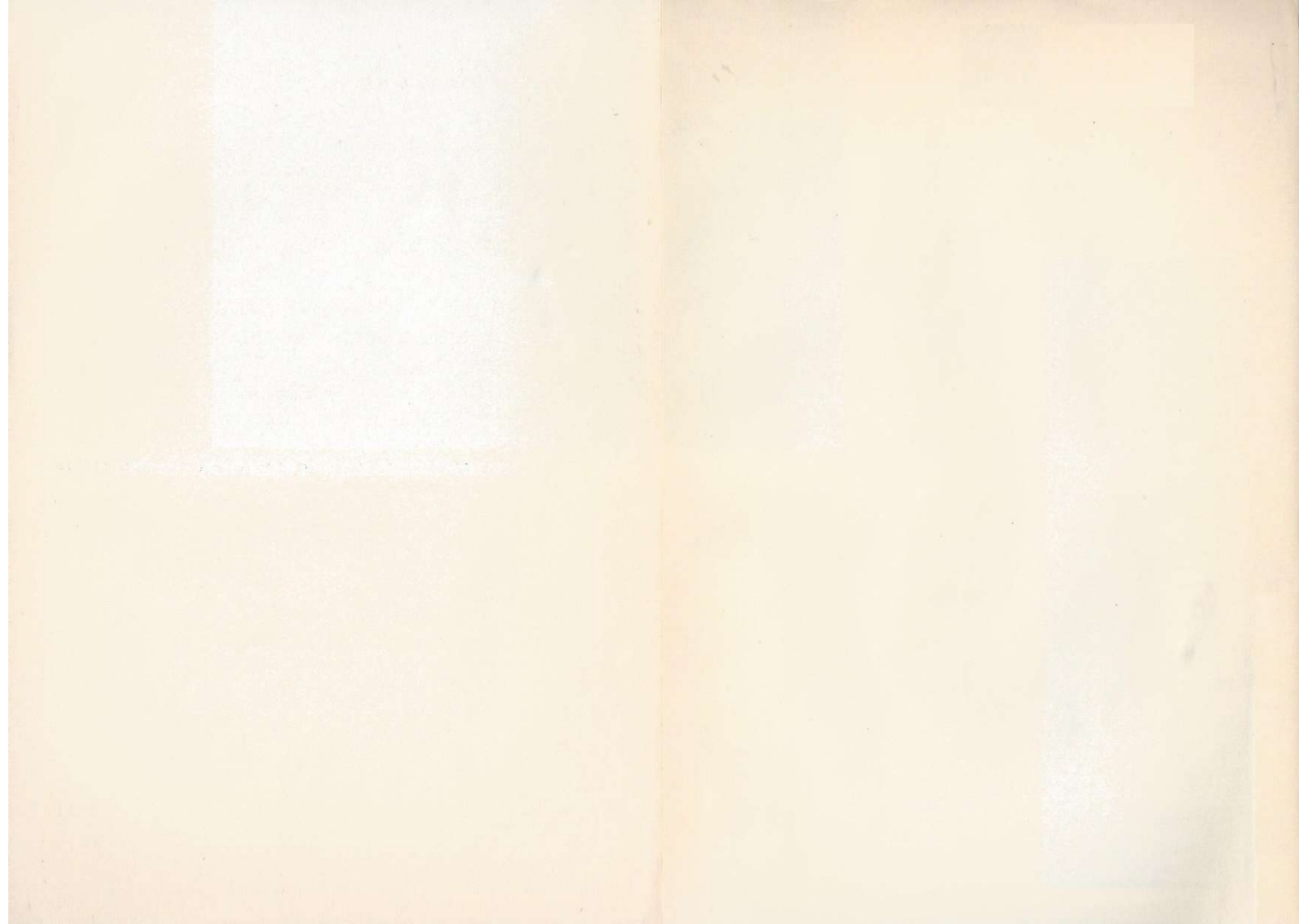


BEHANDELING VAN KANKER
VAN HET STROTTENHOOFD

J. S. J. MEIJER — BEHANDELING VAN KANKER VAN HET STROTTENHOOFD

J. S. J. MEIJER



BEHANDELING VAN KANKER VAN HET STROTTENHOOFD

BEHANDELING VAN KANKER
VAN HET
STROTTENHOOFD

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT
VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DE RECTOR
MAGNIFICUS DR. N. A. DONKERSLOOT, HOOG-
LERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VER-
DEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP
DONDERDAG 12 APRIL 1951, DES NAMIDDAGS
TE 3 UUR

DOOR

JOHANNES SIMON JACOB MEIJER
GEBOREN TE 'S HEERENBERG

1951
DRUKKERIJ HOLLAND, N. V., AMSTERDAM

Promotor: PROF. DR L. B. W. JONGKEES

*Dit proefschrift is bewerkt in het Antoni van Leeuwenhoekhuis
te Amsterdam (Dr W. F. Wassink)*

*Aan mijn vrouw
Aan mijn kinderen*

VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, lectoren en privaat-docenten van de Natuurphilosophische en Medische Faculteiten te Amsterdam dank te zeggen voor het onderwijs, dat ik van U genoten heb.

Met weemoed herdenk ik mijn leermeester, Professor de Kleyn, onder wiens leiding een aanvang werd gemaakt met dit onderzoek en wiens heengaan ook voor mij persoonlijk een groot verlies was. Het was een groot voorrecht onder zijn kundige en inspirerende leiding te mogen werken. Zijn raadgevingen hebben mij tot groter krachtsinspanning aangespoord, zijn hoogstaand voorbeeld, en bovenal, zijn beminnelijke persoonlijkheid, zullen mij altijd voor ogen blijven staan.

Hooggeleerde Jongkees, dat ik bij U heb mogen promoveren, stel ik op hoge prijs. Uw belangstelling en bewijzen van grote welwillendheid hebben mij een grote steun gegeven voor mijn verdere loopbaan. Uw veelzijdige kennis en critische geest hebben belangrijk bijgedragen tot het voleindigen van dit proefschrift, hetgeen zowel aan de vorm, waarin deze studie is vervat als aan de uiteindelijke resultaten is ten goede gekomen. Voor dit alles ben ik U dan ook zeer dankbaar.

Zeergeleerde Wassink, ik ben U grote dankbaarheid verschuldigd voor de wijze, waarop U mij heeft willen leiden bij de bewerking van het materiaal uit Uw Kliniek. Uw grote vaardigheid en energie hebben mij steeds met bewondering vervuld en ik zal het steeds een groot voorrecht blijven vinden, dat U mij van Uw grote kennis van het kankervraagstuk heeft willen meedelen. De tijd, in Uw Kliniek doorgebracht, reken ik tot het beste deel mijner leerjaren.

Zeergeleerde Bijtel, U dank ik voor de wijze waarop U mijn eerste schreden op het pad der keel-, neus- en oorheelkunde hebt geleid. Uw grote ervaring in de practische uitoefening van dit specialisme heeft belangrijk bijgedragen tot mijn opleiding en de grote bereidwilligheid, waarmee U mij van het begin af

heeft terzijde gestaan, zal mij steeds in dankbare herinnering blijven.

Zeergeleerde van Dishoeck, U wil ik gaarne danken voor Uw hulp bij de operatieve opleiding en vooral voor de adviezen die U mij, bij moeilijke vraagstukken, heeft willen verlenen.

Zeergeleerde Gerlings, voor de grote welwillendheid, waarmee U mij bent tegemoet getreden, ben ik U zeer verplicht. De talrijke gesprekken, waarin Uw uitgebreide kennis naar voren kwam, zijn mij van veel nut geweest.

Geleerde Lokkerbol, de prettige wijze, waarop U mij, ondanks Uw zeer drukke werkzaamheden, steeds een deel van Uw tijd heeft willen afstaan, hebben mij tegenover U zeer verplicht. Aan Uw uitgebreide radiologische kennis en Uw onvermoeide belangstelling is het voor een groot deel te danken, dat de resultaten van dit proefschrift op een wetenschappelijk verantwoorde wijze naar voren zijn gekomen.

Geleerde Struben, de hartelijke en collegiale geest, die U in de Kliniek steeds wist te scheppen en de klinische en praktische kennis die U mij heeft bijgebracht, zullen mij steeds tot dankbaarheid stemmen.

Ten slotte wil ik allen, die op enigerlei wijze hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift, mijn dank betuigen, waarbij ik vooral Mejuffrouw de Hullu en Mejuffrouw Meijer zeer erkentelijk ben voor de arbeid, die zij voor mij verricht hebben.

INHOUD

VOORWOORD	IX
HOOFDSTUK I. <i>Inleiding. Anatomische begrenzing van de inwendige larynx. Indeling der gezwellen naar plaats</i>	1
A. Anatomische grenzen	1
B. Indeling der gezwellen van het inwendige van de larynx naar de zetel en de betekenis daarvan	4
HOOFDSTUK II. <i>Geschiedkundig overzicht en factoren die bij het vergelijken der gevallen van belang zijn</i>	14
§ A. „Chirurgische periode”. Eerste successen en nieuwe factoren, die van invloed op het resultaat zijn	14
§ B. De periode, aansluitend aan de nieuwe methode van bestraling volgens Coutard	18
§ C. Bijkomende factoren, welke mede het resultaat bepalen van de Röntgenbestraling van larynxcarcinomen	23
I. <i>Complicaties van de bestraling</i>	23
II. <i>Algemene toestand van de patiënten</i>	27
HOOFDSTUK III. <i>Bestraling met radium. De verschillende wijzen van aanwending. Over de invloed van metastasen op het resultaat</i>	31
HOOFDSTUK IV. <i>Statistieken uit de literatuur verzameld</i>	40
HOOFDSTUK V. <i>Eigen materiaal</i>	44
SLOTBESCHOUWINGEN	88
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	92
SUMMARY AND CONCLUSIONS	94
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	96
GERAADPLEEGDE LITERATUUR	98

HOOFDSTUK I

Inleiding.

Anatomische begrenzing van de inwendige larynx.

Indeling der gezwellen naar plaats.

De literatuur over de gezwellen van het inwendige van het strottenhoofd maakt een verwarde indruk. Indeling der gevallen, diagnostiek, prognostiek en therapie wisselen van schrijver tot schrijver. Zelfs de weinig gelukkige term: „inwendige larynxgezwollen” heeft geen nauwkeurig omschreven inhoud. Uiteraard lopen de uitkomsten der behandeling zeer uiteen; zij zijn veelal weinig overzichtelijk en nauwelijks vergelijkbaar. Bovendien hebben verscheidene schrijvers hun behandelings-schema in de loop der tijden herhaaldelijk gewijzigd. Nieuwe technische mogelijkheden waren hier vaak de oorzaak van. Een vergelijkende studie dient derhalve te beginnen met een nauwkeurige omschrijving van de groepen, welke vergeleken worden en moet zo mogelijk een logische onderverdeling geven.

A. Anatomische grenzen

De eerste vraag, die beantwoord moet worden, is: Waar liggen de grenzen van larynx interna en externa? Vooral de vaststelling van de *bovengrens* levert grote moeilijkheden op. De normale anatomie geeft hier geen duidelijke aanwijzing: Volgens Corning vormt de aditus laryngis de grens tussen vestibulum laryngis en pars laryngea pharyngis of hypopharynx, die dus tot de pharynx gerekend wordt. Als grens tussen hypopharynx en oropharynx wordt een horizontaal vlak door de bovenrand van de epiglottis aangegeven. In- en uitwendige larynx worden niet gescheiden.

Oorspronkelijk ontbrak ook fysiologisch een dergelijke differentiatie. De larynx is phylogenetisch ontstaan als orgaan in dienst van de zich ontwikkelende longfunctie. Sebileau wijst er, bij de bespreking van de veranderingen, die de „intestin céphalique” ondergaat in de ontwikkelingsgeschiedenis der diersoorten op, dat pas bij reptielen en amfibieën een epiglottis en een palatum molle gevonden worden ter bescherming van de lucht-

wegen. Bij de lager staande diersoorten is de larynx zelf met deze functie bedeed. Negus beschrijft de primitieve larynx als „a valve to guard the entrance of the pulmonary outgrowth”. Zowel in- als uitwendige larynx hebben dezelfde, voor het leven zo belangrijke functie. Een overblijfsel hiervan vindt men ook nog heden bij de mens: Bij de beschrijving van het dubbele klepsysteem van de larynx door Jackson worden zowel de bovenste larynxapertuur als de ware stembanden tot de inlaatklep gerekend. De stembanden aan de ene, de bovenste larynxapertuur aan de andere kant, resp. behorende tot de inwendige en uitwendige larynx, zijn dus oorspronkelijk fysiologisch niet gescheiden. Een beperkte differentiatie ontstaat echter voor de nieuwe vocale functie, welke phylogenetisch pas later is ontstaan. De ventrikel dient dan voor resonantie (Hartog) en de valse stembanden kunnen onder bepaalde omstandigheden vicariërend eveneens bij de spraak worden ingeschakeld. Echter ook de arytaenoiden, althans ten dele behorend tot de uitwendige larynx, spelen een belangrijke rol bij de spraak. Bepalen we ons echter tot de slijmvliesbekleding van in- en uitwendige larynx, waarin toch de carcinomen ontstaan, dan blijkt dat er wel degelijk een scherp onderscheid bestaat in functie. Tijdens het slikken zijn lucht- en spijsweg volkomen van elkaar gescheiden. De epiglottis ligt dan als een deksel op de larynx. Het naar de larynx toegekeerde deel van epiglottis en arytaenoiden maakt geen onderdeel uit van de drank- en spijsweg.

Deze epitheel-vlakten behoren tot de endolarynx. Alle epitheel-bekleding van de larynx echter buiten dit gebied moet tot de exolarynx worden gerekend. Aldus zijn alle moeilijkheden in onderscheiding, althans voor niet te uitgebreide tumoren, opgeheven.

In de pathologie der larynxtumoren komen we het onderscheid tussen in- en uitwendige larynx dan ook geregeld tegen, alsmede de afgrenzing dezer twee begrippen, en wel het eerste bij Krishaber, de Franse keelarts. Hij onderscheidt, al naar de plaats van oorsprong, de „tumeurs intrinsèques et extrinsèques” (Burger), een indeling, welke door velen is overgenomen, zo bijv. door Coutard, die alleen de inwendige tumoren tot de „echte larynxtumoren” rekent. Hiertoe behoren dan die van de chordae vocales, subglottis, ventriculaire plooien, ventriculus Morgagni, commissura anterior, laryngeale slijmvlies van epiglottis, arytaenoiden en interarytaenoidstreek. De uitwendige

tumoren rekent hij tot de hypopharynxgezwellen, omdat ze in hun gedrag hiermee overeenkomen. Dezelfde opvatting vinden we bij Zuppinger (in zijn monografie van 1931 over maligne pharynx- en larynxtumoren) en verder o.a. bij Schinz en Nager, Hautant (onderscheid in „vrai cancer du larynx” en „faux cancer du larynx”) en Laurens (cancer cavitaire = laryngien en cancer marginal = pharyngien). Ook Ahlbom trekt dezelfde lijn, vooral op klinische gronden; hij vindt dat de uitwendige tumoren, evenals die van de hypopharynx in het algemeen in een meer uitgebreid stadium onder behandeling komen en voorts zich meer maligne gedragen, hetgeen zich o.a. uit in vroege metastasering in de lymphklieren en in relatieve gevoeligheid voor stralen. Ook Mustakallio sluit zich hierbij aan.

De Angelsaksische auteurs volgen in het algemeen een andere nomenclatuur. In hun monographie „Cancer of the Larynx” (1930) wordt deze door St. Clair Thomson en Colledge aangegeven, nl. A. Intrinsic: vocal cords, ventricles, ventricular bands, interarytaenoid region (= posterior commissure). B. Subglottic. C. Extrinsic: epiglottis, aryepiglottic folds, arytaenoids, sinus piriformes, pharyngeal surface of cricoid (= „post-cricoid carcinoma”). D. Mixed cancer. Zij konden nu ook gevallen onderbrengen in hun schema, die ervóór niet te classificeren waren. We zien deze verdere onderverdeling door verschillende auteurs toegepast, zo o.a. door Quick, Jackson en Jackson, Tucker en McCready. De laatste wijst erop, dat de „extrinsic cancer” groeit in zachtere delen, rijk aan lymphvaten en de „intrinsic cancer” in minder zachte delen met spaarzame lymfhevoorziening. Bij de laatste vorm treden daardoor laat metastasen op, zodat deze geschikt is voor chirurgische behandeling. Walsh noemt „intrinsic cancers” alleen die van de ware stmband; de overige, voor zover niet subglottisch, noemt hij endolaryngeaal. Dit komt ongeveer overeen met Hayes Martin, die als grens tussen intrinsic en extrinsic opgeeft de vrije rand van de ventriculaire plooï. Deze opvatting vinden we ook bij Ch. en Ch. L. Jackson in 1945 en verder o.a. bij Kernan. Cutler beperkt de endolaryngeale tot de ware en valse stmband. Hij noemt extrinsic ook die intrinsic-vormen, die meer uitgebreid zijn en dus buiten het oorspronkelijke intrinsic gebied reiken. Men moet daarbij dus onderscheiden extrinsic tumoren naar oorsprong en uitbreiding. Jesberg volgt een verdeling in „cordal” en „extracordal”.

Er bestaat dus ook pathologisch-anatomisch en klinisch geen eenheid van opvatting over de grens tussen uitwendige en inwendige larynx. In de literatuur zijn hierop nog veel variaties te vinden. Het ligt niet in de bedoeling, hiervan een volledig overzicht te geven. Dit geldt ook voor de verdere gedachten-gang, in deze inleiding gevolgd. Er wordt hierbij slechts gestreefd naar een illustratie, aan de hand van gegevens uit de literatuur, van datgene wat mij van belang leek voor een duidelijke begripsvorming over de aard van het hieronder bewerkte materiaal. Een duidelijk inzicht is nodig om de resultaten, bij de behandeling bereikt, te kunnen beoordelen. Daarom heb ik het allereerst mijn taak geacht te wijzen op de bestaande chaos in de nomenclatuur. Wij zullen ons nu beperken tot de endolaryngeale gevallen en wijzen op de hiervoor reeds genoemde grens, welke bestaat tussen het slijmvlies van lucht- en spijsweg. Hier bestaat een scherpe functionele scheiding tussen endo- en exolarynx, hoewel deze anatomisch soms iets kan verschillen in individuele gevallen. Hiermee hangt de aetiologische scheiding samen. Echter zal het niet mogelijk zijn, de hypopharynx-tumoren geheel buiten beschouwing te laten. De geschiedenis van de behandeling van het endolarynxcarcinoom is daarvoor te zeer verbonden met die van de hypopharynx-tumoren.

Wat betreft de *begrenzing naar beneden*, deze levert geen moeilijkheden op. De natuurlijke grens is hier de onderrand van het ringkraakbeen.

B. *Indeling der gezwellen van het inwendige van de larynx naar de zetel en de betekenis daarvan.*

Het vraagstuk van de verdeling naar de zetel is een onderdeel van het probleem der begrenzing. Deze zetel, d.w.z. de plaats, waar de tumoren primair ontstaan zijn, is voor de prognose en therapie van grote betekenis, omdat zij verband houdt met:

1. De neiging tot uitbreiding.
2. De mogelijkheid tot metastasering.
3. De relatie van de tumor tot de mediaanlijn.
4. Het al of niet optreden van vroege symptomen.
5. De aard van de tumor.
6. De beweeglijkheid.

Ter toelichting mogen hieraan enkele beschouwingen worden toegevoegd:

1. *De neiging tot uitbreiding.*
2. *De mogelijkheid tot metastasering.*

In verband met deze met elkaar samenhangende mogelijkheden, zij hier herinnerd aan het feit, dat het kraakbenig omhulsel van de larynx, een natuurlijke barrière vormend tegen de groei naar buiten, aan de voorzijde in de mediaanlijn zeer nauw is verbonden met de fibroëlastische laag, naar achteren toe zich meer en meer hiervan verwijdt en ten slotte aan de achterkant geheel ontbreekt. Bij de uitbreiding van het carcinoom zal zowel de afstand tot het kraakbeen als de relatieve rijkdom aan lymphvaten van het primair aangetaste gebied van betekenis zijn. Het is duidelijk, dat genoemde afstand afhankelijk is van de ligging van de primaire zetel meer naar voren of achteren in de larynx. Ook de hoeveelheid lymphvaten wisselt van de ene plaats tot de andere. Ik verwijs hier naar het bekende schema van Zuppinger, dat vaak wordt overgenomen (Levie, Lubbers). Opvallend is bijv. de tegenstelling tussen de lymphvaatarmoede der ligamenta vocalia en het uitgebreide lymphvatennet van de larynxachterwand (Richesse lymphatique postérieure; Terracol en Bringer, Sebileau). Daarvoor wordt aan de voorzijde van de larynx een scheiding teweeg gebracht tussen het supra- en infraglottische gedeelte, welke scheiding aan de achterzijde ontbreekt.

Als voorbeeld van een bijzondere wijze, waarop een bepaald gelocaliseerd carcinoom zich kan uitbreiden, noem ik het carcinoom van het vestibulum laryngis, dat door openingen in de Membrana quadrangularis, intredingspoorten der vaat- en zenuwtakken, naar buiten kan groeien. In omgekeerde zin kan een hypopharynxcarcinoom van dezelfde weg gebruik maken, om zich in de larynx uit te breiden. De uitvoergangen der slijmklieren maken de epiglottis eveneens doorgankelijk voor tumorgroei. Een andere bijzonderheid is de z.g. ruimte van Reinke, subepitheliaal gelegen aan de vrije rand der stemband. In deze, met losmazig bindweefsel gevulde ruimte zonder lymphvaten zou volgens Waldapfel het carcinoom van de stemband zich vaak ontwikkelen en lange tijd beperkt blijven.

Al naar de plaats, waar het gezwel ontstaat, zijn er dus verschillende uitbreidingsmogelijkheden.

3. De relatie van de tumor tot de mediaanlijn.

Hetzij een tumor van het begin af zijn zetel heeft in de mediaanlijn, hetzij hij deze gaat naderen of bereikt in de loop van zijn verdere groei, in beide gevallen zijn er redenen aanwezig, om de toestand als ongunstig te beschouwen. De redenen hiervoor zijn de volgende:

a. Voorste mediaanlijn.

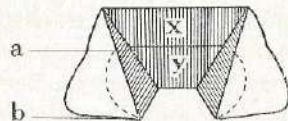
Carcinomen, in of nabij de voorste mediaanlijn gelegen in het voorbovenste deel van de larynx (tumoren van de petiolus-streek, gezwollen van het voorste deel der valse stemband) bevinden zich zeer dicht bij de z.g. praë-epiglottische ruimte. Deze tumoren staan ervoor bekend, dat ze spoedig door het larynxskelet heenbreken. Eenmaal in deze ruimte doorgedrongen, staat aan een snelle uitbreiding niets meer in de weg.

Carcinomen van de ware stemband, in de commissura anterior ontstaan of gegroeid, worden eveneens ongaarne gezien. De aanhechting van de ware stembanden aan de z.g. „thyreoidhoek” door middel van de commissura anterior pees (Ridpath) vormt hier een zwakke plek in de omgevende barrière. Broyles stelt deze pees verantwoordelijk voor vele vroeg optredende recidieven na laryngofissuur. Indien het carcinoom hierin is doorgedrongen, moet laryngectomie worden overwogen of resectie van het middelste stuk van het schildkraakbeen tezamen met de betrokken stemband.

Subglottische carcinomen in de voorste mediaanlijn hebben in de membrana cricothyreoidea en het lymphvatennet ter plaatse een aangrijpingspunt voor verdere uitbreiding.

b. Achterste mediaanlijn.

In de onderstaande figuur zijn, schematisch, de verschillende onderdelen van dit gebied, van voren gezien, voorgesteld.



Hierbij komt het verticaal geharceerde gebied overeen met de interarytaenoidstreek, het schuin geharceerde met de facies interna van het arytaenoid en het niet geharceerde links en rechts met de facies anterior.

De facies interna van het arytaenoid is vlak en driehoekig, wordt van beneden naar boven steeds smaller en gaat ten slotte over in een rand, de margo interior. De facies anterior is voorzien van een gebogen kam, naar binnen concaaf (in de figuur voorgesteld door een stippellijn, lopend van a naar b). Deze kam begint aan de margo antero-internus, ongeveer ter halver hoogte van het arytaenoid en eindigt aan de voorste binnenste hoek. Zij omvat met de margo antero-internus een halve maanvormig gebied, dat een aantal klieren bezit, dat zeer vast verbonden is met het kraakbeen. Dit gebied helpt de achterwand van de ventriculus Morgagni vormen. In de figuur zien we bij a. de aanhechting van de valse stemband, bij b. die van de ware stemband. Aan de binnenvlakte van het arytaenoid is er dus een bovenste deel, dat het vestibulum mede helpt begrenzen, en een onderste deel, in het niveau van de ventriculus Morgagni gelegen. Aan de interarytaenoidstreek kan men eveneens twee dergelijke delen onderscheiden, resp. x en y (zie figuur). Bij de gebruikelijke indeling van de endolarynx in 3 étages, resp. vestibulum, glottis (met ventriculus Morgagni) en subglottis, zien wij deze delen achteraan in de mediaanlijn dicht bij elkaar komen. Het is duidelijk, dat deze indeling, voorzover zij betreft de oorsprongsplaats der tumoren, hier niet is vol te houden in de praktijk. De grenzen worden immers hier aan de achterkant in een vroeg stadium overschreden, ook die naar de hypopharynx. In verband hiermede noem ik bijv. het carcinoom, dat in verband staat met het door Paterson voor het eerst goed beschreven symptomencomplex, waaraan echter ten onrechte nog veelal de namen van Plummer en Vinson worden verbonden (Wassink, Gerlings, Huizinga). Dit carcinoom heeft een localisatie, welke spoedig kan worden bereikt door de achterste larynxtumoren en geeft omgekeerd bij zijn uitbreiding reeds onmiddellijk verschijnselen, die deze tumoren kunnen nabootsen.

Behalve op het snelle overschrijden der indelingsgrenzen, hetwelk de diagnostiek bemoeilijkt, wijs ik in dit achterste mediane gebied op de reeds genoemde „richesse lymphatique”, de gebrekkige kraakbeenbegrenzing en de bewegingen der arytaenoiden, welke allen maken, dat ook hier de uitbreidingsmogelijkheden bijzonder groot zijn. Met een zekere onrust ziet men dus onder bepaalde omstandigheden de tumor de mediaanlijn naderen. Een belangrijke reden hiervoor is ten slotte nog, dat bij deze tumoren de meer beperkte operaties (laryngofissuur, hemi-

laryngectomie) niet meer mogelijk zijn als therapie, waardoor mede de prognose ongunstiger wordt.

4. Het al of niet optreden van vroege symptomen.

Zonder diep hierop in te gaan, herinneren we er aan, dat o.a. bij stembandcarcinomen heesheid meer op de voorgrond treedt, dan bij tumoren met andere localisaties. Voor de diagnostiek verwijs ik echter verder naar de hierbij gevoegde literatuurlijst, waar men hierover uitvoerige beschouwingen kan vinden.

5. De aard van de tumor.

Hieronder verstaat men in het algemeen het klinische gedrag van de tumor, hetwelk bij de verschillende gezwellen in de larynx zeer verschillend kan zijn. Er is bijv. een duidelijk verschil in geaardheid tussen het typische carcinoom van de ware stemband, dat soms zeer langzaam groeit en lang beperkt blijft, met late metastasering, en het carcinoom van het vestibulum, dat vaak zeer vroeg in de omgeving infiltreert en spoedig metastasen geven kan (zie ook verderop). Hoewel er wel plaatselijke verschillen in dit opzicht zijn te vinden, is echter alleen op grond van de aard van de tumor geen indeling naar de plaats van ontstaan te maken. Infiltrerende groei vindt men ook bij tumoren van de stemband.

Verder moet hier een probleem worden genoemd, dat een grote rol heeft gespeeld in de pathologie der larynxtumoren, nl. het verband tussen klinisch gedrag en de histologische bouw. Door Zuppinger werd een poging gedaan, een z.g. biologische classificatie op te stellen, doch hij slaagde hierin niet.

Alle basaalceltumoren bijv. waren niet onder één hoofd te brengen: die van de huid geven geen, die van het slijmvlies wel metastasen. Vooral werd echter gezocht naar een mogelijk verband tussen gevoeligheden voor stralen en histologische bouw. Op grond van een analyse van 243 gevallen kon hij ook in dit opzicht geen verband vinden. Hij maakte hierbij ook gebruik van de differentiatiegraad, maar zowel onder de gevallen van carcinoma simplex als van carcoid (verhoornend plaveiselcarcinoom) vond hij radiosensibele gevallen.

Door dit zoeken echter naar overeenkomsten tussen histologie en stralengevoeligheid werd wel een fijnere histologische diagnostiek opgebouwd. Door de Franse school (Duval en Lacassagne) werd ten slotte op baanbrekende wijze het probleem

opgelost. Ik verwijs hier verder naar hun bekende verdeling in epidermoid (type cutanéé met stekelcellen en type des muqueuses), semi-epidermoid en anepidermoid, zonder hier in bijzonderheden te willen treden. Ook de indeling in papillair, infiltrerend en fungoid is van hen afkomstig.

Het verband tussen de stralengevoeligheid en de groeiwijze resp. histologie van de tumor blijkt uit het volgende schema van Hautant:

a. Division architecturale:

1. exophytisch — sensibel
2. infiltrerend — resistent
3. het carcinoom aan de oppervlakte groeiend.

b. Division cellulaire:

- | | | |
|---------------|---|----------------------------|
| anepidermoid | } | sensibel |
| basocellulair | | |
| intermediair | — | variabel in gevoeligheid |
| epidermoid | — | volgens Hautant resistent. |

(Volgens onze en de tegenwoordig algemeen geldende opvatting in veel gevallen geschikt voor bestraling.)

Over de relaties, die er bestaan tussen de localisatie van de tumor en de histologie, is het volgende bekend:

Zuppinger vond op de stembanden bij allen het epidermoide (meest huid) type, op de plicae ventriculares en in de sinus Morgagni ook semi- en anepidermoide vormen.

Coutard geeft de volgende indeling:

I. Supraglottische tumoren:

1. bovenste zone (grenzend aan de pharynx):
de meeste van het slijmvlies type (vaak metastasen);
2. middelste en onderste zone van infundibulum en ventrikels:
de meeste van het slijmvlies type (zelden kliermetastasen).

II. Glottische:

de meeste van het huidtype.

III. Subglottische:

1. huidtype: de meeste in het bovenste deel, doch onder de stemband;
2. slijmvlies type: onderste deel.

Hautant geeft het volgende schema:

- I. Stemband: het gedifferentieerde, epidermoide slijmvliestype;
- II. Vestibulum: ongedifferentieerde, gedifferentieerde en incomplete epidermoide naast elkaar;
- III. Ventriculus Morgagni: in $\frac{2}{3}$ der gevallen het huidtype;
- IV. Subglottisch: huidtype, slijmvliestype en ongedifferentieerde vormen in gelijk aantal naast elkaar.

Cutler vindt:

1. het non-epidermoide type in cylinderepitheel-zones;
2. het epidermoide met hoornparels meer op de stemband.

Over het geheel blijken de larynxcarcinomen van het verhoornend plaveiseltype te zijn (Zuppinger, den Hoed, Ponthus en Awad). Vergeleken met Mc.Kenty (96 %) en Canuyt (74 %), vinden Ponthus en Awad volgens een recente publicatie een kleiner aantal (68,8 %). Jackson schrijft zijn hoog percentage epidermoide tumoren (98 %) toe aan het grote aantal stembandtumoren.

Van dergelijke gegevens zijn er nog vele in de literatuur te vinden. Men krijgt niet de indruk, dat een bepaald histologisch type aan een eigen plaats in de larynx is gebonden, doch wel blijkt, dat de kans op een zekere histologische bouw op sommige plaatsen groter is dan op andere. Bij een verdeling der tumoren naar hun zetel speelt het histologische- en verder ook het groeitype wel een rol.

6. De beweeglijkheid.

In het kort zij hier er op gewezen, dat bijv. een tumor subglottisch onder de commissura anterior gelegen, wat dit betreft een gunstiger localisatie heeft dan één in de arytaenoidstreek, welke bij het spreken voortdurend in beweging is.

Deze inleidende beschouwingen samenvattend blijkt, dat er in de anatomie van de larynx factoren zijn, die invloed uitoefenen op een indeling der gezwellen naar de plaats van oorsprong. Bij de talrijke auteurs treden, bij de splitsing van hun materiaal, afzonderlijke groepen op. Zowel van boven naar beneden, als van voor naar achteren, worden anatomische grenzen getrokken. Dit betreft zowel de oorsprong, als ook de uitbreiding en groeirichting van het gezwel. Zo onderscheidt Coutard supra-

glottische, subglottische en glottische tumoren, verder ook voorste en achterste larynxtumoren. Hautant spreekt van vestibulair carcinoom, d.w.z. dat van de plicae ventriculares en de onderste helft van het vestibulum, verder van carcinoom van de ventrikel van Morgagni, carcinoom van de chorda vocalis en carcinoom van de subglottis. Torrigiani en Palumbo onderscheiden supracordiale, cordiale en subcordiale of subglottische tumoren. St. Clair Thomson bracht vooral het subglottische carcinoom onder de aandacht. Jackson onderscheidt nog posterior en anterior intrinsic (G. Tucker).

Over het algemeen blijkt uit de verschillende statistieken wel de grote praedilectie dezer tumoren voor de stembanden. Chiari (zie ook Kahler in het handboek van Denker en Kahler) geeft bijv. in zijn statistiek van 330 gevallen de localisatie als volgt aan:

rechter stemband	48	} samen 133
linker stemband	65	
beide stembanden	20	

valse stembanden 4, epiglottis 10, arytaenoiden 23, sinus piriformes 11, de rest was niet goed vast te stellen.

Volgens Kahler vond Sendziak op 188 endolaryngeale gezwellen 107 van de stembanden, Zuppinger vond dit in 11 van de 23 gevallen.

In het eigen materiaal, verderop te bespreken, vonden we in 224 gevallen 131 maal een localisatie op de stemband, en wel als volgt verdeeld:

rechter stemband	49	} samen 131
linker stemband	58	
beide stembanden	24	

Eenzelfde indruk geven ook latere publicaties van Tucker, Jackson en Jackson (85 % op de ware stemband) en van Schinz, Zuppinger en Nager. St. Clair Thomson zegt dan ook, dat „intrinsic cancer” bijna „cordal cancer” zou kunnen worden genoemde. Mc.Kenty spreekt van „the laryngeal cancer area” (het gebied om de stembanden), waarin 80 % der larynxcarcinomen ontstaan.

Toch vinden sommigen een andere verdeling, zo bijv. Mackenzie, Bardoux en Fauval: 62 valse stemband tegen 29 ware stemband (Lubbers), zo ook Mustakallio (28 valse stemband tegen 26 ware stemband), doch dit zijn uitzonderingen. Nielsen en

HOOFDSTUK II

**Geschiedkundig overzicht en factoren die bij
het vergelijken der gevallen van belang zijn.**

§ A. „Chirurgische periode”. Eerste successen en nieuwe factoren, die van invloed op het resultaat zijn.

In de allereerste tijd (Periode des therapeutischen Nihilismus volgens Szendziak), komen slechts enkele aarzelende pogingen voor van chirurgen, welke we hier niet alle zullen nagaan. Ik moge volstaan met te verwijzen naar de publicaties van Jackson, Thomson en Colledge, en Quick, waar men uitvoerige historische gegevens kan vinden. In het kort kan hierover het volgende gezegd worden:

De „laryngofissuur”, een samenvattende benaming voor verschillende ingrepen om toegang te verkrijgen voor een plaatselijke excisie, werd het eerst toegepast door Desault (1812), Brauers, Ehrmann (1844) en Buck (1851). Morell Mackenzie kon in 1871, 28 gevallen uit de literatuur verzamelen. De resultaten waren in het algemeen slecht, vooral ook door te veelvuldig gebruik maken van cauterisatie (Jackson). Paul Bruns in Berlijn sprak in 1878 zelfs van een methode, die waardeloos was (Quick). In 1883 door Henry Butlin nog eens veroordeeld, werd zij aanvankelijk weer geheel verlaten.

Ook de *laryngectomy* gaf in het begin geen gunstig resultaat. Na de pogingen van Albers (1829) bij honden, volgden de eerste operaties bij de mens door Watson (1868) en Billroth (1873). In 1880 werden door Morell Mackenzie 19 gevallen verzameld van verschillende operateurs. De resultaten (1 overleden ten gevolge van mediastinitis, 8 overleden aan collaps of pneumonie binnen de 14 dagen, 7 met recidief binnen een paar maanden, één leefde 18 maanden, 2 waren blijvend genezen) worden goed weergegeven in de door hem aangehaalde woorden van Koch: „De vaardigheid van de chirurg komt in sommige gevallen voor den dag door het feit, dat de patiënt niet onder het mes succombeert”.

Een stoot in de goede richting werd hier gegeven door de tragische ziekte van keizer Frederik III, waarop nog eens on-

langs in het Editorial van de S.A. Medical Journal 1948 werd gewezen. Door de belangrijke internationale positie van deze patiënt, werd de betekenis van het larynxcarcinoom en zijn behandeling de gehele wereld duidelijk. Door velen werden verbeteringen gezocht en gevonden, zo o.a. door Gluck en Sörensen (scheiding van lucht- en spijsweg), von Langenbeck (T-sneede), Kahler, Mc.Kenty, Tapia en vele anderen.

Aan de andere kant en parallel hiermee kwam de laryngofissuur weer tot grote bloei, speciaal in Engeland en Amerika. Hiertoe droegen vooral bij Butlin, Moure, Semon, Thomson en Ch. Jackson (Zie Jackson, Thomson en Colledge).

De *endolaryngeale exstirpatie*, vooral door Fränkel gepropageerd, bleek slechts in beperkte mate succes te kunnen brengen. In 1901 vond Scheier in de literatuur 34 gevallen. Voor de genezing moeten vele gunstige factoren samenwerken (vroeg diagnose, beperkte omvang, zetel en begrenzing zodanig dat exstirpatie tot in het gezonde mogelijk is (New en Fletcher, Schmiegelow, Jackson). Jackson noemt in zijn laatste boek nog één indicatie nl. het epiglottis-carcinoom, gelocaliseerd aan de punt en in het allereerste beginstadium, doch een dergelijke tumor valt buiten het endolaryngeale gebied.

Ook de *hemilaryngectomy*, het eerst gedaan door Billroth in 1871, werd niet populair. Hij is vaak niet radicaal genoeg, terwijl het doel, althans een gedeelte van het normaal functionerende larynxweefsel te behouden, niet wordt bereikt. Een tijdlang als de variatie „erweiterte Fissur” hier en daar nog gebruikt (Zuppinger, Thomson), wordt hij thans niet meer algemeen toegepast. Ook in de Kliniek van het Nederl. Kanker-instituut is hij op bovenvermelde gronden weer verlaten. Een uitzondering hierop maken echter enkele, voornamelijk Franse auteurs, welke in sommige gevallen, waarbij een eenvoudige laryngofissuur niet meer afdoende wordt geacht, bij voorkeur deze methode toepassen (Hautant, Leroux-Robert, Colledge, Tucker).

Van 1900 tot 1930 zien wij dus een intensivering, vooral op chirurgisch gebied, van de bestrijding van het larynxcarcinoom. Aan het eind van deze „chirurgische periode” zijn een aantal nieuwe begrippen en indicaties naar voren gekomen en wel gegrond op een nauwkeurige indeling:

a. De begrenzing endolarynx—exolarynxgezwellen heeft een

practische betekenis gekregen. De eerste zijn vooral geschikt voor chirurgische behandeling, de laatste worden meestal aan de stralenbehandeling toevertrouwd.

- b. Naar de groeiwijze krijgen wij, voor de stemband bijv., deze onderverdeling:
 1. naar het lumen (exophytisch);
 2. naar de diepte (infiltrerend);
 3. aan de oppervlakte voortschrijdend (waartoe de papillaire vorm behoort) hetzij:
 - a. naar voor of achter (mediaanlijn!) dan wel
 - b. naar boven of onder;
 4. beiderzijds, al of niet door enting (Abklatsch-carcinoom).
- c. Een nauwkeurige indeling in stadia, wordt vrijwel door alle auteurs gevolgd. Zo worden onderscheiden, tumoren
 - I. beperkt tot oorsprongsplaats;
 - II. met overschrijding van deze plaats, doch die met het mes nog te verwijderen zijn;
 - III. die macroscopisch wel, microscopisch niet zeker te verwijderen zijn;
 - IV. met nog verdere uitbreiding;
 en corresponderend hiermee:
 - I en II. radicaal operabel;
 - III. technisch niet operabel, doch blijkens de ervaring in combinatie met bestraling toch soms nog gunstig door operatie te beïnvloeden;
 - IV. inoperabel.
- d. Het begrip kwaadaardigheidsgraad (maligniteit) is naar voren gekomen in verband met de genezingskans, de curabiliteit. Hier zij verwezen naar de indeling, die Broders en Konzelmann in 1926 (Jackson) maakten in grade I t/m IV (van low grade tot high grade malignancy). Konzelmann zeide: „De meer maligne groeien sneller, doordat ze minder rijp en gedifferentieerd zijn. Vooral bij die gevallen, welke op de grens waren van operabiliteit, gaf de indeling op histologische gronden vaak de doorslag om deze patiënten al dan niet te opereren of te bestralen.

Er moet hier echter gewezen worden op de betrekkelijke waarde van deze opvatting, daar

A. het begrip maligniteit niet alleen bepaald wordt door groeisnelheid. Maligniteit is een, in hoofdzaak klinisch, vrij samengesteld begrip (Borst);

B. de waarde van de histologie voor het vaststellen van de maligniteitsgraad in de literatuur niet altijd even hoog wordt aangeslagen en men bovendien grote verschillen aantreft in de waardering van bepaalde kenmerken, welke pathognomonisch zouden zijn voor maligne groei. Als één dezer kenmerken wordt genoemd de atypie (van cellen, kernen, mitoses enz.), (Schiller, Jackson). Talrijk zijn echter de gevallen, waarin de histologische classificatie in gebreke blijft. Bovendien zal het histologische beeld vaak erg afhangen van het punt waar de proefexcisie is gedaan;

C. over het eventuele verband tussen stralengevoeligheid en histologie zij hier opgemerkt, dat ook gedifferentieerde tumoren voor stralen gevoelig blijken te zijn. Coutard tastte op grond van dit feit juist de suprematie der chirurgische therapie bij inwendige larynx tumoren aan. Harris en Klemperer konden bij 32, ad-modum Coutard bestraalde gevallen, geen invloed vaststellen van de differentiatiegraad op de gevoeligheid voor stralen. De opvatting, dat de histologie geen aanwijzing geeft voor meerdere of mindere radiosensibiliteit, delen Schinz en Zuppinger, Vogel en Adam, Kriegsmann (Harris en Klemperer) en Quick.

De associatie: meer maligne karakter — histologische onrijpheid — meer radiosensibel (en vooral) — meer geschikt voor de radiotherapie —, kan dus niet zonder meer worden volgehouden.

Wat nu de globale resultaten uit deze tijd betreft, het is zeer moeilijk deze vast te stellen. Dit komt doordat aan de meeste statistieken de volgende, reeds door Chiari (zie Kahler) naar voren gebrachte, fouten aankleven:

1. een volledige statistiek van alle operateurs is niet mogelijk, omdat velen niet publiceren;
2. velen vermelden alleen gunstige gevallen, anderen slechts bijzondere gevallen
3. vaak zijn de patiënten later niet meer op te sporen;
4. de publicaties zijn ongelijkwaardig in materiaal en techniek;
5. vele gevallen worden twee maal gemeld.

Voor een vergelijking van het succes bij verschillende me-

thodes, voor het vaststellen van de waarde van een behandelingsmethode en voor het bepalen van de omvang van het genezingspercentage moeten strengere criteria worden aangelegd. We kunnen deze statistieken uit de eerste periode dan ook verder achterwege laten. Ter illustratie van het onder 4 genoemde zij hier als voorbeeld slechts gewezen op de statistiek van Weber in 1928 uit het materiaal van 20 chirurgen opgemaakt (Kahler), een statistiek waaraan ik dus geen enkele waarde durf toe te kennen.

§ B. *De periode, aansluitend aan de nieuwe methode van bestraling volgens Coutard.*

In de tijd tot 1930 is de röntgenbestraling in hoofdzaak nog experimenteel. De techniek is gebrekkig (in hoofdzaak oppervlakkig, caustisch). Onaangename complicaties (necrosen, perichondritis, etteringen), sterke locale weefselveranderingen en verergeringen van de algemene toestand, worden veelvuldig gezien. De resultaten zijn slecht. Een kentering echter in dit opzicht is reeds op komst, wanneer door Coutard, in 1922 op het Congrès International d'Otorhino-laryngologie, 6 gevallen worden vertoond (Coutard en Hautant), welke een geheel ander beeld te zien geven na behandeling met een gefractioneerde bestralingsmethode. Daardoor wordt aan het radium als geneesmiddel op dit gebied, dat hier en daar in de vorm van oppervlakkige curietherapie, door zijn minder algemene stoornissen (Quick, Janeway en Quick, Torrigiani en Palumbo) de röntgenbestraling scheen te gaan verdringen, de tijdelijke voorsprong weer ontnomen.

De behandeling van maligne gezwellen met röntgenstralen krijgt voor het eerst een enigszins gunstige reputatie na de publicatie van Coutard van de gevallen, door hem behandeld van 1922—1926 in het Radiuminstituut te Parijs. Hierbij paste hij dus een geheel nieuwe methode toe, die weldra over de gehele wereld door tal van stralenthérapeuten werd overgenomen. Deze z.g. gefractioneerd-geprotraheerde methode steunde op de volgende principes: harde röntgenstralen (hoge spanning, zwaar filter), kleine intensiteit, matige dagelijkse en grote totale dosis, grote focus-huidafstand, resp. 175 kV, 2 mm. Zn., 3r per minuut, 160—480r per dag, totaal gemiddeld 5000r (gesummeerde dosis der huidvelden); 50—60 cm. fh. afstand.

Als maat voor een juiste dosering gebruikte Coutard de radio-

epithelitis, door Regaud en Nogier beschreven, welke aan de slijmvliezen bij deze techniek 13—14 dagen na het begin der behandeling ontstond en circa 14 dagen duurde. De radio-epidermitis ontstond op de 26ste—28ste dag en duurde eveneens circa 14 dagen. Zo ontstonden 3 perioden: „période de traitement, de radioépithélite en de radioépidermite”. Deze periodes moeten aansluiten. Komen ze uit elkaar te liggen, dan wijst dit op te zwakke, bij overlappen van elkaar op te sterke dosering.

De totale dosering wordt bepaald door de volgende grenzen: Indien hij te hoog is, gaat de algemene toestand van de patiënt lijden; indien hij te laag is, is er kans op recidieven.

Coutard zag verder, dat het verloop van de epithelitis niet alleen individueel verschilde, doch ook op afzonderlijke gedeelten van het slijmvlies bij eenzelfde individu. Hij meende, dat de sensibiteit dezer plaatsen correspondeerde met de sensibiteit der aldaar ontstane carcinomen. Bij de meer sensibele tumoren dacht hij een kleinere dosis nodig te hebben dan bij de meer resistente.

Bij het nagaan der resultaten na lange tijd bleek nu echter, dat er werkelijk een grote ommekeer in het succes viel te constateren. De resultaten welke door Coutard in het begin werden gepubliceerd, zagen er als volgt uit:

Aantal	Localisatie	Gestorven in eerste 2 jaar	Locaal gezezen na 2 jaar	Na 3 jaar gezezen
89	Hypopharynx	71	18 (20 %)	13 (14 %)
77	Larynx	52	25 (32 %)	25 (32 %)

Bij de hypopharynxtumoren zien we, dat het aantal genezingen na 3 jaar, vergeleken met die na 2 jaar, belangrijk gedaald is; bij de larynxtumoren bleef het cijfer zeer constant. In het verdere verloop dezer eerste gevallen bleef dit verschil bestaan: Het percentage bij de hypopharynxtumoren daalde geleidelijk en was na 9 jaar gelijk 0. Bij het larynxcarcinoom bleef het percentage vrij constant. Het bleek dus nu, dat de larynxtumoren, meer dan de hypopharynxtumoren, geschikt waren voor de bestralingstherapie.

In een latere publicatie komt Coutard dan ook terug op zijn oorspronkelijke opvatting, dat de meer sensibele tumoren een

kleinere dosis nodig zouden hebben. Integendeel, alle carcinomen hebben eenzelfde totale dosis aan stralingsenergie nodig om ze tot verdwijnen te brengen. Het is de involutietijd, die echter ongelijk is voor de verschillende tumoren.

Uit het bovenstaande blijkt, hoe ook bij de bestralingstherapie de invloed van de plaats van *oorsprong* tot uiting komt. Doch ook de *uitbreiding* van de tumor speelt hier een rol. Het hierboven aangegeven schema met drie periodes was slechts geldig voor kleine tumoren, welke met een betrekkelijk kleine totale dosis tot verdwijnen konden worden gebracht. Moeilijkheden ontstonden echter bij bestraling van grotere gezwellen. Hiervoor waren grotere bestralingsvelden nodig.

De dagelijkse doses moesten nu worden verlaagd in verband met de weerstand van de patiënt en de uitgebreider reacties. Zo kwam Coutard tot het uitbreiden van de kuur over 4 en 6 weken. Hij maakte daarbij gebruik van de z.g. *periodiciteit van het bestralingseffect*. Bij langdurige bestraling van het slijmvlies zag hij nl. periodisch, om de 13 dagen, hierin reacties ontstaan. Hij nam nu een extra gevoeligheid van het epitheel (en van het tumorparenchym) aan op deze tijdstippen en regelde de toediening der bestraling zodanig, dat deze in hoofdzaak samenviel met deze gevoelige periodes.

In latere publicaties is echter van een uitgesproken voordeel dezer periodische bestralingen niets te vinden. De opvatting, dat sterkere reacties een betere tumorregressie zouden teweegbrengen, lijkt mij bovendien niet onaanvechtbaar. Hierover zal echter in het laatste hoofdstuk nog verder gesproken worden.

Van het oorspronkelijke schema, waarvan Coutard bij zijn gefractionneerd bestralen uitging, zijn dus verschillende begrippen weggevallen. Bij zijn zoeken naar de meest gunstige wijze van gefractionneerd toedienen der stralenenergie heeft hij dan ook zijn werkwijze vele malen veranderd. We zullen deze variaties hier niet allen bespreken. Zij maken echter, dat men van een bepaalde vaststaande methode van Coutard niet meer kan spreken. Zijn werk was in hoofdzaak experimenteel, zoals onlangs nog door Rerink is gezegd. Het onderzoek van Coutard heeft echter nog een feit naar voren gebracht, dat hier moet worden genoemd:

Bij het nagaan van de resultaten na 5 en 10 jaar bleek, dat er bepaalde jaren waren met goede resultaten en andere met zeer slechte. Het hypopharynxcarcinoom, vergelijkenderwijs be-

schouwd, vertoonde veel minder schommelingen. Het histologisch type bij de pharynxepitheliomen wisselt weinig: het zijn altijd min of meer gedifferentieerde carcinomen van het slijmvlietype, bijna steeds begeleid door lymphkliermetastasen. De larynxkankers zijn daarentegen histologisch rijker gevarieerd. Zij kunnen minstens in twee soorten verdeeld worden:

a. *Ongedifferentieerde carcinomen.*

Hierbij bestaat een primitief celleven, dat slechts weinig contact heeft met het omringende milieu. Het vaatbindweefsel in en om de tumor (het tumorbed) heeft een eenvoudig embryonaal karakter. Het bindweefsel is losmazig en er is geen neiging tot differentiatie met vorming van fibrillen, waardoor een nieuw fibreus karakter zou ontstaan. De structuur van de larynx in de nabijheid blijft intact.

De hoger ontwikkelde onderdelen hiervan (zenuwen, bloedvaten, fibreus bindweefsel, spieren) worden ook in voortgeschreden gevallen gerespecteerd. De beweeglijkheid van stemband en arytaenoiden is weinig beperkt.

b. *Gedifferentieerde carcinomen.*

Deze groeien in een vaatbindweefsel, dat meer ontwikkelde elementen (vezels) bevat. Deze tumoren hebben een meer gecompliceerd celleven, dat van het milieu meer afhankelijk is. Zij dringen meer in de omgeving door en hebben een bijzondere affiniteit voor de spiervezels waaruit ze hun voeding schijnen te halen. In voortgeschreden gevallen is één helft van de larynx geheel onbewegelijk; bij stembandcarcinoom is het arytaenoid al spoedig gefixeerd.

Bij de eerste groep nu zijn de voorwaarden voor bestraling gunstig. Er is geen wijziging in het vaatbindweefsel, welke het bestralingseffect op de tumorcellen aantast. De laatste zijn al verdwenen, voordat bindweefselveranderingen verschijnen. Deze tumoren zijn verantwoordelijk voor de jaren met goede resultaten.

Bij de laatste groep daarentegen ziet men na een periode, waarin de gevoeligste tumorcellen worden verwoest, een stilstand komen in de genezing. Door de verandering van het vaatbindweefsel is de voeding der kankercellen geschaad en daardoor zijn deze minder gevoelig voor bestraling geworden. Hoe meer nl. een vaatbindweefsel fibreus is, dus hoe meer het

spier- of peeseigenschappen heeft, des te vroegtijdiger ontstaat het z.g. *fibrosclerotische bestralingseffect*. Men verstaat hieronder het feit, dat onder invloed van de bestraling een verandering ontstaat in de structuur van het peri- en intratumorale vaatbindweefsel. Er treedt een verharding hiervan op, een hyaliene degeneratie van het bindweefsel, gepaard aan een proliferatie van het vaatendotheel. Dit uit zich dan in het ontstaan van plaatselijk oedeem. In een nog verder voortgeschreden stadium komt het tot necrose. Hierop zal echter, bij de bespreking der complicaties, nog verder worden ingegaan.

Uit het bovenstaande volgt, dat de toestand van het vaatbindweefsel in en om de tumor (het tumorbed) eveneens een factor is, welke invloed uitoefent op de genezingskans. Hiermee hangt de moderne opvatting samen, die men aantreft bij Cutler (1944), nl. dat men de gefixeerde endolaryngeale gezwellen beter chirurgisch (laryngectomie) kan behandelen. Toch zijn met bestraling hierbij wel resultaten mogelijk. De hiervoor geschikte z.g. concentratiemethode werd door Coutard reeds aangegeven en toegepast in het Chicago Tumor Institute. Er wordt hierbij een één-veldbestraling gegeven met een hoog voltage (400 kV) en grote dagelijkse doses toegediend, tot 1000r.; de intensiteit wordt laag gehouden (3-6-9-r/min.) om het vaatbindweefsel te sparen. Het veld wordt verder steeds verkleind: elk nieuw (dagelijkse) veld past in het vorige. In het algemeen zijn de perifere delen van een tumor nl. gevoeliger voor stralen. Zij verdwijnen lang voor de meer resistente elementen op de plaats van oorsprong. Er wordt hierbij verder een continue en een „interrupted” methode onderscheiden. De laatste wordt bij de meer uitgebreide tumoren gegeven in twee series, waarvan de eerste serie een soort proefbestraling voorstelt. Van de tumorregressie hangt dan af, of een tweede serie volgt of tot laryngectomie wordt overgegaan. Uit de gegevens van Cutler zijn opmerkelijke successen te lezen: Bij 50 gevallen aldus behandeld, heeft hij een driejaarsgenezing bereikt van 23 van de 28, meer dan 3 jaar vervolgde gevallen (verkort aldus 23 : 28).

Er is echter geen inzicht te krijgen in het verloop der naar hun aard gedifferentieerde tumoren. De resultaten bij de gefixeerde gezwellen (zie verderop de tabellen A—D) zijn zeker slecht, bij de partieel gefixeerden zeer goed, doch de overlevingstijden zijn te kort om zekere gevolgtrekkingen te maken. Over de slijmvliesreacties wordt geen mededeling gedaan.

Een overzicht van Garland in 1935 laat zien, dat voor velen de principes van Coutard worden gevolgd. De factoren, gelegen in de aard der tumoren (bewegelijkheid, differentiatie) en de noodzakelijkheid, de techniek hiernaar te wijzigen, zien wij door velen aanvaard (Garland, Schinz, Zuppinger, Hirsch en Baum, Borak). Hier en daar (Garland) wordt afgeweken van het principe der lage intensiteit (protractie). Ook in het Antonie van Leeuwenhoekhuis is men hiervan afgestapt en wel op deze grond, dat bij de langduriger bestralingen de waarde van de protractie vermindert (Levie).

Er is nog één factor, die speciaal de aandacht vraagt, nl. de reactie van de tumor tijdens de therapie. Meer en meer wint de opvatting veld, dat ieder geval individueel moet worden beschouwd en het histologisch gedrag van het gezwel tijdens de behandeling moet worden nagegaan (Glucksmann).

§ C. *Bijkomende factoren, welke mede het resultaat bepalen van de Röntgenbestraling van larynxcarcinomen.*

Het verloop van de behandeling met de „methode van Coutard” wordt gecompliceerd door aandoeningen, welke ten dele tot normale weefselreacties kunnen worden gerekend, ten dele van zodanige aard zijn, dat zij een bijzondere behandeling of prophylaxis vereisen.

Dit zijn de:

I. *Complicaties van de bestraling.*

Deze zijn te verdelen in drie groepen:

- a. Vroege locale veranderingen, in chronologische volgorde: oedemen, bloedingen, perichondritis, droogte der slijmvliezen, dysphagie, „epithelitis” en „epidermitis”, soms spierkrampen.
- b. Late locale verschijnselen: chronische slijmvliesdroogte (verlies van smaak), chronische oedemen, huidatrofie, pigmentatie, teleangiectasieën, myositis, dermatitis met ulceratie, osteo- en chondronecrose, verder aneurysmata, neuritis, paralyse (Coutard, Schinz en Zuppinger e.a.).
- c. Algemene verschijnselen: hiertoe behoren misselijkheid, braken en diarree, icterus, vergrote lever, toxische huidaandoeningen, bronchopneumonie, gewichtsverlies, veranderingen in het bloedbeeld, verlies van immuunstoffen (Stebbing).

Vroegtijdige oedemen: Zij komen zowel subcutaan als in de slijmvliesen en diepere weefsels voor. Het oedeem in de larynx, wanneer dit vroegtijdig en intens optreedt is zeer gevreesd, omdat het wijst op stoornissen in de bloed- en lymfecirculatie onder de mucosa. Wij zagen reeds hoe dan tevens de radiosensibiliteit der tumoren in ongunstige zin wordt gewijzigd. Bovendien kunnen deze oedemen, vooral bij uitgebreide tumoren, dyspnoe veroorzaken. Verder zal hieronder worden besproken, dat bij geïnfecteerde tumoren het ontstaan van oedemen op een verergering der ontsteking kan wijzen. Blady en Chamberlain wijzen er op, dat zij dyspnoe vooral zagen bij volumineuse supraglottische of infiltrerende subglottische tumoren of wel bij vergevorderde processen met infectie.

Perichondritis: Dit is een ernstige complicatie. Weliswaar ontstaat deze vaak bij vergevorderde tumoren (door hun uitbreiding toch al hopeloze gevallen), doch ook bij matig ernstige gevallen, die anders wellicht nog te redden zouden zijn geweest, komt perichondritis soms voor (Zöllner). Deze complicatie verijdelt niet alleen het effect van de bestraling, doch maakt een uitgebreide chirurgische behandeling nodig en is zelfs vaak oorzaak van de dood. Geen wonder dus, dat deze steeds grote aandacht heeft gehad bij de verschillende radiotherapeuten, die vaak een verschillende mening hadden over zijn betekenis en over de oorzaak van zijn ontstaan. Als zodanig zijn o.a. aangevoerd: hoge dosering, plaatselijke of individuele overgevoeligheid van het gezonde weefsel, verder een reeds aanwezige latente ontsteking, die opvlamt door de Röntgenbestraling, en perichondritis uitgaande van de tumor zelve. Ook heeft men verband gezocht met de tracheotomie.

In het kort zullen we enige mogelijke oorzaken bespreken:

A. *De tracheotomie*, waarmee men vroeger een oorzakelijk verband zocht, kunnen we verder stilzwijgend voorbij gaan. Zowel de gevallen, waarbij deze ingreep niet werd toegepast als ook die, waarbij het begin der ontsteking ver verwijderd is van de tracheotomiewond bewijzen, dat de tracheotomie niet uitsluitend de oorzaak kan zijn.

B. *De infectie.* Het is vooral Zöllner uit Jena geweest, die in 1941, met een aantal overtuigende gevallen, op het belang van latente ontstekingen heeft gewezen als oorzaak van perichon-

dritis. Vooral de histologische afbeeldingen van de minder gevorderde perichondritis-gevallen, waarbij gemakkelijk het beginpunt der ettering was te vinden, laten zien, dat het begin van het proces gelocaliseerd is in de *veretterde tumorgangen zelf*. Zowel bij onbestraalde als bestraalde gevallen vond hij hetzelfde beeld. Door het groeien van de tumor wordt volgens Zöllner de infectie vanuit de krypten naar het kraakbeen gebracht. Door de aanwezigheid van de tumor is de ontsteking echter weinig stormachtig en daardoor klinisch weinig opvallend. Anderzijds oefent de ontsteking ook invloed uit op de tumor. Deze invloed uit zich volgens Zöllner in:

1. sterkere tumorgroei (door de prikkel der hyperaemie);
2. anaplasie (de-differentiatie (Borst));
3. verstrooiing van tumordelen, waardoor meer kans op metastasen ontstaat;
4. als gevolg hiervan: verhoogde kans op het achterblijven van tumordelen na de operatie, waardoor later recidief kan ontstaan;
5. door het opvlammen van de infectiehaard bij de bestraling als gevolg van afneming of vernietiging van de verweerkraft (gebrekkige vaat- en leucocytenreactie):
 - a. vroegtijdig oedeem (zie boven);
 - b. overgang in perichondritis;
 - c. grote necrosen, vooral bij langdurige bestraling door ontsteking van tumor en tumorbed. Door de plotselinge necrose van tumorcellen en steunweefsel ontstaat een defect, dat in weke delen vlug geneest. In kraakbeen en been duurt de demarcatie echter lang, waardoor de wond niet kan genezen.

Bij niet-geïnfecteerde tumoren worden de tumorcellen alleen getroffen, sterven af en worden door het nog intacte vaatbindweefsel opgeruimd en vervangen door littekenweefsel. Ditzelfde zou ook gebeuren bij door tumor geïnfiltrerd been c.q. beenmerg, *mits er geen infectie is*. Het reactievermogen is dan nog behouden.

Ook Jackson en Jackson noemen de infectie als oorzaak van de perichondritis bij bestralingen.

C. *Perichondritis door de tumor zelf*, wel genoemd „*tumor-perichondritis*”. Het is vooral Coutard, die zegt, dat de oorzaak van perichondritis het binnendringen van de tumor in het

kraakbeen is. Hautant drukt zich aldus uit: de vertraagde radionecrose, beginnend 10—12 maanden na de bestraling, gaat altijd gepaard met tumorrecidief. Hij vindt de infectie secundair. Nielsen en Strandberg zien gevaar voor het kraakbeen speciaal bij aanwezigheid van „tumorperichondritis” of ontstekingsperichondritis. Ook Blady en Chamberlain noemen, naast ernstige infectie en andere oorzaken de gevallen, waarbij de tumor in het kraakbeen is gedrongen. Adam ziet geen perichondritis, als de tumor niet het kraakbeen heeft geïnfiltréerd.

D. *Overdosering van de toegediende stralen.* Allereerst kan hier verwezen worden naar de beginperiode der Röntgenbestralingen, waar de gebrekkige techniek vele necrosen heeft veroorzaakt. Blady en Chamberlain zien radionecrose weinig na gewone bestraling, wel als er interstitiële bestraling (dus met radium) bij komt. Lemaitre noemt alleen de radionecrose door foutieve techniek. Vogel zag de „Spätperichondritis” alleen door te hoge doses optreden. Schinz, Zuppinger en Nager hadden bij hun materiaal drie gevallen van larynxnecrose, waarbij tweemaal door overdosering. Ook Adam ziet deze complicatie optreden bij een verkeerde techniek. Stebbing zegt dat de radionecrose niet optreedt in klinieken, waar de dosis goed wordt berekend. Charteris wijst weliswaar op de ongunstige combinatie van tumor en locale infectie (volgens hem vaak gecombineerd met invasie van het kraakbeen), doch wil dit afscheiden van de radionecrose, optredend door extreme vasculaire veranderingen als gevolg van overdosering. Ook Zöllner wijst o.a. op de combinatie van Röntgen- en radiumbestraling als oorzaak van te veel bestraling. Opvallend is echter, dat hij ook in deze gevallen een rol toekent aan de infectie.

Dat een voorzichtige, niet te hoog opgevoerde dosering over het geheel genomen, nauwelijks bezwaren oplevert, blijkt o.a. uit een omvangrijk systematisch onderzoek van Zuppinger bij 107 patiënten, behandeld met gefractioneerde bestraling, waarbij hij tot een totale huid dosis van 6700r in 36 dagen ging. Het meest betrouwbaar voor de beoordeling van de toestand der huid zijn de teleangiectasieën. Atrofie en induratie wijzen hier pas op een beschadiging. De gevallen met lichte, middelmatige en krachtige teleangiectasieën hadden resp. gehad 4580, 4840 en 5140r als gecumuleerde huid dosis (alle waarden werden op 20 dagen fractionnering gestandaardiseerd). Atrofie van de cutis en induratie van de subcutis ontstonden pas boven de 5000r.

Dit geldt eveneens voor het slijmvlies. Uit een publicatie van Schinz en Zuppinger blijkt, dat ook na 10 jaar geen verandering in deze opvatting behoeft te worden gebracht. Wat betreft het kraakbeen, zagen zij geen complicaties, noch veranderingen in de normale ossificatie van het kraakbeen.

E. *Specifieke overgevoeligheid* van kraakbeen en been voor bestraling: Dit wordt keer op keer genoemd bij verschillende auteurs, doch nergens aangetoond. Zöllner, zich streng houdend aan de infectie als enige oorzaak, neemt een dergelijke overgevoeligheid niet aan. Hij wijst erop, dat na te hoge kortdurende en te lang voortgezette, matig gedoseerde bestraling een gelijke beschadiging ontstaat t.w. arteriitis en atrofie, en in het beenmerg en periost: verdwijnen van (osteoblasten +) osteoclasten, m.a.w. dus een wegvallen van de functies. Bij langdurige bestraling in normale dosis zijn er geen weefselbeschadigingen. De omvormingsprocessen aan de rand van de tumor of ontsteking, met veel osteoblasten wijzen juist op een behouden levenskracht. Door Coutard werd het vooronderste deel van het schildkraakbeen (dat bij verbening rijk wordt aan calciumatomen en dan secundaire stralingseffecten zou geven) genoemd als een bijzonder gevoelig deel. Ook Jackson en Jackson noemen onder hun „pitfalls of irradiation” dit gebied. Over het geheel wordt hier echter weinig waarde meer aan gehecht (Nielsen en Strandberg).

Wij vinden ten slotte nog een factor, die indicatie en prognose beïnvloedt, in de

II. Algemene toestand van de patiënten.

Niet alleen bestaat er bij chirurgen een terughoudendheid om personen op hoge leeftijd en zwakke individuen (cardiorenale aandoeningen, diabetes enz.) aan een operatief ingrijpen te onderwerpen, doch ook de radiotherapeut vindt in dezelfde omstandigheden een reden, om een lange, vigorieuze Röntgenbehandeling te vermijden (Garland, Hirsch en Baum e.a.).

Verder zien wij, dat de algemene toestand ongunstig wordt beïnvloed door de bestralingen. Een van de belangrijkste uitingen hiervan is de achteruitgang in *gewicht*, speciaal indien over een groot oppervlak (grotere halsvelden) wordt bestraald. Volgens nieuwere inzichten hangt het echter af van de grootte der volumedosis, welke afhankelijk is van huid dosis, veldgroot-

te, stralenqualiteit en volume van doorstraalde weefsels (Ellis, Mayneord). Geregelde contrôle van het gewicht behoort dan ook tot de gewone maatregelen tijdens een bestraling (Charteris).

Een opsomming van de factoren, welke in het algemeen een rol spelen bij de kankerziekte (erfelijkheid), ligt buiten het bestek van deze studie. Een enkele opmerking, ter verduidelijking en ter completering van de gedachtengang, tot nu toe gevolgd, moet hier echter nog worden gegeven.

Bij de *constitutie* speelt een persoonlijke factor (Eigenart der Persönlichkeit) een rol, vooral wat betreft de weerstand (Albrecht) der slijmvliezen, welke immers de moederbodem vormen in onze gevallen. Bij normale individuen vinden wij verschillen in het karakter van het slijmvlies, dat los gebouwd kan zijn, arm aan fibrillen en pasteus, dan wel meer fibreus van bouw kan zijn door een grotere neiging tot fibrillenvorming in het bindweefsel. Het laatste slijmvlies is krachtiger (ook bloedrijker). Door Schwartz is gewezen op het verband met de lichaamsbouw. De *asthenici* vormen een groep van personen met dunne huid en slijmvliezen (bloedarm), de *sthenici* met krachtige, musculaire lichaamsbouw hebben krachtige fibreuze slijmvliezen. Het bindweefsel is afkomstig uit het mesenchym, vandaar dat aan een verband met de lichaamsbouw werd gedacht. De afweer zetelt voornamelijk in het bindweefsel; het epitheel heeft een meer vormgevende functie (Schwartz).

De invloed van het *geslacht* mag men uit het overwegen in de statistieken van het aantal mannelijke lijders aan larynxcarcinoom niet zonder meer afleiden. Immers, hoewel uit een overzicht van Wassink over 188 gevallen van oesophaguscarcinoom blijkt, dat dit meer bij mannen voorkomt, berust de oorzaak hiervan, het onmatig gebruik van alcohol, eerder op een verschil in gewoonten der beide sexen, dan op een directe invloed van het geslacht. Dat bij vrouwen met een bepaald gezichtstype (kleine mond, vroeg tandenverlies, atrofische tong, rhagaden) en nageldystrophie veelvuldiger dan bij anderen het postcricoide carcinoom voorkomt is reeds herhaaldelijk beschreven (Ahlbom, Wassink). De beschreven symptomen hangen samen met de zware anaemie, welke men bij deze vrouwen vaak aantreft. Ook hier kan men slechts van een indirecte invloed van het geslacht spreken.

Naast afweerverschijnselen *ter plaatse, in het slijmvlies*, mogen wij een humorale verdediging aannemen. De invloed

van bepaalde stoffen, in kleine hoeveelheden werkzaam, heeft men kunnen nagaan. Maisin en Estas wijzen er op, dat bepaalde orgaan-extracten meer groeiremmende stoffen bevatten (hersen), andere meer groeibevorderende (lever) en dat bariumionen waarschijnlijk katalysatorisch een remmende invloed uitoefenen op experimentele tumoren.

Het is verder waarschijnlijk, dat bepaalde metastasen door de eigen afweerkracht van de lymphklieren vernietigd kunnen worden (Marschik). Voordat er metastasen zijn, is er reeds een reactie in de lymphklierstations aan te tonen (Cojazzi). Volgens Mc.Kenty is de weerstand van het lichaam bij langzame groei van het gezwel groter. Hij zag „spontane” teruggang in de tumor, welke hij hieraan weet. Vogel vond, dat soms de primaire haard en soms de lymphklieren tot verdwijnen komen (het lichaam kan ze dan blijkbaar niet beide aan). Meland sprak van een barrière tegen de kanker, opgeworpen in de lymphklierstations.

Wanneer we ten slotte aan het eind van dit hoofdstuk overzien, wat de factoren zijn, die wij moeten betrekken in de prognose- en indicatiestelling en in een juiste materiaalindeling, dan komen wij tot het volgende schema:

1. zetel
2. uitbreiding (stadium)
3. groeirichting
4. groeiwijze
5. histologische maligniteit
6. radiosensibiliteit
7. tumorbed
8. mate van differentiatie
9. fixatie
10. infectietoestand
11. bestralingstechniek (eventuele overdosering)
12. algemene toestand
13. constitutie.

Het is zonder meer duidelijk, dat het wel niet doenlijk is al deze factoren af te wegen bij de beoordeling der verschillende statistieken, afgezien nog van het feit, dat hierdoor een versnippering in te kleine aantallen zou ontstaan. Wij bepalen ons tot die statistieken, in welke althans de belangrijkste dezer factoren zijn verwerkt. Een groot deel (zie ook later) valt op

deze wijze af. Bij de indeling van het eigen materiaal zullen ook beperkingen moeten worden aanvaard.

De bekende indeling, die door Coutard, Hautant e.a. is aangegeven in vestibulair carcinoom, carcinoom van de ventriculus Morgagni, van de stembanden en het subglottische carcinoom, met haar onderindelingen, heeft langzamerhand burgerrecht gekregen. Na de uiteenzetting hierboven is het wel duidelijk, dat men hiermede in de praktijk niet steeds uitkomt, doch dat ieder geval geheel individueel moet worden getoetst aan de beschreven factoren. Zoals Schall zegt (1943), „the selection of the treatment is a highly individual one, and no hard and fast rule can cover every case”.

HOOFDSTUK III

Bestraling met radium.

De verschillende wijzen van aanwending.

Over de invloed van metastasen op het resultaat.

In verschillende publicaties worden de resultaten genoemd, welke met dit element als stralenbron werden bereikt. Enige korte opmerkingen over de toepassing van het radium bij de therapie der endolarynxtumoren moeten daarom hier worden gemaakt.

Bij het endolarynxcarcinoom zien wij verschillende methodes achtereenvolgens in gebruik. Aanvankelijk ging dit nog experimenteel en gebrekkig (Beck). De doses waren te klein, waardoor geen succes optrad. Men paste het radium o.a. toe in de vorm van „packs”, d.w.z. een verzameling buizen met loodfiltering, op een bepaalde afstand (een paar cm.) om de hals aangebracht; dit werd echter met weinig succes bekroond (Quick, Zuppinger e.a.). Ook werd geprobeerd, kleine buisjes met radium (filtratie: 1 mm. platina, 0,5 mm. zilver) in de larynx te brengen (Quick en Janeway). Deze gaven een goede tumorregressie, doch werden soms opgehoest.

In 1916 kwam Failla voor de dag met kleine glazen kogeltjes (capillary glass seeds), gevuld met radon (= radium-emanatie). Deze werden met behulp van directe laryngoscopie in de tumor gebracht en ter plaatse gelaten. Met deze methode kon de tumor goed tot verdwijnen worden gebracht, doch de locale reacties waren te sterk. Er trad vaak een heftige ontstekingsreactie op, met sterke zwelling, waardoor tracheotomie nodig werd. Wegens de later optredende stenose was vaak een permanent tracheostoma het gevolg. In 1924 werd door Failla daarom een sterkere filtratie der radiumstralen toegepast met behulp van z.g. „goldseeds” (filtratie 0,3 mm. goud). De ontstekingsreactie was minder sterk. Door Quick werden enige opmerkelijke gevallen gepubliceerd, waarin hij succes had met deze methode in schijnbaar hopeloze gevallen, welke reeds geruime tijd met Röntgenstralen waren behandeld. De tumor was niet afdoende vernietigd en door de omliggende weefsels werd

verdere bestraling niet meer getolereerd. Door Quick werd nu met behulp van „goldseeds” een volledig verdwijnen der tumor tot stand gebracht, zonder verdere beschadiging der omliggende weefsels. Wel kwam het lokaal vaak nog tot een sterk weefselverval, volgens Quick, doordat de lading der afzonderlijke kogeltjes nog steeds te sterk was. Mijns inziens is dit geen bezwaar tegen deze methode, doch zal een juiste dosering hier ook te sterke locale reacties kunnen voorkomen. Het bezwaar tegen deze endolaryngeale methode is echter, dat men het te bewerken terrein minder goed overziet dan bij de „externe methode” d.w.z. het openen van de larynx door een laryngofissuur met implantatie van radiumbronnen in de tumor.

Combinaties met chirurgische ingrepen werden dan ook toegepast, bijv. laryngofissuur met het (direct ter plaatse) inbrengen van „seeds”, waarbij de wond gedurende de bestraling werd opgehouden (Quick). Het kleine aantal gevallen levert geen gegevens voor statistische bewerking.

Een uitzondering moet worden gemaakt voor de *fenestratiemethode*. Hierbij wordt een vensteropening in het schildkraakbeen gemaakt vóór het inbrengen der naalden. Deze therapie is vooral door Finzi en Harmer in Engeland toegepast (Thomson, Jackson). Hij bleek alleen geschikt voor carcinomen van de chordae vocales, beperkt tot het middelste derde deel van één stemband. Ook heeft men toegepast fenestratie van het schildkraakbeen met inbrengen van een plaatje (1 mm. Au), een aantal radiumnaalden bevattende (Vogel, Adam, Müller, Charteris).

Uit het bovenstaande blijkt, dat de toepassing van radium beperkt was tot:

1. bepaalde uitgebreide en resistente types, waarbij dan op deze manier intensief en streng gelocaliseerd werd bestraald;
2. bepaalde recidieven. De algemene opvatting was, dat deze vaak resistenter dan de oorspronkelijke tumor zijn, hoewel hiervoor geen vaststaande bewijzen zijn te vinden (Zuppinger).

Inderdaad is de invloed van radium zeer sterk in de onmiddellijke nabijheid; bij vergroting der afstand neemt deze invloed zeer snel af. Bij een dergelijk klein, oppervlakkig gelegen orgaan als de larynx, lijkt het dan ook in de bovengenoemde gevallen geschikt voor toepassing. Een nadeel is, dat het veelal niet mogelijk is over een behoorlijke hoeveelheid radium te beschik-

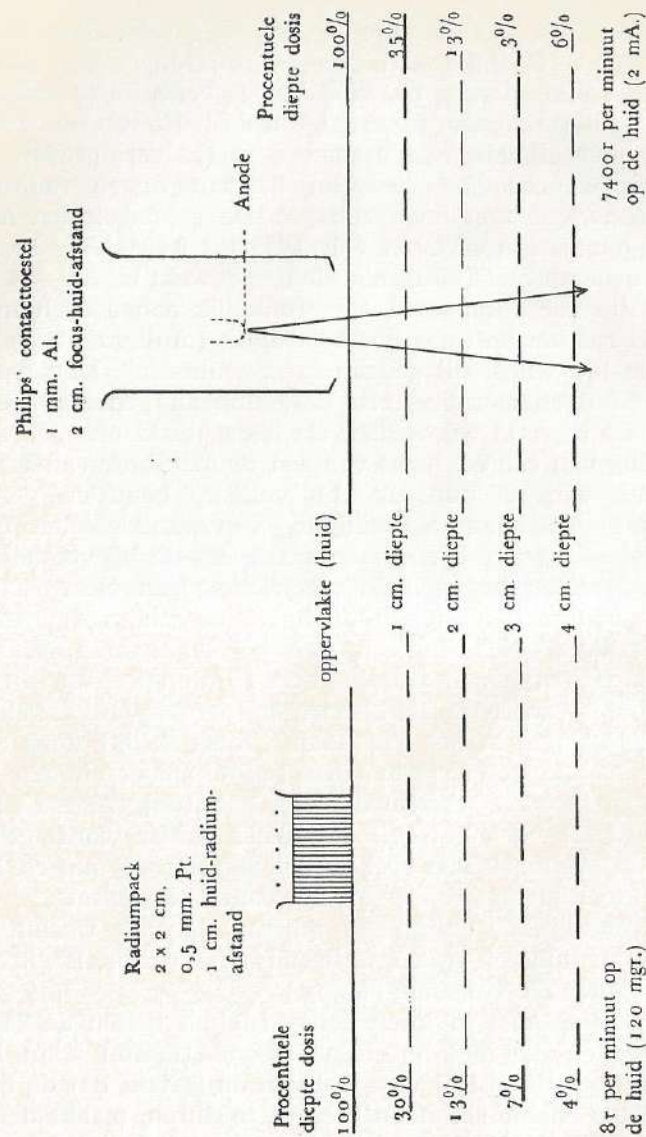
ken in verband met de hoge kosten van aanschaffing. Daarentegen, eenmaal aangeschaft, gaat de waarde er van praktisch niet achteruit. Immers, na 1580 jaar is eerst de transformatie van het radium zover gevorderd, dat de helft van de oorspronkelijke hoeveelheid gedesintegreerd is (halveringstijd).

Principieel zou geen verschil bestaan tussen radium en Röntgentherapie met hoge voltages. De gammastralen hebben golflengten, welke variëren van 0,035 tot 0,0084 Å°, d.w.z., zij komen overeen met Röntgenstralen, opgewekt bij 350—1425 kV. De grootte der dosis werd oorspronkelijk aangegeven in hoeveelheid radium en duur der bestraling (milligram-uur), doch in latere tijd wordt dit gedaan in „r-eenheden”. Men gebruikt bij de Röntgenbestraling een dosiseenheid, genaamd röntgen (= r) die bepaald wordt door de hoeveelheid energie, die bij bestraling van één cc. lucht van een temperatuur van 0° C. en een druk van 760 mm. Hg., bij volledig benutten van alle gevormde electronen en vermindering van wanddefecten, een zo groot geleidingsvermogen veroorzaakt, dat de bij verzadigingsstroom gemeten hoeveelheid electriciteit een electrostatische eenheid bedraagt. Men kan nu het ioniserend vermogen van 1 mgr. radium, gedurende één uur op 1 cm. afstand uitgeoefend in r. uitdrukken; als gemiddelde wordt 7 r. opgegeven (Sievert).

Na 1930 is verder de Röntgencontacttherapie ontwikkeld. Het intensiteitsverval in het bestraalde gebied lijkt sterk op dat van een radiumpack (= een aantal radiumnaalden in een doosje verenigd), met dit verschil dat met het Röntgentoestel in dezelfde tijd een veel grotere hoeveelheid stralen wordt geleverd en dat de gammastralen veel harder zijn dan de met ca. 50 kV opgewekte Röntgenstralen van het contact-apparaat.

Ter vergelijking volg een schema van de werking van radium- en Röntgenstralen, ontleend aan Proctor, Lofstrom en Nurnberger. (Zie volgende pagina.)

De overeenkomst in intensiteitsverdeling tussen de radiumbestraling en die met het Röntgencontacttoestel komt hierin duidelijk tot uiting. Het voordeel van de laatste, dat de bestraling slechts enkele seconden behoeft te duren, maakt dat deze Röntgencontacttherapie vooral aangewezen is in die gevallen, waar streng gelocaliseerde bestraling gecombineerd wordt met laryngofissuur. Door Proctor, Lofstrom en Nurnberger worden gunstige resultaten gemeld bij een kleine serie van 9 uitgebreide carcinomen van de endolarynx; dit waren recidieven na Rönt-



genbestraling, of gevallen, geschikt voor laryngectomie, waarbij operatie echter door de patiënt was geweigerd. Na openen van de larynx en wegname van het grootste deel van de tumor, volgde dan een bestraling in het tumorbed. Ook in schijnbaar

hopeloze gevallen, te uitgebreid voor laryngectomie of waarbij de algemene toestand gefractioneerde Röntgenbestraling onmogelijk maakte, werd nog een gunstig effect verkregen.

Een geheel nieuwe toepassing heeft het radium gekregen door de ontwikkeling van de teleradiumtherapie, d.i. de werking van radium op afstand (Lederman, Mill, Edling, Ahlbom, enz.). Als voorbeeld noem ik de methode, door Lars Edling sinds 1930 aan de Radiologische Kliniek te Lund gebruikt, met een instrument waarin 24 tubes à 50 mgr. = 1200 mgr. radium, omgeven door een 2½ cm. dikke loodlaag ter bescherming, dat verder in alle richtingen bewogen kan worden. Ik zie hier af van een beschrijving der technische bijzonderheden van dit z.g. „radiumkanon”, dat, door het vanuit verschillende punten te richten, een effectieve behandeling van tumoren op een diepte van 3,5—4,5 cm. (dit is de diepte waarop de meeste endolarynx-tumoren gelegen zijn) mogelijk maakt. Uit de diagrammen, door Sievert opgesteld blijkt, dat bij larynx (en hypopharynx)-tumoren de effectieve dieptedosis ter plaatse 30—40 % is.

Bij de endolarynxcarcinomen geeft Edling één veld van voren op de larynx, twee van opzij en twee van achteren, links en rechts lateraal. In het algemeen wordt dagelijks bestraald, in zittingen van 2 uur. De patiënt (hoofd en hals) wordt gefixeerd gehouden. De duur van de bestraling is 16—24 dagen.

Met deze methode ondervond men geen moeilijkheden door onaangename reacties. Van de algemene verschijnselen was weliswaar een algehele uitputting, soms misselijkheid en braken vrij constant, speciaal tegen het einde van de kuur, doch alles in een *mildere vorm* en *korter durend* dan bij de Röntgenbestraling volgens Coutard. Hetzelfde geldt voor de locale verschijnselen en dit waarschijnlijk door het feit, dat bij deze teleradiumbestraling de volumedosis kleiner is dan bij Röntgenbestraling.

De „epithelitis” met fibrineus exsudaat was niet zodanig, dat het slikken erg bemoeilijkt werd. Ook de huidreactie was minder door het lager gehalte aan weke stralen in het stralenmengsel. De exsudatieve epidermitis ontbrak vaak en de verandering beperkte zich meestal tot een rood worden, gevolgd door desquamatie. De verdeling van de energie over verschillende kleine velden zal hierbij naar mijn mening wel van invloed zijn.

Deze telecurietherapie wordt nu ook door verschillende andere auteurs toegepast, o.a. door Torrigiani en Palumbo. De techniek

en gebruikte dosis worden echter door hen nog gebrekkig aangegeven in milligram-uren en huiderytheemdoses.

Ahlbom gebruikt 5 gram, soms 3 gram radium en heeft eveneens gunstige resultaten met deze methode bereikt, gepubliceerd. Vooral echter door Engelse onderzoekers worden successen vermeld, zoals Lederman en Mill, die over een 5 gram „unit” beschikken. Vanaf 1930 is door Lederman, radioloog aan het Royal Cancer Institute en de physicus Mayneord deze teleradiumtherapie ontwikkeld. Tegenover de Röntgenbestraling noemen zij als voordeel op, dat de gammastralen meer door-dringend zijn, het stralenmengsel bij de telecurietherapie meer selectief is en het normale weefsel beter spaart. Dit is klinisch wel aangetoond, doch experimenteel niet bewezen. Ik wees reeds op het feit, dat er in biologische werking geen verschil bestaat tussen gammastralen en Röntgenstralen. Men vergelijk ook Den Hoed, die in zijn dissertatie tot de conclusie komt, dat „het door hem verrichte onderzoek steun geeft aan de opvatting, dat bij bestraling met Röntgen- of gammastralen met een kleinere golflengte dan $0,1 \text{ \AA}$ in kwalitatieve zin geen selectieve chemische, biologische of serologische reacties optreden”. Het mildere verloop der bestralingsreacties bij de teleradiumtherapie is eerder het gevolg van het gebruik van kleine velden en multi-pele nauwkeurig gerichte stralenbundels waarbij de normale weefsels meer worden ontzien. Intussen is het belangrijke principe van de gerichte straal ook in de Röntgentherapie ingevoerd (zie later). Daardoor zal het mogelijk worden, in de toekomst, wanneer het aantal gevallen zich zal hebben uitgebreid, genoeg vergelijkingsmateriaal te verwerven om de teleradiumtherapie en de behandeling met Röntgenstralen met elkaar te vergelijken. Wanneer gelijke bestralingstechniek wordt toegepast (grootte der velden, aantal bundels, grootte en verdeling der doses), is niet bewezen, dat de bestraling met de teleradiummethode specifieke voordelen oplevert boven die met Röntgenstralen *).

*) Kort voor het ter perse gaan van dit proefschrift werd onder auspiciën van de Medical Research Council een door Constance Wood en anderen samengesteld vergelijkend rapport gepubliceerd betreffende de bestraling met telecurie- en Röntgenbehandeling. Hierbij was er zorgvuldig voor gezorgd, dat het isodosenverloop van de Röntgenbundel praktisch identiek was met die van de bundel gammastralen. De 5-jaars genezingscijfers van de radiumbehandeling lagen weliswaar iets gunstiger doch het verschil bleek statistisch niet significant te zijn.

Voor een vergelijking zal vooral ook nodig zijn een *gelijkwaardig materiaal*. Hiervan is in de publicaties, op een enkele uitzondering na, nog weinig te vinden. Het zijn de resultaten, die uiteindelijk de doorslag moeten geven, om onze houding ten opzichte van een bepaalde methode te bepalen c.q. te wijzigen. Om echter de resultaten der methodes te kunnen vergelijken, moet aan de bovengenoemde desiderata noodzakelijkerwijze voldaan zijn.

Hoewel dus de veelbelovende resultaten (zie ook Cutler) ons weliswaar nopen, in de telecurietherapie een nieuw wapen te zien in de strijd ook tegen het endolarynxcarcinoom, is dit nog geen reden, om de Röntgentherapie hiervoor thans in de steek te laten. De resultaten zijn immers nog jong en een nauwkeurige vergelijking is nog niet mogelijk geweest. Voorlopig blijft dan als enige voordeel der telecurietherapie over, de gemakkelijke hanteerbaarheid der toestellen en onder bepaalde omstandigheden (oorlog) het onafhankelijk zijn van electriciteitsvoorziening. De grote verdienste der genoemde Engelse onderzoekers is ongetwijfeld geweest, de aandacht te hebben gevestigd op het nauwkeurig richten der stralenbundels op het in het kruispunt dezer stralen gelegen tumorcentrum. Daarbij is een nauwkeuriger berekeningsmethode der dosis mogelijk. Voor elk toestel zijn bij verschillende mogelijke omstandigheden (spanning, filter, focus-huidafstand en veldgrootten) z.g. isodosen-curven uitgewerkt, welke kunnen worden gebruikt in elk individueel geval.

Hoewel in het te bespreken materiaal van het Antonie van Leeuwenhoekhuis de teleradiumtherapie nog niet is toegepast, werd toch even de aandacht op deze methode gevestigd. Op tal van combinaties, eveneens elders toegepast, tussen de chirurgische en de bestralingsmethodes, kan echter niet worden ingegaan. Wel moet hier op een belangrijke kwestie gewezen worden: Men heeft wel eens gezegd (Jackson), dat het principe: chirurgie + bestraling onjuist zou zijn. Als de chirurgie radicaal is geweest, is prophylactische nabestraling overbodig; indien niet, dan moet de postoperatieve bestraling als een afzonderlijke behandeling met volle dosis worden gegeven. De laatste opmerking is ongetwijfeld waar: bij niet-radicaliteit der operatie moet een volle therapeutische dosis worden gegeven, de chirurgische ingreep is dan mislukt en het carcinoom nog aanwezig in de larynx. Wat het eerste betreft is er, gezien de onschadelijkheid

van een matige dosis Röntgenstralen, niets op tegen om, bij gebleken macroscopische en zelfs microscopische radicaliteit van bijv. een laryngofissuur, na te bestralen, ten einde enkele eventueel over het hoofd geziene, mogelijk ook losgekomen tumorcellen alsnog op te vangen. In de kliniek van het Kanker-instituut heeft men zich dan ook aan dit principe gehouden, om de kans op succes zoveel mogelijk te vergroten. Er is dan ook een principieel verschil tussen Röntgentherapie met het doel een tumor, die bestaat te vernietigen en de nabestraling na een operatie welke wil voorkomen, dat zich opnieuw een tumor vormt.

Met opzet is tot nu toe één factor min of meer buiten beschouwing gebleven, welke, indien aanwezig, een grote invloed uitoefent op de prognose, nl. de al of niet aanwezigheid van *metastasen*.

In tegenstelling tot de exolaryngeale gezwellen, vertoont het endolarynxcarcinoom en zeker de frequentste vorm, het stembandcarcinoom, slechts zelden, en dan nog zeer laat, uitzaaiingen. Zijn deze echter aanwezig, dan wordt het therapeutische schema wel gewijzigd, bijv. een van lokaal standpunt uit operabel carcinoom wordt inoperabel of er zullen bij de bestralingstherapie grotere velden nodig zijn, enz.

De volgende factoren doen zich hier gelden (Ducuing):

- a. Anatomische: De zetel van de primaire tumor bepaalt veelal, welke kliergroep is aangetast. Soms kan een kliergroep inoperabel zijn, bijv. retropharyngeaal, of gevaren opleveren bij de bestraling bijv. indien zij gelegen zijn langs de grote vaten;
- b. Pathologisch-anatomische: Verschillen in neiging tot metastasering; natuur van het stroma carcinomatosum; de mate van doorgroeiing van de lymphklier; infectie, welke:
 1. de klieren vergroot;
 2. de resistentie tegen bestraling doet toenemen;
- c. aantal en grootte der kliermetastasen;
- d. fixatie.

Het afwegen van al deze factoren met als doel te geraken tot de chirurgisch resp. radiologisch beste therapie, levert een geheel nieuw samenstel van indicaties en contra-indicaties en een complicering van het materiaal op. Het zou ons te ver voeren dit alles te bespreken, daar de opzet is geweest ons te houden bij de tumoren, welke tot de larynx zelf beperkt blijven.

Wat de metastasen op afstand betreft, moet men er wel op bedacht zijn bij het bestuderen van de statistieken, dat deze de oorzaak kunnen zijn van de dood. Aangezien vaak een sectieslag ontbreekt en het toch al, zelfs in geval van sectie, moeilijk kan zijn deze verre zaailingen aan te tonen, is het zeer goed mogelijk, dat een niet gering aantal intercurrente ziekten, marasmi, algemene uitputting e.d. eigenlijk te boek zouden moeten staan als metastasen op afstand.

Tot besluit van dit hoofdstuk moeten wij aan de reeds genoemde factoren, die men bij de beoordeling van de waarde van een methode en bij de keuze van een therapie in aanmerking moet nemen, nog de volgende toevoegen:

14. het al of niet aanwezig zijn van uitzaaiingen;
15. het feit of de medicus bepaalde therapeutica ter beschikking staan (radium bijv.).

HOOFDSTUK IV

Statistieken uit de literatuur verzameld.

Gaan wij de resultaten na, neergelegd in tal van publicaties in de literatuur, dan blijkt het, dat het grote moeite kost vergelijkbaar materiaal te vinden. De genezingstijden zonder meer van de *totale groepen* der verschillende auteurs, mag men niet naast elkaar plaatsen, uit hoofde van grote verschillen in onderlinge samenstelling, zoals percentage gunstige en beginnende gevallen en verschillen in algemene toestand, ook door verschil in wijze van berekenen van het genezingspercentage. Slechts bepaalde en geselecteerde groepen zijn bruikbaar en verder mededelingen over resultaten bij een enkele homogene ondergroep. Een te ver doorgevoerde onderverdeling echter, welke tot een versnippering in te kleine getallen voert, iets waartoe het zo variabele aspect, dat het larynxcarcinoom biedt, gemakkelijk aanleiding geven kan en hier en daar ook heeft gegeven, is evenmin geschikt. Wanneer de 5-jaars overleving, zoals meer en meer wordt aangenomen als grens voor een definitieve genezing, het criterium is, waaraan de gevallen worden onderworpen, dan zijn er nog steeds vele statistieken, die de toets der critiek niet kunnen doorstaan.

Wij houden een beperkt aantal statistieken over, waarvan de basis is:

1. een vijfjaars genezing;
2. een nauwkeurige onderverdeling. Hierbij zijn de volgende factoren de belangrijkste:
 - a. *de localisatie*, dus het tumorbed. Deze factor speelde een rol bij onze afscheiding van de *extrinsieke* tumoren, welke gelijk gezien krachtens hun localisatie niet alleen chirurgisch, doch ook radiologisch van geheel andere aard zijn dan de *intrinsieke*;
 - b. *de uitbreiding*, te verdelen in verschillende *stadia*;
 - c. de al of niet aanwezige *fixatie*, terwijl de
 - d. *histologische graad van maligniteit* een minder belang-

- rijke rol speelt, doch hier en daar bij de bepaling der therapie nog in aanmerking kan komen, evenals de
- e. *kraakbeeninvasie* door de tumor, die vooral belangrijk is, als er een
- f. *infectie* van de nieuwvorming bestaat.

Men bedenke hierbij, dat de keuze van de methode van behandeling door de invloed van bijzondere factoren (haemophilie, weigering van operatie, algemene toestand) kan zijn beïnvloed.

Op grond van deze overwegingen kunnen de volgende statistieken van verdere bespreking worden afgevoerd:

Van de *chirurgische*:

De algemene en persoonlijke statistieken van Kahler, gepubliceerd in 1923 in het bekende handboek;

verder die van Scheier, Botella (Kliniek van Cisneros), Schmiegelow, Gluck en Sørensen, Thomson, MacKenty, Jackson's statistieken van vóór 1930, Thomson en Colledge, Beck, Fraser en Watson, Lewis (Hirsch en Baum), Cetra, Orton, New en Fletcher, New en Waugh, Clerf, Tucker, Lenz, Jessen, Campian, Peck, Maxwell en Lamberton, J. C. Cros, Colledge, MacCall en Stover, Thornval, Zuppinger, Lubbers, Zinn. Niet alleen vindt men hierbij in het algemeen slechts 3-jaarsgenezingen opgegeven, doch ook ontbreekt een behoorlijke indeling van het materiaal, dat soms een samenvatting is van heterogene, uit de literatuur verzamelde gevallen. Soms worden in het geheel geen overlevingstijden opgegeven of wel de aantallen zijn zo klein, dat ze voor een statistische bewerking niet in aanmerking komen.

A fortiori kunnen de statistieken buiten beschouwing worden gelaten waarin slechts enkele gevallen vermeld worden: Schmiegelow, Buzoianu, Cisneros, Gault, Pouget, Cheppegrell, Terracol, Figi en New, Piringer-Kuchinka.

Men vergelijk ook Quick, die sprekende over de geflatteerde cijfers van MacKenty, Lewis en New, reeds opmerkt, dat dit enkele uitgezochte gevallen betreft, die geen overzicht geven van *het aantal gevallen dat onder behandeling gekomen is* en het aantal, dat afvalt van de behandeling, als de diagnose is gesteld.

Van de *radiotherapeutische*

zijn, om dezelfde redenen, niet te gebruiken de publicaties van: Garland, Adam, Borak, de eerste gevallen van Coutard en

Hautant, verder Hirsch en Baum, den Hoed, Lang, Arbuckle, Stewart-Harrison, Nager, Schinz en Zuppinger, Lambadarides, Lederman en Mill, Torrigiani en Palumbo, Quick, Ruedi en Minder, Edling, Englmann, Müller, Stebbing, Lederman.

Marschik geeft helemaal geen statistiek, omdat er volgens hem te veel foutenbronnen zitten in de kleine getallen en het gevarieerde materiaal.

Van de *gemengde* (chirurgie met bestralingen)

zijn voor ons doel de volgende statistieken onbruikbaar: Babcock, Demetriades en Joannovitsch, Garfin, Hammond, Howes en Plateau, Lenz, Zuppinger.

Bij deze lijst zouden er nog vele publicaties te noemen zijn, welke hiertoe behoren. Verreweg de meeste statistieken en kleinere statistiekjes vertonen een of enige der genoemde bezwaren. Bij de weinige statistieken, die wij op deze wijze overhouden als mogelijke basis voor onze beschouwingen, zijn er helaas nog enkele die, ondanks een goede indeling der stof en een langdurige controle der gevallen, een statistische verwerking laten zien, welke niet is goed te keuren. Zo worden gevallen, welke niet nader opgespoord konden worden, bij de gunstige gerekend, of ook zodanige, die met een tweede ingreep (bijv. laryngectomie, na laryngofissuur wegens recidief) de 5-jaars grens haalden. Het is duidelijk, dat dit geen juist beeld van het succes ener bepaalde behandelingsmethode geeft. Doch ook patiënten, die binnen de vastgestelde tijd aan andere ziekten dan het oorspronkelijke carcinoom overleden zijn, mogen niet zonder meer bij het aantal genezingen worden gevoegd; immers over deze gelijkstelling met genezing bestaat in het geheel geen zekerheid.

Bij de vermelding van het percentage genezingen is tevens de waarschijnlijke fout vermeld, hetgeen een gebiedende eis is, daar veelal statistieken over kleine aantallen patiënten werden verwerkt. Voor het berekenen van de waarschijnlijke fout (WF) werd gebruik gemaakt van de formule

$$WF = \pm \sqrt{\frac{a \cdot (100 - a)}{n}}$$

waarin a het gevonden percentage en n het totale aantal gevallen aangeeft.

Een aantal goede, bruikbare statistieken volgt in de tabellen

TABEL A

Auteur (jaar van publicatie)	Jaren van behandeling	Aantal volledig behandelde gevallen	Methode	Percentage genezingen	Aard van materiaal (uitbreiding)	Percentage postoperatieve sterfte	Bijzonderheden	Conclusies
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Jackson en Jackson (1945) Jackson en Norris (Blady en Chamberlain)	1930—1937	59 48 22 129	LF LE Rö Rö + Ra.	80 ± 5 meer dan 5 jr. . . 69 ± 7 meer dan 5 jr. . . 59 ± 10 meer dan 5 jr. . .	middelste $\frac{1}{3}$ stemband { beweeg- + commissura anterior { lijk achtereind stemband (onbeweeg- lijk). subglottische en ventri- culaire uitbreiding. Kraak- beeninvasie. Geen lymph- klieren. Achtereind stemband: beweeglijk Contra-indicaties LF: alg. toest. (extrinsic (door uit- breiding) Inoperabel { met halslymph- klieren	0 (bij laatste 70)	Selectieve groepen. LF slechts bij 19 % van hele aangevoerde (behandeld en onbehandeld) mate- riaal (volgens auteur). is nog te heterogeen	De eerste twee groepen be- treffende de LF en LE, goed te gebruiken.
Lenart (1941)	1920—1940	47 33 28 56 164	LF p.r. hLE LE	62 meer dan 3 jr. + 8 minder dan 3 jr. goed 48 meer dan 3 jr. + 21 minder dan 3 jr. goed 43 meer dan 3 jr. + 36 minder dan 3 jr. goed 36 meer dan 3 jr. + 29 minder dan 3 jr. goed	beginnend stembandcarcinoom stembandca met uitbreiding aan de rand, valse stemband, sub- glottis, commissura anterior of proc. vocalis. tumor achteraan niet over me- diaanlijn, geen uitbreiding in epiglottis. tweezijdig; of als in tongbasis, epiglottis, pharynx, schildklier of door kraakbeen gebroken	2 12 2 9	8 R = 17 %; onbekend 2 gevallen = 4,3 %. 6 R = 18 %. 3 R Niet geheel na te gaan, want 8 exolaryngeale er bij. 14 R = 25 %. Allen endo- laryngeaal.	1. geen 5-jaarsgenezingen. 2. bovendien nog mislei- dend: De percentages 3-jaarsgenezingen zijn berekend op het totale aantal behandelde ge- vallen, dat van 1920— 1940 is behandeld, d.w.z. ook de gevallen, behan- deld tussen 1938 en 1940
Hajek en Heindl (1935)	1919—1934	26 39 66	LF LF LE	80 ± 8 meer dan 3 jr. . . 43 ± 8 meer dan 3 jr. . . 47 ± 6 meer dan 3 jr. . .	streng beperkt tot beginnende gevallen. z.g. „erweiterte” fissuur (met uitbreiding in subglottis of in voorstecommissuur, met fixatie) meer uitgebreide, ook enige met lymphkliermetastasen. Niet ge- fixeerd.	19 18 26	16 R. Te bedenken: De indicatiestelling veel ver- anderd door de patiën- ten. 18 R	Oorspronkelijke cijfers ge- heel omgevormd door van het totale aantal af te trekken: 1. Dood aan andere ziekten; 2. Die zonder bericht. De oorspronkelijke cij- fers zijn niet juist. Wat de postoperatieve sterfte betreft, is te be- denken: Was althans

			Rö + Ra.		Inoperabel { extrinsic (door uitbreiding) met halslymfklieren				
Lenart (1941)	1920—1940	164 {	47	LF	62 meer dan 3 jr. + 8 minder dan 3 jr. goed	beginnend stembandcarcinoom	2	8 R = 17 %; onbekend 2 gevallen = 4,3 %.	1. geen 5-jaarsgenezingen. 2. bovendien nog misleidend: De percentages 3-jaarsgenezingen zijn berekend op het totale aantal behandelde gevallen, dat van 1920—1940 is behandeld, d.w.z. ook de gevallen, behandeld tussen 1938 en 1940
			33	p.r.	48 meer dan 3 jr. + 21 minder dan 3 jr. goed	stembandca met uitbreiding aan de rand, valse stemband, subglottis, commissura anterior of proc. vocalis.	12	6 R = 18 %.	
			28	hLE	43 meer dan 3 jr. + 36 minder dan 3 jr. goed	tumor achteraan niet over mediaanlijn, geen uitbreiding in epiglottis.	2	3 R Niet geheel na te gaan, want 8 exolaryngeale er bij.	
			56	LE	36 meer dan 3 jr. + 29 minder dan 3 jr. goed	tweezijdig; of als in tongbasis, epiglottis, pharynx, schildklier of door kraakbeen gebroken	9	14 R = 25 %. Allen endolaryngeaal.	
Hajek en Heindl (1935)	1919—1934	26	LF	80 ± 8 meer dan 3 jr. . .	streng beperkt tot beginnende gevallen.	19		Oorspronkelijke cijfers geheel omgevormd door van het totale aantal af te trekken: 1. Dood aan andere ziekten; 2. Die zonder bericht. De oorspronkelijke cijfers zijn niet juist. Wat de postoperatieve sterfte betreft, is te bedenken: Was althans gedeeltelijk na-oorlogsmateriaal. Indicatiestelling echter ook niet juist.	
		39	LF	43 ± 8 meer dan 3 jr. . .	z.g. „erweiterte” fissuur (met uitbreiding in subglottis of in voorste commissuur, met fixatie)	18	16 R. Te bedenken: De indicatiestelling veel veranderd door de patiënten.		
		66	LE	47 ± 6 meer dan 3 jr. . .	meer uitgebreide, ook enige met lymphkliermetastasen. Niet gefixeerd.	26	18 R		
		13	LE	38 ± 14 meer dan 3 jr. . .	allen met lymphkliermetastasen	31	4 R		
L. H. Clerf (1940)	1931—1940	68	LF	62 ± 6 meer dan 5 jr. goed	beginnende endolaryngeale (ook met uitbreiding in commissura anterior en subglottis)	9	20 R; bij een latere serie serie van 105 LF slechts 1 postoperatieve sterfte.	Geen nauwkeurige indeling.	
		23	LE	48 ± 10 meer dan 5 jr. goed	meer uitgebreide gevallen	4	11 R		

Verklaring der afkortingen:

LF = laryngofissuur — LE = laryngectomie — R = recidief —
Rö = Röntgenbestraling — ra = radiumtherapie — p.r. = partiële
resectie — hLE = hemilaryngectomie.

TABEL B,

Auteur (jaar van publicatie)	Jaren van behandeling	Aantal volledig behandelde gevallen	Methode	Percentage genezingen	Aard van materiaal (uitbreiding)	Aantal gevallen van kraakbeennecrose	Bijzonderheden	Conclusies
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nielsen en Strandberg (1942)	1931—1939?	63 { 6 8 21 28	Rö Rö Rö Rö	na 5 jaar 1 : 1* na 3 jaar 3 : 3* na 5 jaar 2 : 2* na 3 jaar 3 : 3* na 5 jr. 1 : 5* = 20 % ± 18 na 3 jr. 4 : 13* = 31 % ± 13 na 5 jr. 1 : 15* = 7 % ± 6 na 3 jr. 4 : 23* = 15 % ± 7	stadium I: voorste $\frac{2}{3}$ deel der stemband (eventueel commissura anterior). stadium II: commissura anterior + voorste deel van 2 stembanden (mobiliteit intact of weinig aangedaan). stadium III: in spieren van stembanden (fixatie) of naar achteren (proc. vocalis, voorste arytaenoidstreek), of in subglottis, sinus Morgagni, of valse stembanden. Geen lymphkliermetastasen). stadium IV: buiten larynx, inoperabel. Vaak lymphkliermetastasen, soms infiltratie van arytaenoidstreek of epiglottis. Of met destructie van het kraakbeen. Van valse stembanden. Ook uitgebreide subglottische. Van vestibulum.	0 0 0 als kraakbeen door tumor ingenomen		Getallen zijn te klein, hebben wiskundig geen betekenis. Wel een goede indeling der gevallen.
Coutard (1939 en 1940)	1921—1932 afzonderlijke jaren { 1921 1926 1932 1929 1930	142 8 17 9	Rö Rö Rö Rö Rö	27 ± 4 na 5 jr. 50 ± 18 na 5 jr. 52 ± 4 na 5 jr. 66 ± 16 na 5 jr. 14 na 5 jr. 16 na 5 jr.	recidieven en inoperabelen voor het grootste deel ongedifferentieerde tumoren.	? 50 % 35 % 44 %	genezingen in percentage na 6 jaar: **	heterogeen
Schinz (1939)	1929—1937	39	Rö	na 5 jr. 6 : 24* = 25 % ± 9 na 3 jr. 9 : 33* = 27 % ± 8	operabele gevallen zonder toestemming; recidieven na operatie; operabelen, die niet werden geopereerd wegens slechte algemene toestand. Allen van stemband.	?	te vergelijken met de chirurgische gevallen van 1919—1928, want in die tijd werd zoveel mogelijk geopereerd. De genezing was na 5 jaar 4 : 23.	Rö was wat beter, echter weinig waarde door heterogene groep.

Schinz (1939)	1929—1937	39	Rö	na 5 jr. 6 : 24* = 25% ± 9 na 3 jr. 9 : 33* = 27% ± 8	operabele gevallen zonder toestemming; recidieven na operatie; operabelen, die niet werden geopereerd wegens slechte algemene toestand. Allen van stemband.	?	te vergelijken met de chirurgische gevallen van 1919—1928, want in die tijd werd zoveel mogelijk geopereerd. De genezing was na 5 jaar 4 : 23.	Rö was wat beter, echter weinig waarde door heterogene groep.
Donlan (1948)	1928—1944	19 40 11 9 27 37	Rö Rö Rö Rö Rö Rö	na 5 jr. 47 na 3 jr. 63 na 5 jr. 0 na 3 jr. 18 na 5 jr. 11 na 3 jr. 22 na 5 jr. 18 na 3 jr. 30 na 5 jr. 6 na 3 jr. 16	Groep I A: alleen stemband Groep I B: stemband + andere structuur (geen lymphklier). Groep I C: stemband + andere structuur (wel lymphklier). Groep II A: buiten stemband (1 structuur in larynx) Groep II B: buiten stemband (2 of meer structuren zonder lymphklier).. Groep II C: buiten stemband (uitbreiding tot lymphklier).	geen genoemd	Tumordosis 5000 r. Berekend aldus: tumor 4 cm diep en 6 cm van contralaterale kant; gemiddeld 125r in lucht op elk lateraal veld per dag. Duur 3—16 weken 24 mA.	Misleidend om dezelfde redenen als Lénart (zie aldaar).
Max Cutler (1943)	1931—1942	30 20 120 13	Rö (concentratie) telecurie	na 1—5 jr. 83 ± 7 na 1—5 jr. 75 ± 9 na 1—5 jr. 20 ± 4 symptoomvrij: 85 ± 10	beweglijke gedeeltelijk gefixeerde } 50 tumoren van de stemband 20 gefixeerde stembandtumoren, de rest andere localisatie stembandtumoren zonder complete fixatie.		de andere localisaties: 46 van vestibulum zonder metastasen, 37 van vestibulum met lymphklier 15 van de ventrikel, 2 van subglottis.	Te kort gezien, hoewel hij van de beweglijke stembandtumoren nog opgeeft: 23 : 28 = 82 % meer dan 3 jaar goed.

* In deze wijze van noteren met een deeltteken, stelt het deeltal voor: Het aantal gevallen dat 5 jaar is vervolgd, en de deler: Het aantal gevallen hiervan, dat symptoomloos is en in leven.
N.B. Bij de zeer kleine getallen is het genezingspercentage niet berekend.

** Op grond hiervan werd door Coutard het 6de jaar als het kritieke jaar voor het optreden van recidief beschouwd.

Auteur (jaar van publicatie)	Jaren van behandeling	Aantal volledig behandelde gevallen	Methode	Percentage genezingen	Aard van materiaal (uitbreiding)	Posto-operatieve sterfte	Kraakbeen-necrosen	Bijzonderheden	Conclusies
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
Ahlbom (1941)	1930—1939	2 5 3 8 78 38 27 5 22	Endol. + tele Ra. LF + tele Ra. tele Ra. LE Rö tele Ra.	na 1—10 jr. 5 : 5* goed (100 %) na 2—7 jr 8 : 8* goed (100 %) na meer dan 5 jr. 12 : 18* = 66 % ± 8 goed . . na meer dan 5 jr. 2 : 12* = 17 % ± 11 goed . . .	kleiner { beginnend stemband-groter { carcinoom. Stadium I stemband + voorste deel der andere stemband. Stadium II. uitgebreider stembandcarcinoom, voorste comm. niet, geen introitus. Stadium III. nog verder stadium van stembandcarcinoom, eventueel lymphklieren. LE geweigerd, slechte algemene toestand; buiten larynx of uitgebreide regionale lymphklieren. Stadium IV.				Nauwkeurig schema van indeling en therapie; echter geen zuivere genezingspercentages.
Mustakallio (1944)	1936—1941	7 29 42	Rö Rö Rö	86 ± 4 meer dan 3 jr. goed 41 ± 9 meer dan 3 jr. goed 14 ± 5 meer dan 3 jr. goed	oppervlakkige carcinoom van 1 of 2 stembanden. Graad I. uitgebreider, zodat stemband niet meer beweegt. Graad II. buiten larynx en duidelijk slikklachten. Graad III.			= Stadium I en II van Ahlbom. na 5 jaar totaal (endolaryngeale) 9 : 38 = 24 %.	Goede resultaten. Wat kort gezien.
Hans Vogel (1937)	1929—1935	56 36 13	Ra. venster Rö Rö	95 ± 5 meer dan 5 jr. goed (20 : 21)* 87 ± 6 meer dan 3 jr. goed (27 : 31)* 4 : 10* (= 40 % ± 15) meer dan 3 jr. goed . . 1 symptoomvrij	stembandcarcinomen, middelste 1/3 stemband, niet gefixeerd. Recidieven van de venstermethode en meer uitgebreide stembandcarcinomen. Uitgebreide gevallen met lymphkliermetastasen.		Alleen in het begin door te hoge doses	Vensterstechniek met radium volgens Adam: 6 dagen 1440 mg uur (10 mg draager). Dit is de oude statistiek van Müller, aangevuld en verbeterd.	Gevallen geschikt voor laryngofissuur.
A. A. Charteris (1948)	1930—1940	17 6 11	Ra. venster tele Ra. tele Ra.	na meer dan 4 jr. 6 : 10* = 60 % ± 15 goed . . . na meer dan 2 jaar 5 : 5* goed (100 %) na meer dan 2 jaar 1 : 10* goed (10 % ± 9) . . .	stemband, beperkt, echter 2 hiervan waren bilateraal en één te uitgebreid. stemband bilateraal of groot. stemband tot arytaenoid.			4 R. en wel 3 na 4 en 1 na 3 jaar. 5 naalden à 1 mg 2,8 cm × 8,5 mm (actieve lengte). pas sinds 1942 een 5 gram unit.	

Endol. = endolaryngeale exstirpatie.

* Zie onder tabel B.

TABEL D

Auteur (jaar van publicatie)	Jaren van behandeling	Aantal volledig behandelde gevallen	Methode	Aantal genezingen			Aard van materiaal (uitbreiding)	Post-operatieve sterfte	Necrosen	Bijzonderheden	Conclusies
I	II	III	IV	V			VI	VII		VIII	IX
V. E. Negus (1948)	van 20 jr.	23 } 1 }	LF _s p	C 7 —	P 6 —	F 10 1	19 unilaterale van stemband + 1 unilaterale subglottische + 3 bilaterale.	1			
		22 } 4 }	LE _s p	4 1	8 1	10 2	2 unilaterale cordaal + supracordaal + 20 bilaterale	2			
		9 1	interstitieel Ra. radiumkraag	3 —	1 —	5 1	6 unilaterale: stemband tot arytaenoid + 3 unilaterale subglottische.	1	2		bij de recedievenschijnt bestraling niet succesvol te zijn.
		17 } 7 }	Rö _s p	4 —	5 —	8 7	7 unilaterale van stemband + 2 unilaterale van stemband + supracordaal + 9 bilaterale.	1	4		Beginnende gevallen niet juist geselecteerd. Te veel versnipperd.
		5 } 5 }	p teleRa. s	3 —	1 1	1 4	3 unilaterale van stemband tot arytaenoid + 1 unilaterale subglottische + 1 unilaterale cordale + supra-cordale uitbreiding.	0	2		
Windeyer (1948)	1931—1941	5	LF	2	1	2					
		1	LE	—	—	1					
		28	teleRa.	10	4	14					
		22	Rö	6	3	13	Hetzelfde als Negus.				
		3	teleRadium + Rö	1	—	2					
		2	interstitieel Ra.	—	—	2					

V. E. Negus	van 20 jr.	17 } 7 }	Rö ^p _s	4 5 8 — — 7	7 unilaterale van stemband + 2 unilaterale van stemband + supracordaal + 9 bilaterale.	1	4		Beginnende gevallen niet juist geselecteerd. Te veel versnipperd.
(1948)		5 } 5 }	p teleRa. s	3 1 1 — 1 4	3 unilaterale van stemband tot arytaenoid + 1 unilaterale sub- glottische + 1 unilaterale cor- dale + supra-cordale uit- breiding.	0	2		
Windeyer (1948)	1931—1941	5 1 28 22 3 2	LF LE teleRa. Rö teleRadium + Rö interstitieel Ra.	2 1 2 — — 1 10 4 14 6 3 13 1 — 2 — — 2	Hetzelfde als Negus.				
Rering (1949)	1940—1948	1 38 { 10 8 14 6 2 30 6	Rö Rö Rö Rö Rö Rö Rö	0 na 1 jr. goed; 0 na 3 jr. goed 8 na 1 jr. goed; 4 : 5* = 80 % ± 8 na 3 jr. goed 5 na 1 jr. goed; 4 : 5* = 80 % ± 8 na 3 jr. goed 10 na 1 jr. goed; 4 : 7* = 57 % ± 9 na 3 jr. goed 2 na 1 jr. goed; 0 : 3* na 3 jr. goed 1 na 1 jr. goed; 0 : 1* na 3 jr. goed 8 na 1 jr. goed; 4 : 21* = 19 % ± 8 na 3 jr. goed 6 na 1 jr. goed; 6 : 6* na 3 jr. goed	supraglottische tumoren. gedeelte van één stemband. beide stembanden bij voorste commissuur. één stemband geheel + gering deel andere stemband of één stemband minder beweeglijk. stemband geheel gefixeerd of oedeem van arytaenoid of uit- puiling van sinus piriformes. subglottische tumoren. tumoren, verder voortgeschreden met infiltraties of recidieven of metastasen na operatie. 5 LF met Rö nabestraald + 1 LF + Rö-contacttherapie.			38 van de stemband. 25 of 66 % na 1 jaar nog goed. 12 : 20 = 60 % na 3 jaar nog goed.	goede indeling van het materiaal.

p = 1e ingreep. — s = 2e ingreep. — C = meer dan 5 jaar
genezen. — P (promising) = nog geen 5 jaar genezen. — F (failure) =
mislukt.

* Zie onder tabel B.

A—D (ten dele uit de gepubliceerde gegevens omgerekend). Hierbij zijn er enkele, die de 5-jaarsgenezing weliswaar niet aangeven, doch door hun uitvoerige opgaven uitmuntend zich onderscheiden. In de kolommen I t/m IX vindt men achtereenvolgens aangegeven: de auteur(s) en jaar van publicatie; jaren van behandeling; aantal, dat volledig is behandeld; methode van behandelen; percentage genezingen; aard van materiaal; postoperatieve sterfte resp. aantal gevallen van kraakbeen-necrose (Kolommen VII), alleen in tabel A als percentage aangegeven; bijzonderheden en ten slotte de conclusie over de statistiek getrokken. Voor verdere bijzonderheden verwijs ik naar het laatste hoofdstuk. Voordat we deze gegevens n.l. nader bespreken, zal allereerst een overzicht van het eigen materiaal worden gegeven.

HOOFDSTUK V

Eigen materiaal.

Van 1923 tot einde 1948 werden 224 patiënten met endolarynxcarcinoom in het Antonie van Leeuwenhoekhuis (Kliniek van het Nederlands Kanker Instituut) behandeld. De verschillende methodes, welke hierbij werden toegepast, waren:

- I. Gecombineerd radio-chirurgische behandeling met kleine doses R $\ddot{o}$.
- II. Röntgenbestraling volgens Coutard.
- III. Radiochirurgische behandeling met hoge doses R $\ddot{o}$.
- IV. Totale larynxextirpatie.
- V. Andere methoden.
- VI. Palliatieve en onvolledige ingrepen.

ad. I: Door middel van laryngofissuur werd de tumor à vue gebracht, diathermisch geëxcideerd of gecoaguleerd, terwijl in alle gevallen een nabestraling volgde met R $\ddot{o}$. Deze bestraling werd onmiddellijk ingesteld, nadat de wondgenezing geëindigd was, met het doel, eventueel achtergebleven tumorcellen te vernietigen. Zij werd verdeeld in twee series, met een tussenpauze van 6 weken. Iedere serie duurde vier dagen. De dagdosis was 400r op de huid, afwisselend rechts en links op de hals gegeven. De duur der zitting was 20 minuten (spanning-180 kV; stroomsterkte 3—4 mA; focus-huidafstand 35 cm.; veldgrootte 8×8 cm²). Behalve door de spanning wordt de kwaliteit der stralen bepaald door de wijze waarop het stralenmengsel wordt gefiltreerd. De aard en dikte van het filter in onze gevallen wordt aldus aangegeven: $\frac{1}{2}$ Cu + 1 Al, d.w.z. het filter bestaat uit een laagje koper ter dikte van $\frac{1}{2}$ mm. plus een 1 mm. dik aluminiumlaagje. We kunnen de aldus behandelde gevallen in twee groepen onderverdelen, nl.:

- IA: Gezwollen tot 1 of 2 stembanden en (of) naaste omgeving beperkt. Eenvoudige electro-excisie.
- IB: Gezwollen, waarbij één of beide stembanden geheel zijn aangetast. Doorgroei tot op of in het larynxskelet. Hierbij

werd electrocoagulatie en zo nodig kraakbeenresectie gedaan.

ad. II. De in deze groep verzamelde gevallen werden alle bestraald volgens een gewijzigde methode van Coutard, welke door Dr. den Hoed in 1932 in deze kliniek is ingevoerd en voldoet aan de volgende voorwaarden: spanning: 180 kV; stroomsterkte: 3—4 mA; focus-huidafstand: 35—40 cm.; minuutdosis: 20r op de huid; filter $\frac{1}{2}$ Cu + 1 Al; aantal velden: 2; veldgrootte: 8×8, 10×10 of 12×12 cm²; dagelijkse huiddosis: 200—400r; totale dosis: gemiddeld 2500 à 3000r per veld; behandelingsduur: 3—4½ week.

De totale dosis was afhankelijk van:

- a. de dagelijkse dosis (bij een kleine dagelijkse dosis kan in het algemeen een wat grotere totale dosis worden gegeven);
- b. de reactie van huid- en slijmvliezen;
- c. de algehele toestand van de patiënt;
- d. de stralengevoeligheid van de tumor (maatstaven: histologie, klinisch uiterlijk, kleiner worden tijdens bestraling) als factor voor het bepalen van de grootte van de toe te dienen totale dosis, heeft aan belangrijkheid ingeboet, sinds wij weten dat bij te kleine totale dosering later gemakkelijk recidief kan ontstaan.

ad. III: In sommige gevallen bleek het nodig, na laryngofissuur + excisie, een volledige kuur met Röntgenstralen te laten volgen, speciaal in die gevallen, waarbij vermoed kon worden, dat de verwijdering van het gezwel niet radicaal was geweest. Een deel dezer gevallen was elders geopereerd.

ad. IV: Op technische bijzonderheden behoeft hier niet nader te worden ingegaan. Er zij slechts op gewezen, dat over het geheel de exstirpaties geschieden volgens het principe van Gluck en Sörensen en wel, indien mogelijk, in één tempo, van boven naar beneden. Als regel werd een deurvleugelsnede gebruikt, in enige der latere gevallen werden, ter versterking van de voorwand van de pharynx een paar hulpincisies in de huid gemaakt. De daardoor achterblijvende defecten, links boven, onder de kaakrand en rechts ter halver hoogte van de hals, werden secundair door middel van een plastiek gesloten. In die gevallen, waar in het begin der operatie heftige ademnood bestond, werd primair de trachea doorgesneden, de stomp in de

huid vastgemaakt, en vervolgens de larynx, doch nu van beneden naar boven, geëxtirpeerd.

ad. V: In deze heterogene groep zijn een aantal methodes ondergebracht, welke slechts in enkele gevallen werden toegepast, nl.:

- A. Lymphklierexstirpatie, gevolgd door Röntgenbestraling.
- B. Klierexstirpatie na hoge Rø.dosis elders.
- C. Radiumapplicatie na laryngofissuur en coagulatie.
- D. Radium na hoge Rø.dosis.
- E. Uitsluitend radiumtoediening (na tracheotomie).
- F. Radium en fenestratie van het schildkraakbeen.
- G. Laryngofissuur met Röntgencontact-bestraling.

Dit kleine aantal gevallen leent zich niet voor een statistische bewerking.

ad. VI: Ten slotte is er een groep, waarbij het niet tot een volledige behandeling is gekomen, hetzij omdat de toestand van de patiënt zulks niet toeliet, hetzij omdat deze door bijzondere omstandigheden ontijdig moest worden afgebroken. Deze groep is aldus onderverdeeld:

- A. Alleen palliatieve behandeling.
- B. Onvolledige behandeling door ontijdig afbreken der kuur.
- C. Geen behandeling.

In de loop der jaren werden de indicaties nogal eens gewijzigd, zo o.a. einde 1935 en einde 1939. De gevallen werden allen gevolgd tot 1 September 1950. Voor het berekenen der 5-jaars (resp. 3-jaars) genezingen, moeten wij uitgaan van het materiaal, dat vóór September 1945 (resp. 1947) in behandeling werd genomen. En zo zien we dan, dat we het materiaal volgens onderstaand schema kunnen onderverdelen, waarbij de horizontale lijnen de grenzen der opeenvolgende perioden aangeven.

Wij zie nu (vergelijk kolom VI), dat in $226 - 16 = 210$ gevallen een volledige behandeling werd ingesteld en afgesloten.

Een overzicht der resultaten geven de tabellen I en II. In de eerste zijn de patiënten (met hun historia morbi-nummer) op de hun toekomstige plaats aangegeven, in de tweede het aantal. Door middel van bepaalde tekentjes (tabel I) resp. letters langs

TABEL I

	I A	I B	II			III	IV	A	B	C	V D	E	F	G	A	VI B	C
X	○ 2100 ⊗ 5421 ○ 2320 △ 1450 ○ 2452 △ 2395 ○ 3001 △ 5081 ○ 3238 ○ 3382 ○ 5618 ○ 4344 ○ 4469 ○ 5186	○? 3169 △ 3212 ○ 6191 △ 5299 ○ 11193 △ 4216 L 3211 △ 6299 L 3288 △ 4135 L 3303 ⊗ 5277 ⊗ 4479 ⊗ 5008 ⊗ 5461 ⊗ 6239	○ 5141 ○ 6120 ○ 5405* ■ 6415 ● 5305				○ 3452 L 4042 + ⊗ 4109 + 4085			⊗ 4213 L 4195 L 4236	○ 5405*				⊗ 4345	L 4215 △ 6067 △ 9164	
Y	○? 11753 ○ 7419 ○ 7453 ○ 8007 ○ 9229 ⊗ 8031 ⊗ 7027		○ 6481 ○ 8296 △ 6471 △ 7208 △ 7224 △ 8301 ⊗ 7126 ■ 6423 ■ 6038 ■ 7352 ■ 7363 ■ 7420	■ 8223 ■ 8213 ■ 8425 ■ 9191 ■ 7026 ■ 7154 ■ 7489 ■ 8271 ■ 8447 ■ 8499 ■ 9029 ■ 9049	■ 9166 ■ 9113 ■ 9275	△ 9011	⊗ 7244		+ 7365								
Z	○ 9333 ○? 9443 ○ 10071 △ 13276 ○ 10092 ⊗ 11026 ○ 10205 ⊗ 10236 ○ 11073 ⊗ 11310 ○ 11379 △ 11049 ○ 12116 △ 13204 ○ 12387 ○ 13068 ○ 13308	⊗ 10252* ⊗ 11248 △ 11187	○ 11190 ○ 11415 ○ 12117 ○ 12304 ○ 9375 ○ 9472 ○ 11107 ○ 12398 ○ 13010 ○ 13235 ○ 13266 △ 12369 △ 10468	⊗ 9383 ⊗ 10244 ⊗ 13092 ⊗ 13208 ⊗? 13425 ■ 10250 ■ 10339 ■ 10405 ■ 10415 ■ 10582 ■ 10179 ■ 12044 ■ 12192	■ 9427 ■ 10122 ■ 10395 ■ 9329 ■ 16699 ■ 10252* ■ 13306 + 13159 + 13363	○ 11051 + 11028 + 12075 ■ 12445 ■ 12111 ■ 12402	△ 10169 △ 12436 ⊗ 11124 ⊗ 12187 ⊗ 13016 ⊗ 14013 L 12073 L 13454 + 11193 + 13407		⊗ 13035	○ 13335 L 13349 L 13375 L 13316	+ 13343			△ 13184 △ 10279 ■ 10437	L 11114 L 13176	L 12303 ■ 13648 △ 13007	+

TABEL II

	X							Y							Z							V							W									Go-			
	T	g	iz	R	po	N	M	T	g	iz	R	po	N	M	T	g	iz	R	po	N	M	T	g	iz	R	po	N	M	T	g	iz	R	po	N	M	5j.	3j.	taal			
T	14							7							17							13							3							38	51	54			
g		10							5b							11c							12							3						26	38	41			
iz			3														3																			6	6	6			
R				1							2							3																			6	6	6	IA	
po																																									
N																																									
M																												1											1	1	
T	16														3																						19		19		
g		3a																																			3		3		
iz			5														1																				6		6		
R				5														2																				7		7	IB
po					3																																	3		3	
N																																									
M																																									
T	5							27							35							8							4								67	75	79		
g		3							2							11							2							2							16	18	20		
iz										4							2																				6	6	6		
R											1							5								1											6	7	7	II	
po																																									
N						2							20							15								3					2				37	40	42		
M																						2							2								2	4	4		
T								1							6							9							2								7	16	18		
g																1							4							2							1	5	7		
iz										1																											1	1	1		
R																										1												1	1	II	
po																																									
N																					3																3	6	6		
M																						2							1								2	3	3		

T	4						1					9					3					1			2					4	5	5	
g		1											1					1							1					14	17	19	
iz													2																	2	3	4	
R			1										1					1								1				2	3	4	V
po																																	
N				2										4						1										6	7	7	
M										1						1						1								2	2	2	
	43	18	8				37	7	5				80	24	10			35	19					15	11				160	195	210		
T	4											6					1							5						10	11	16	
g																																	
iz			2										1																	3	3	3	VI
R				1																					2					1	1	3	
po					1										3					1						1			4	5	6		
N																												2		2	2	4	
M																																	
	47						37						86					36						20						170	206	226	

Eind 1935

Eind 1939

Sept. 1945

Sept. 1947

Verklaring der tekens:

T = totaal aantal patiënten.

g = goed, resp. meer dan 5 jaar (gevallen vóór Sept. 1945) of nog geen 5 jaar (gevallen na Sept. 1945).

iz = overleden aan intercurrente ziekten zonder verschijnselen van carcinoom

R = recidief, opgetreden na de behandeling.

po = postoperatieve dood.

N = overleden aan necrose, slikpneumonie en andere gevolgen der bestraling.

M = overleden aan metastasen.

c = hieronder 1 geval op een paar maanden na 5 jaar goed en geen carcinoom.

a en b = hieronder 1 geval niet geheel 5 jaar vervolgd door vertrek naar Indië.

* = één hiervan niet behandeld, overleden aan voortschrijdende cachexie door carcinoom.

	Laryngofissuur + Rø.	Coutard	Laryngofissuur + grote dosis Rø.	Totale larynxextirpatie	Diverse behandelingen	Onvolledige behandelingen		
Perioden	I	II	III	IV	V	VI	Totaal	Pe- riode
1923 t/m 1935 . .	30	5	0	4	4	4	47	X
1936 t/m 1939 . .	7	27	1	1	1	0	37	Y
1940 t/m Aug. '45.	20	35	6	10	9	6	86	Z
Sept. 1945 t/m Aug. 1947	13	8	9	2	3	1	36	V
Sept. 1947 t/m Aug. 1948	3	4	2	4	2	5	20	W
Totaal	73	79	18	21	19	16	226 = totaal	

N.B. Onder de behandelde gevallen zijn twee patiënten dubbel genoteerd: Het ene geval (historia morbi-nummer 10252) is eerst radiochirurgisch behandeld; een later ontstaan recidief kreeg een volledige Röntgenbestraling volgens Coutard; het andere geval (historia morbi-nummer 5405), eerst volgens Coutard bestraald, kreeg voor een later ontstane kliermetastase radiumbestraling, zodat dit nog eens onder een andere kolom is vermeld. Daardoor bedraagt het aantal behandelingen 226.

de kanten van de tabel (tabel II) zijn de verschillende mogelijkheden aangeduid, welke zich in het verdere verloop hebben voorgedaan.

Wij zien nu, dat in de eerste periode (X) 43 volledige behandelingen zijn ingesteld. Wanneer wij de 8 gevallen, welke aan een intercurrente ziekte zijn gesuccombeerd en niet aan carcinoom, buiten beschouwing laten, alsmede het met het teken ^a/ aangegeven geval, dat niet geheel 5 jaar is gecontroleerd, dan vinden wij, dat er 17 van de 34 gevallen meer dan 5 jaar goed zijn gebleven.

Achtereenvolgens vinden wij in de verschillende periodes:

X: 17 van 34 gevallen meer dan 5 jaar goed gebleven.

Y: 6 van 31 gevallen meer dan 5 jaar goed gebleven

(hierbij zijn 5 intercurrente ziekten en het geval ^b/ afgetrokken van het totale aantal 37).

Z: 23 van 69 gevallen meer dan 5 jaar goed gebleven
(hierbij zijn 10 intercurrente ziekten en het geval c/
afgetrokken van het totale aantal 80).

V: 19 van 35 gevallen meer dan 3 jaar goed gebleven.

W: 11 van 15 gevallen minder dan 3 jaar goed gebleven.

Totaal: 76 van 184 gevallen goed gebleven = 41 %,

waarbij te bedenken is, dat aan deze cijfers, gezien de heterogeniteit van de gehele groep, slechts een beperkte waarde mag worden toegekend. Nog meer geldt dit, als wij als uitgangspunt nemen het gehele materiaal, dus als ook de groep VI er bij wordt gerekend: Er zijn dan 76 van de 226 gevallen goed gebleven of (intercurrente ziekten afgetrokken als doodsoorzaak en de gevallen a/, b/ en c/ van het totale aantal) 76 van 197 gevallen.

Als „5-jaarsgenezing van het hele materiaal” vinden wij: 46 van 141 gevallen = 33 % en als „3-jaarsgenezing” 65 van 177 gevallen = 36 %.

Voor de *volledig doorbehandelde gevallen* zien deze getallen er aldus uit:

5-jaarsgenezing: 46 van 134 gevallen,

3-jaarsgenezing: 65 van 169 gevallen.

Verdere percentages zijn hier met opzet niet berekend: gelijk reeds werd gezegd, mogen deze in dergelijke heterogene groepen volstrekt niet de doorslag geven ter bepaling van het succes der behandeling.

Vergelijking der methoden:

Om het resultaat der verschillende methoden na te gaan, zullen we meer afzonderlijke groepen moeten beschouwen. Hoewel hierbij het gevaar van versnippering der getallen dreigt, zijn er toch wel enkele conclusies te trekken.

In de eerste periode (1923 t/m 1935) zijn in hoofdzaak radio-chirurgische methoden aangewend. Opvallend is hier reeds dadelijk het verschil tussen de groepen IA en IB. Bij de eerste zijn 10 van 11, bij de tweede slechts 2 (3) van 10 (11) goed gebleven.

Groep A bevat hier 14 gevallen. Hiervan zijn 10 meer dan 5 jaar goed; 3 zijn overleden aan een intercurrente ziekte (larynx goed), terwijl 1 een recidief kreeg na 3 jaar.

Groep B bestaat uit 16 patiënten, van wie 2 meer dan 5 jaar

goed bleven; 1 wegens vertrek naar Indië (in goede toestand) niet lang genoeg vervolgd kon worden; 5 patiënten kregen een recidief (resp. na 2, 3, 4, 5 en 7 maanden) en 3 overleden aan postoperatieve complicaties (dus *binnen één maand*), resp. aan bronchopneumonie, ernstige parotitis en longgangraen; ten slotte succombeerden 5 patiënten aan intercurrente ziekten resp. na 1 maand (al pneumonie bij binnenkomen), na 3 maanden (leverlijden), na 3½ maand (purulente bronchitis en pneumonie), na 1¾ jaar (angina pectoris) en na 4 jaar (onbekend).

Groep II: 5 gevallen werden bestraald. Het waren vergevorderde gevallen, waarbij laryngectomie was gecontraïndiceerd, hetzij door de aanwezigheid van metastasen, hetzij dat dit een te zware ingreep werd geacht met het oog op de leeftijd; 3 gevallen bleven meer dan 5 jaar goed.

Groep III: Geen gevallen.

Groep IV: Een viertal exstirpaties, te ver gevorderd voor radio-chirurgische behandeling, doch nog zonder metastasen, aan de andere kant soms te ver voor Coutard-behandeling (met doorgroei in de sinus piriformis), één maal voorafgegaan door uitgebreide halsklier-extirpatie. Dit kleine groepje is te hetero-geen voor verdere conclusies.

Groep V: Een aantal vergevorderde gevallen, waarbij laryngectomie werd geweigerd en Coutard-behandeling niet meer kon worden toegepast.

Groep VI: Bij de vier gevallen, welke geen volledige behandeling kregen, vinden wij de volgende bijzonderheden:

4345: door spieren gewoekerd, slechts nog palliatieve behandeling met Röntgen mogelijk;

4215: in te slechte conditie om een doeltreffende behandeling te ondergaan;

6067: ontijdig gesuccombeerd door verstikking (na 1 week);

9164: niet teruggekomen na enige bestralingen.

Het is duidelijk, dat het verder uitwerken der kleine groepjes geen betekenis heeft. Voor de periode X mogen de genoteerde gevallen hiervan een illustratie zijn. In de volgende perioden zal ik mij beperken tot het aangeven van enkele punten, die van belang zijn gebleken.

Aan het eind van 1935 werd besloten de radio-chirurgische behandeling te beperken tot die gevallen, die nog beweeglijk en weinig uitgebreid zijn; voor de behandeling der verder uit-

gegroeide tumoren werd de methode „Coutard” nu definitief gekozen. In de periode 1936/1939 (Y) zien wij daardoor het aantal bestralingen toenemen, terwijl de exstirpaties slechts bij uitzondering voorkomen. Ook nu zien wij gunstige resultaten met de radio-chirurgie, over het geheel gunstiger, omdat de ongeschikte gevallen nu worden buitengesloten.

Een volledige Röntgenbestraling kregen 27 patiënten, doch de resultaten hiermede zijn teleurstellend. Slechts 2 zijn meer dan 5 jaar goed, 5 zijn gesuccombeerd aan intercurrente ziekten, resp. na 3 jaar (?), $1\frac{1}{3}$ jaar (pneumonie), $1\frac{3}{4}$ jaar (marasmus) en twee maanden (pneumonie en oesophagusdivertikel) en 1 was reeds lijdende aan een pneumonie bij binnenkomen. Verder was er 1 recidief bij (na een half jaar), doch 19 gevallen succombeerden aan afwijkingen, welke het gevolg waren van de bestraling t.w. necrose van de larynx, oedeem en ademnood, of pneumonie (door verslikken, eventueel als gevolg van de necrose). Ik kom op deze oorzaken later nog nader terug.

Onder de invloed van dit échec, werd nu in 1939 een algehele indicatiewijziging ingevoerd. Met het oog op gevaar van perichondritis met opvolgende necrose, werd nu besloten (eind 1939) als volgt te handelen:

- 1e. de laryngofissuren werden streng beperkt tot die gevallen welke beperkt bleven tot de stembanden en omgeving, zonder doorgroei of ascenderende uitbreiding;
- 2e. als de tumor verder uitgegroeid was, werd tot bestraling besloten, mits geen perichondritis aangetoond kon worden;
- 3e. bij oudere mensen werd bij bepaalde uitbreiding van de tumoren (mits niet te ver) larynxexstirpatie minder ingrijpend geacht dan bestraling (pneumonie door slikstoornissen), zodat dus een gedeelte van de „Coutard”-gevallen werd afgevoerd en een larynxexstirpatie onderging.

Zo zien we in de volgende periode (Z), behalve de gunstig blijvende uitslag met de radio-chirurgische ingrepen, nu inderdaad een verbetering optreden bij de groep der bestraalde gevallen, wat betreft het resultaat: 11 van de 35 zijn thans meer dan 5 jaar goed; 1 is overleden aan een intercurrente ziekte na $2\frac{1}{2}$ jaar (onbekend van welke aard), een ander aan oedeem of mediastinitis (niet uit te maken); 5 kregen een recidief, terwijl er 2 succombeerden aan metastasen. De overige 15, gesuccombeerd aan necrose, bestralingsoedeem of pneumonie, wijzen

TABEL III (voor de tekens: zie tabel I)

P.	Q _I en Q _{II}	Q _{III}	Q _{IV}	R.	S.
Met 6000r. totale dosis meer dan 5 jaar goed: ○ 8296 ○ 12117 ○ 12304 ○ 12398 + 13363 (4½ jaar, larynx goed)	Q _I (vlak c.q. ulcererend) van de stemband: ■ 6415 ■ 6423 ■ 6038 ■ 7352 ■ 7363 ■ 7420 ■ 8223 ■ 8213 ■ 8425 (wat hobbelig) ■ 9191 ■ 10179 ■ 10415	Met uitbreiding buiten endolarynx: ■ 7026 ■ 7154 ■ 8447 ■ 8499 ■ 9029 ■ 9427 ■ 10122 Larynx opgevuld met tumor-massa: ■ 9049 ■ 9166 ■ 10395	„directed beam”: ○ 16148 ■ 15334 2 × bestraald: ■ 9113 ■ 15160 ■ 5305 Andere bestraling, te kort voor beoordeling: ■ 22802	Kleine, beperkte tumoren: △ 7224 ○ 5405 ⊗ 14172 Afwijkende histologie of groei ○ 5141 carc. solidum en exophytisch △ 8301 carc. solidum ○ 9375 exophytisch ○ 9442 „ ○ 6120 „ ○ 15036 „ Van de valse stemband: ○ 11107 exophytisch ○ 15164 basaliom = 6 van de ware en 2 van de valse stemband	Met uitbreiding in sinus piriformis: ■ 9329 ■ 16699 ■ 14401 ■ 9275 Met snel recidief: ⊗ 9383 ⊗ 10244 Van te voren al bestraald: ■ 10252 Bijzondere complicaties: △ 7208 △ 12369 ook: ■ 9275 ■ 16699
Met 5000r. totale dosis meer dan 5 jaar goed: ○ 6481 ○ 13010 ○ 13235 ○ 13266 ○ 13495 ○ 11415 (sinus Morgagni)	Q _{II} (allen exophytisch of andere localisaties): ■ 10250 (sinus Morgagni) ■ 10339 (vestibulum) ■ 10405 (valse stemband) ■ 14582 (stemband) ■ 12044 (valse stemband) ■ 12192 (valse stemband) ■ 13306 (stemband) ■ 15214 (valse stemband)	Met diabetes en hoge leeftijd (74 jaar): ■ 7489 Snel gesuccombeerd: + 14334 + 15170 ⊗ 13208 ⊗ 13425 Twijfelachtig (gestorven aan oedeem of cachexie): ■ 8271			
Met 4200r. totale dosis meer dan 5 jaar goed: ○ 11190					
Korter gezien, doch zonder larynxnecrose: ⊗ 13092 (4 jaar) ⊗ 7126 + 13159 } (1½ jaar) △ 6471 △ 10468 (2 jaar)					
Totaal 17 gevallen	Totaal 20 gevallen	Totaal 16 gevallen	Totaal 6 gevallen	Totaal 11 gevallen	Totaal 9 gevallen

echter uit, dat er nog een extra factor aanwezig moet zijn buiten de reeds genoemde, die verantwoordelijk moet worden gesteld voor het slechts betrekkelijke succes dezer behandeling. Om hierin een inzicht te krijgen, is het gewenst, dat wij thans de groep „Coutards” in zijn geheel nader bekijken.

De volgens „Coutard” bestraalde gevallen.

Groep II, bevattende 79 gevallen, blijkt, behalve onderscheid in uitbreiding (grootte), klinisch uiterlijk en histologie, ook verschillen te vertonen in wijze van bestraling. Er zijn gevallen, waarbij een betrekkelijk snelle opvoering der dosering heeft plaats gevonden (d.w.z. 400r per dag) en andere, waarbij de toediening der stralen in een langzamer tempo plaats heeft gehad (200r per dag). Wij kunnen deze gevallen aldus verdelen:

Groep P: Langzame dosering. Uitgebreide tumoren, doch binnen de larynx (geheel endolaryngeaal). Zich vlak uitbreidende, soms ulcererende gezwellen. Deze groep bevat 17 gevallen (alle epidermoïde carcinomen).

Groep Q I en Q II: Snel opgevoerde dosering. Uitgebreid, doch binnen de larynx, te verdelen in:

Q I: vlakke, soms ulcererende tumoren (epidermoïd); 12 gevallen;

Q II: exophytisch groeiende of anepidermoïde tumoren; 8 gevallen.

Groep Q III: Snel stijgende dosering, doch gevallen met bijzondere complicaties: groei buiten de larynx; ontwikkeling van metastasen of recidief, waardoor niet goed te beoordelen wat betreft de gevolgen van de bestraling; 16 gevallen.

Groep Q IV: Snel opgevoerde dosering, doch tweemaal bestraald of langzaam opgevoerde dosering maar met afwijkende bestralingstechniek (methode der „gerichte straal”) en daardoor niet voor vergelijking geschikt; 6 gevallen.

Groep R.: Snelle dosering; soms beperkte of exophytische groei, of wel afwijkende (= anders dan epidermoïde) histologische bouw; 11 gevallen.

Groep S: Langzame dosering. Bijzondere complicaties of uitbreiding buiten de larynx; 9 gevallen.

Ter verduidelijking zijn in de hiernavolgende tabel III deze gevallen in kolommen neergezet.

Het resultaat van de behandeling, de afloop dezer gevallen is in de hierna volgende curven (Serie A.) weergegeven. Achtereenvolgens zijn hierin de verschillende gevallen der onderscheiden groepen P, Q I, Q II, Q III, Q IV, R en S met de hun toekomende nummers der ziektegeschiedenissen aangegeven. Aan de linkerzijde is het opklimmen der doses in curve gebracht. Bij langzaam opklimmende doses is de hoek met de horizontale kleiner dan bij de snel opgevoerde dosering. Ter rechterzijde zijn de overlevingstijden en de verdere afloop aanschouwelijk gemaakt.

Het blijkt nu, dat, wanneer wij gelijkwaardige groepen, zoals P en Q I met elkaar vergelijken, er een duidelijk verschil is in het verdere verloop der gevallen. De gevallen P zijn alle goed gebleven, d.w.z. 11 waren meer dan 5 jaar goed, 2 meer dan 4 jaar, terwijl de laatste 4 (zie ook tabel III) weliswaar na kortere tijd ($1\frac{1}{2}$ —2 jaar) succombeerden aan recidief, metastasen of intercurrente ziekten, doch evenmin als de anderen verschijnselen van necrose van de larynx vertoonden. De Q I's zijn alle binnen een jaar gesuccombeerd aan larynxnecrose of aan pneumonie door slikstoornissen en larynxoedeem.

Gaan wij de verschillende factoren, reeds eerder genoemd en van invloed op de genezing, na, dan zien wij:

1. De localisatie, endolaryngeaal, is gelijk. Met een enkele uitzondering zijn het alle tumoren van de stemband.
2. De uitbreiding was eveneens dezelfde.
3. Afgezien van de gevallen 11415 (sinus Morgagni) en 11190 (slechts 4200r gehad) zijn er tegenover elkaar te stellen: 15 patiënten behorende tot groep P en 12 patiënten behorende tot groep Q. De eerste groep vertoonde 6 beweeglijke en 8 gefixeerde tumoren, verder één met beperkte beweeglijkheid; de laatste groep bevat 2 beweeglijke en 6 gefixeerde tumoren, terwijl van 4 hierover geen aantekening was te vinden.
4. De histologie: Alle waren epidermoidcarcinomen.
5. Een kraakbeen-ingroei van de tumor in het kraakbeen bestond niet.
6. De infectietoestand: In groep P waren 7 geïnfecteerd (ulcererend) en 8 niet-geïnfecteerd; in groep Q I waren 4 niet en 8 wel geïnfecteerd.

Het is duidelijk, dat genoemde factoren niet van invloed kunnen zijn geweest om het verschil in uitslag te verklaren. Er moet dus een 7e factor in het spel zijn, welke gezocht moet worden in de wijze van bestralen.

De totale dosis is in de groep P zeker voldoende geweest: 9 gevallen kregen 6000r; de overigen, met 5000r totale huiddosis bleken eveneens een adaequate bestraling te hebben gehad.

De oorzaken van het ongunstige verloop der groep Q I zijn zonder uitzondering necrose, verslikpneumonie of sterk oedeem van de larynx. Het is logisch, deze verschijnselen aan de te snelle bestraling toe te schrijven. Wij komen zo bij de bestralingsreacties als oorzaak der verslikpneumonieën en de perichondritis als oorzaak der kraakbeenecrosen.

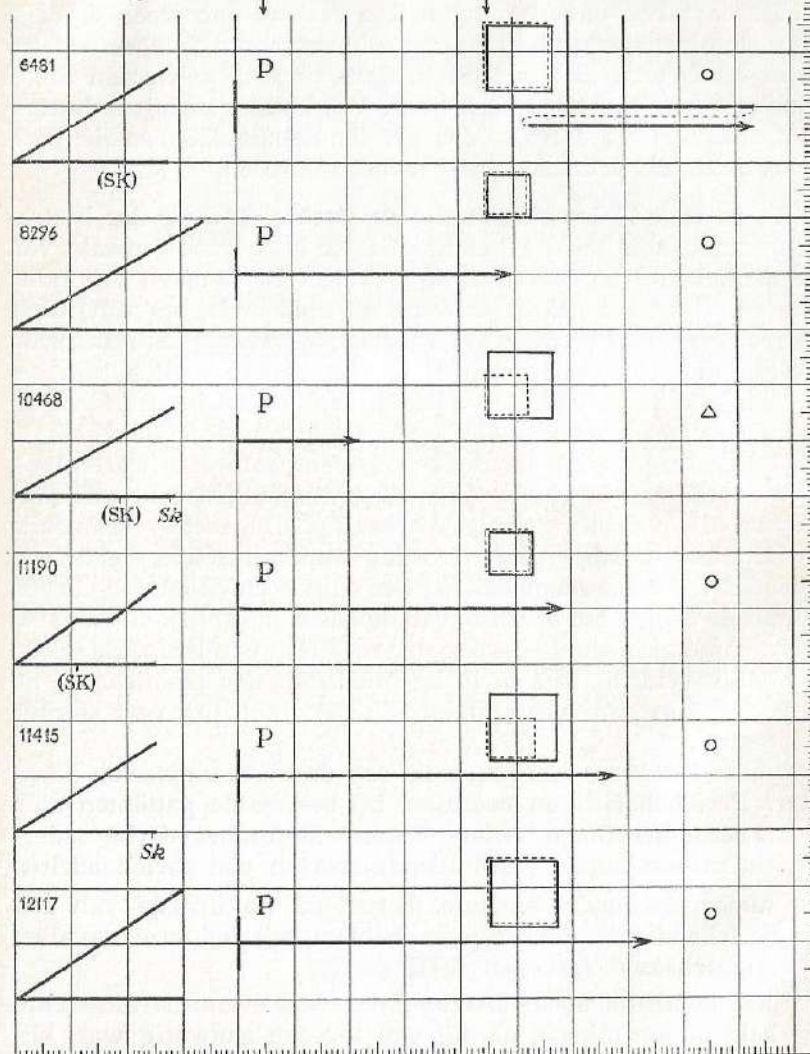
In de serie B der curven zijn de sterkte en duur der bestralingsreacties in beeld gebracht. Hiertoe is gebruik gemaakt van de aantekeningen, welke in de ziektegeschiedenissen te vinden waren. Over het geheel waren deze voldoende, om een juiste indruk van het verloop der reacties te verkrijgen. Aangezien echter niet van iedere patiënt op elk tijdstip notities zijn gemaakt, zijn de curven niet volledig, doch veelal in afzonderlijke stukjes uiteen gevallen. Aangegeven zijn zowel de huid- als de slijmvliesreacties, en voorzover gegevens aanwezig waren, ook de reactie van de tumor. Er is verder onderscheid gemaakt tussen de pharynx- en larynxreacties. De recht verlopende horizontale basislijn geeft de duur aan, gedurende welke nog reacties zijn waargenomen. Uit het stijgen en dalen der curven en uit de hoogte ten opzichte van de basislijn is resp. de toename en afname alsmede de sterkte der reacties af te lezen. Er is een duidelijk verschil te zien in de intensiteit der reacties. Bij de groep P zijn deze veel milder, bij de groep Q I veel sterker geweest.

Welke betekenis moet men nu aan deze verschijnselen hechten? Perichondritis en necrosen, bij bestraalde patiënten zijn, zoals reeds besproken, al lang bekend. Men moet hierbij onderscheid maken tussen verschillende soorten van perichondritis:

1. tumorperichondritis. Deze, berustend op invasie van het perichondrium door tumor, hebben wij bij onze gevallen uitgeschakeld (groepen Q III en S);
2. perichondritis door infectie. Deze was eveneens uitgeschakeld of ten minste, als hij van tevoren aanwezig was, kli-

Serie A. (voor uitvoerige verklaring der curven: zie de tekst)

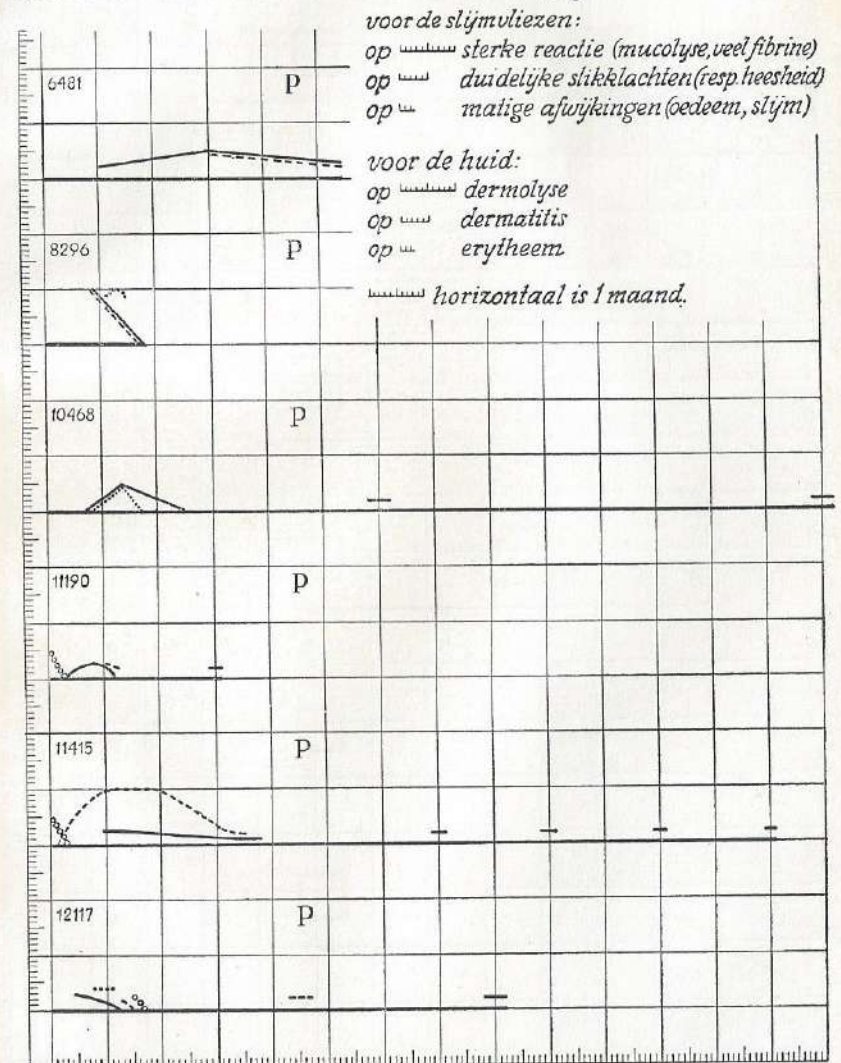
Dosering: *Dagelijkse toename*
 Duur der observatie: *hor. = 1 jaar*
 Resultaat: *(tekens als in tabel I)*
 Grootte van huidvelden: *(SK) = lichte slikklachten*
 Groepletter: *rechts = 1 cm links = slikklachten*
 Sk = slikklachten

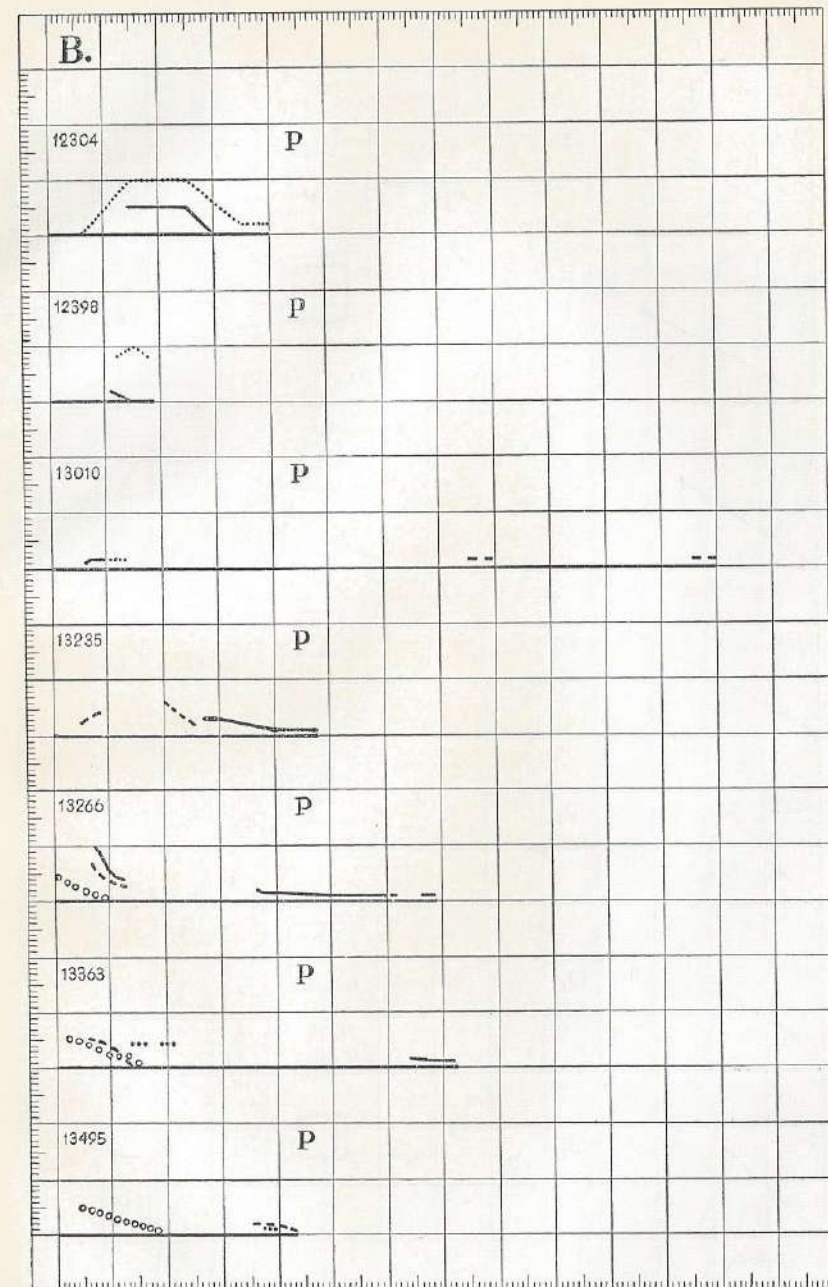
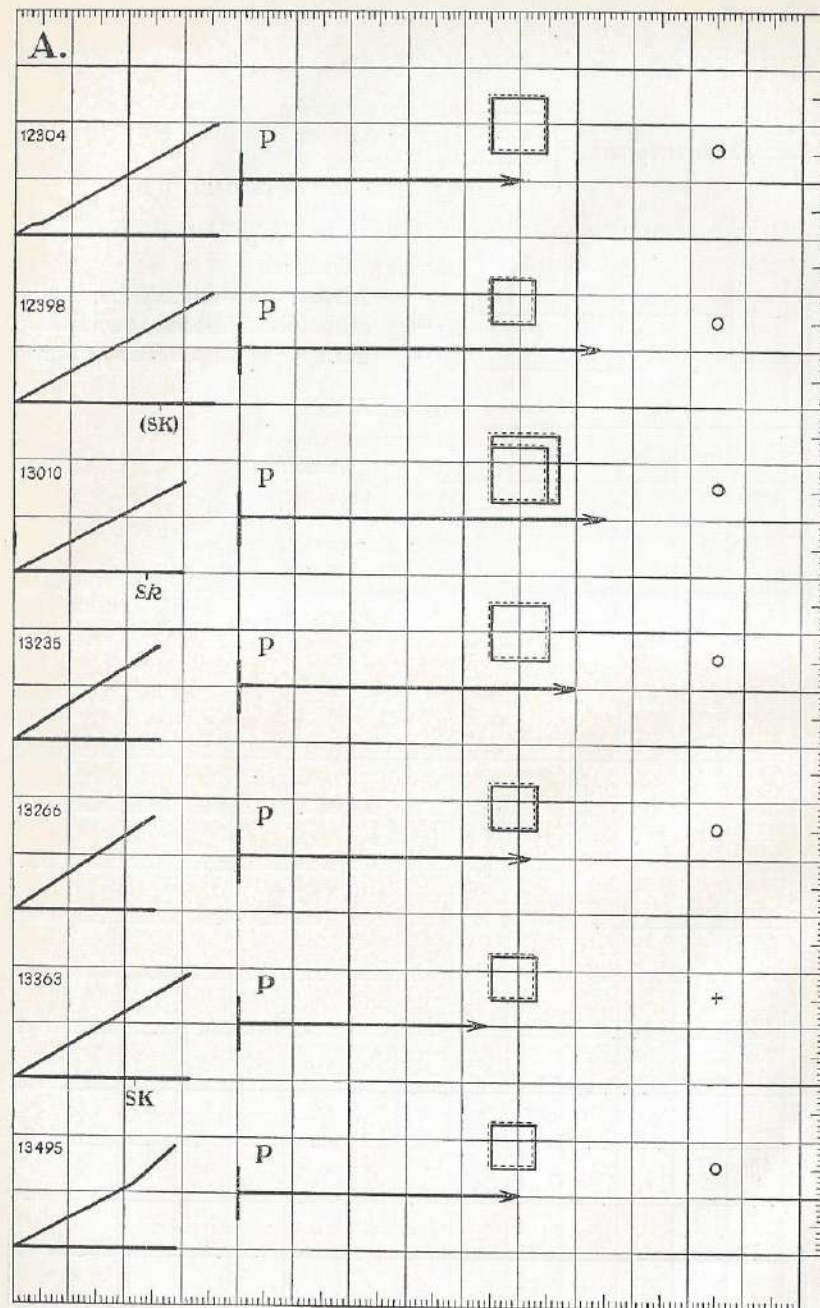


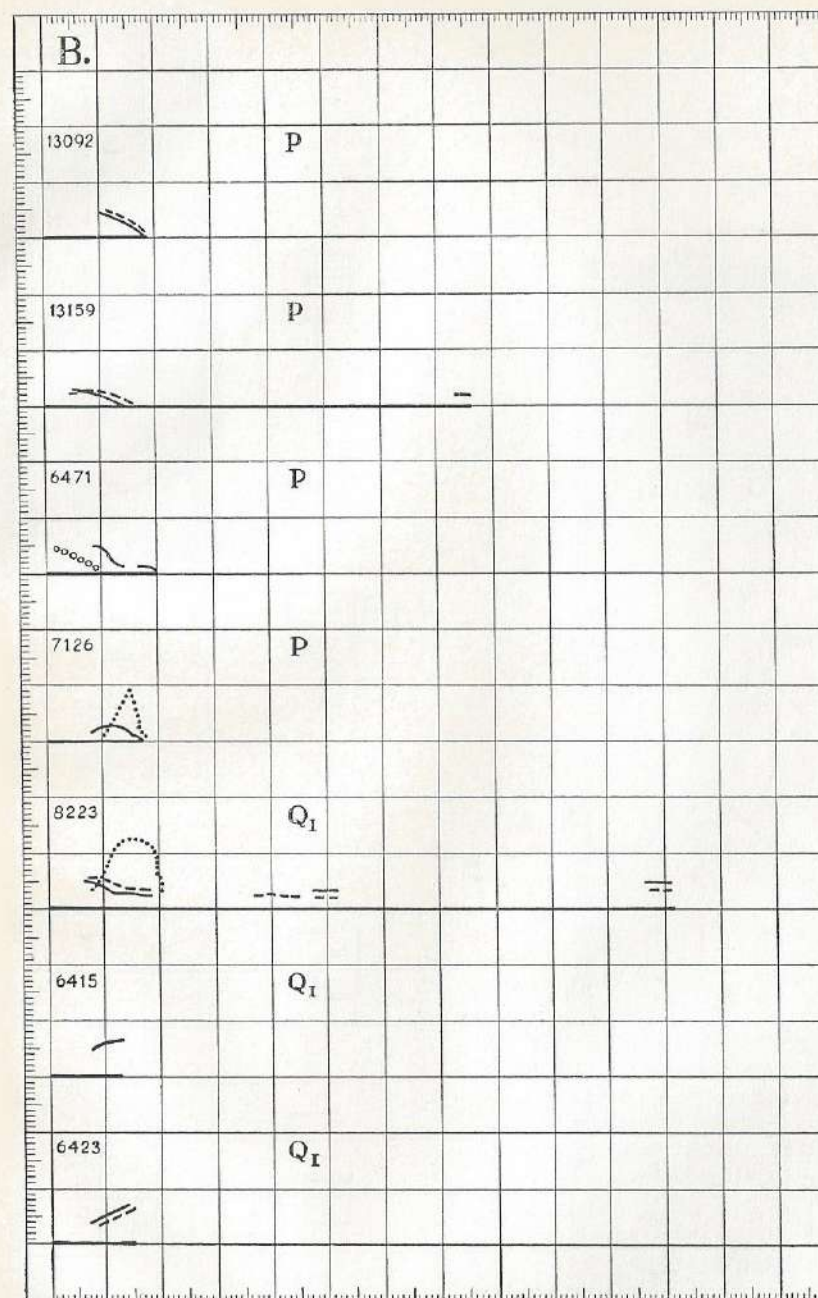
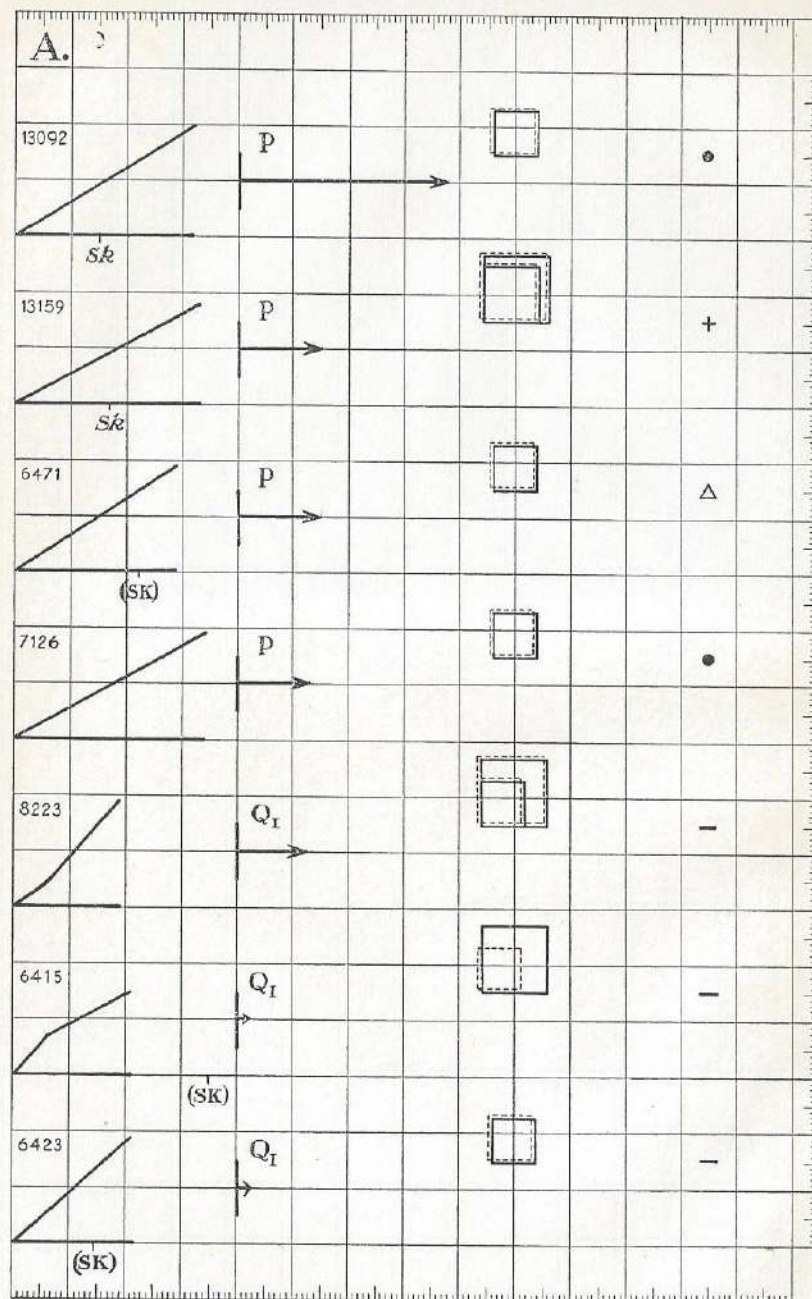
Serie B. Bestralingsreacties. (zie ook de tekst)

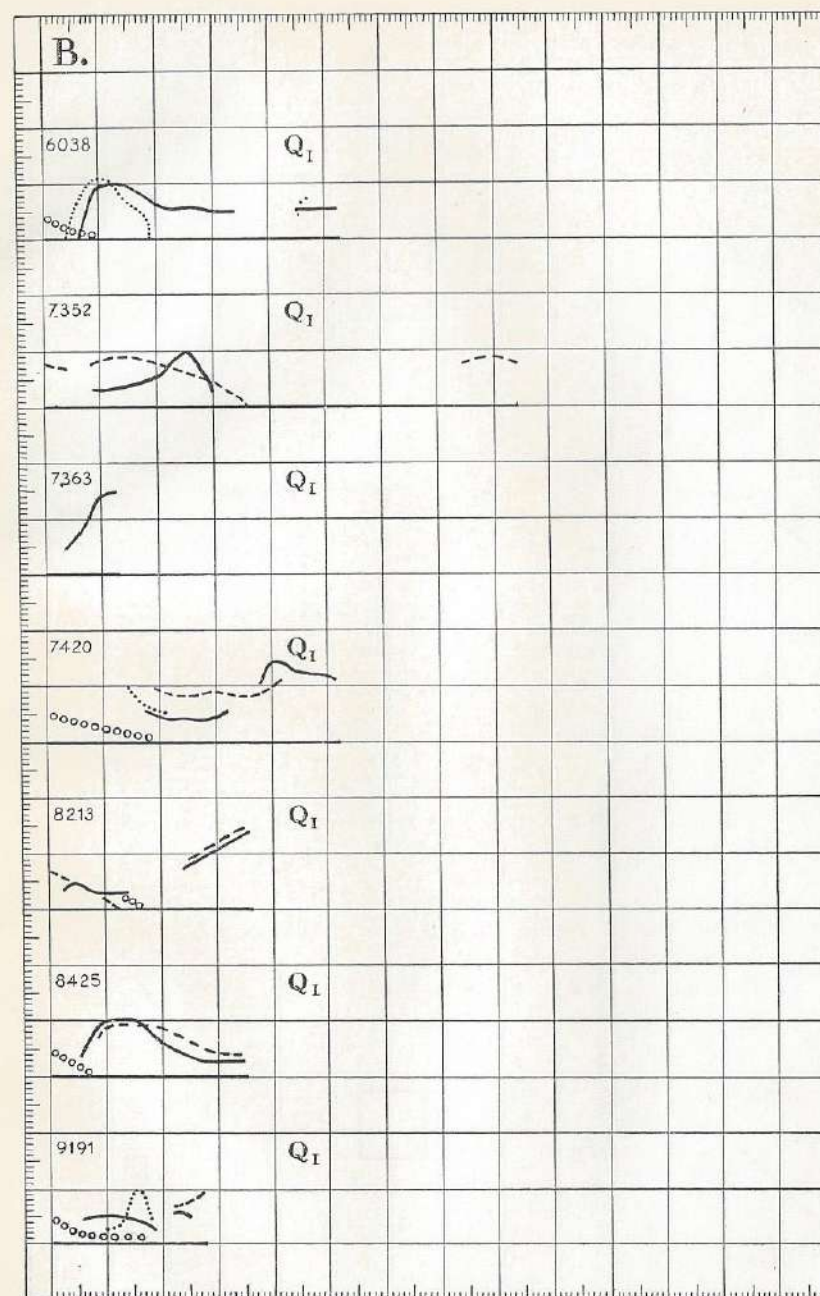
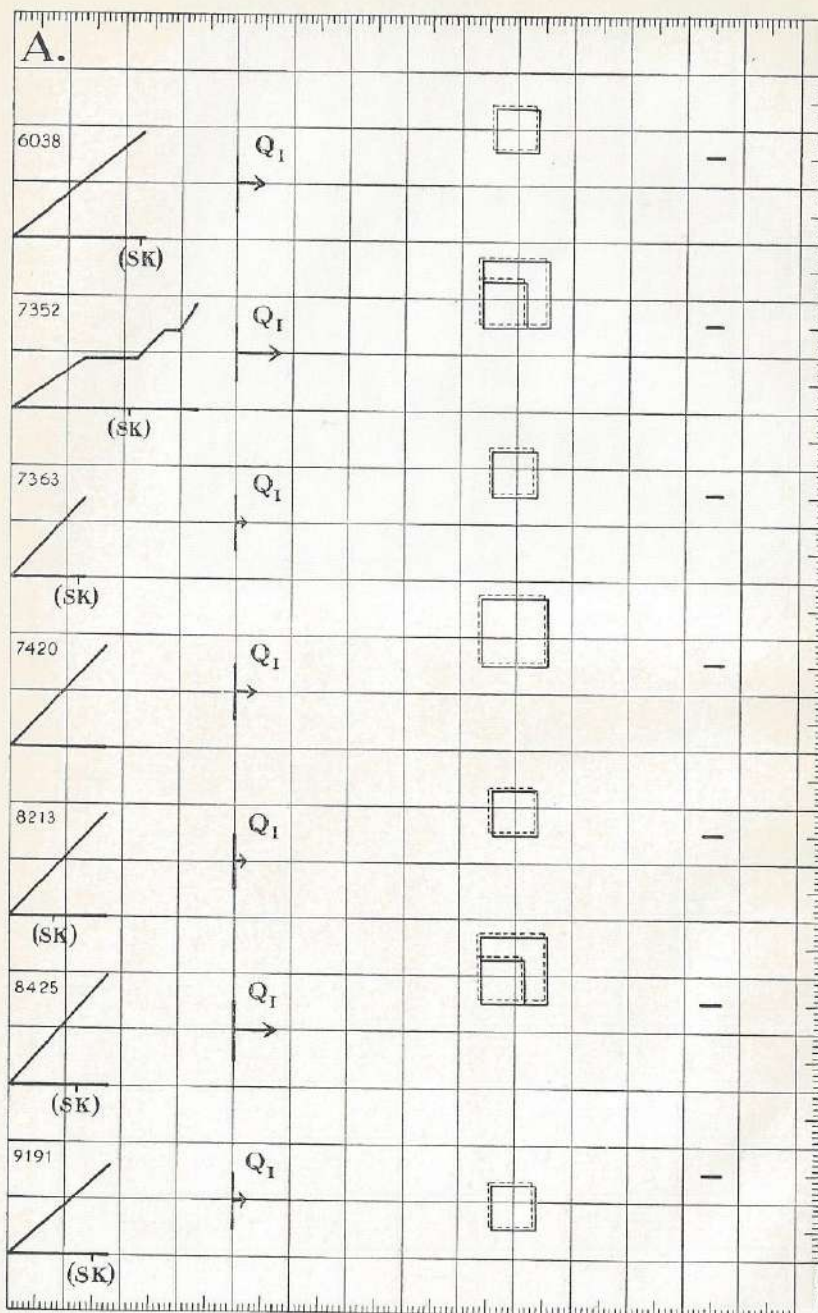
Betekenis der lijnen { — pharynxreacties
 - - - larynxreacties
 huidreacties
 oooooo regressie van de tumor

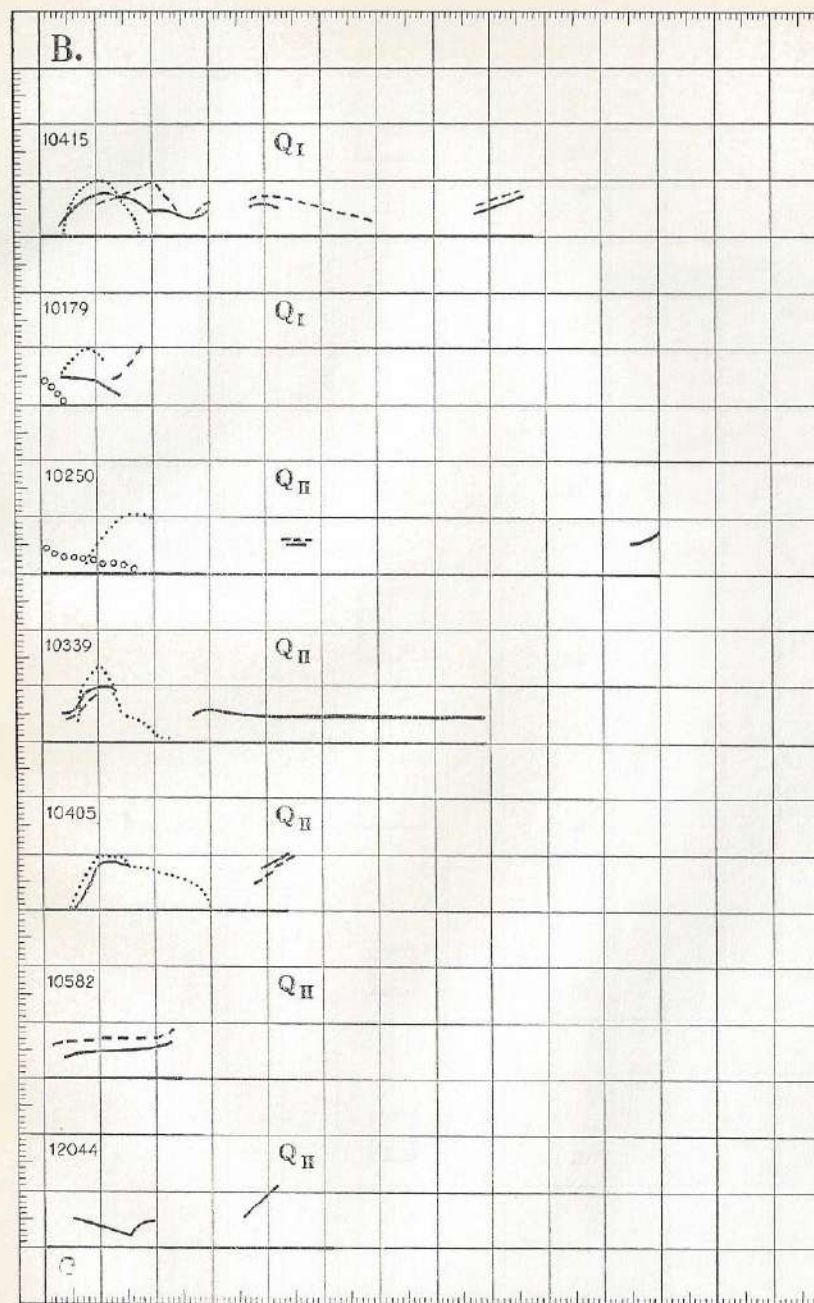
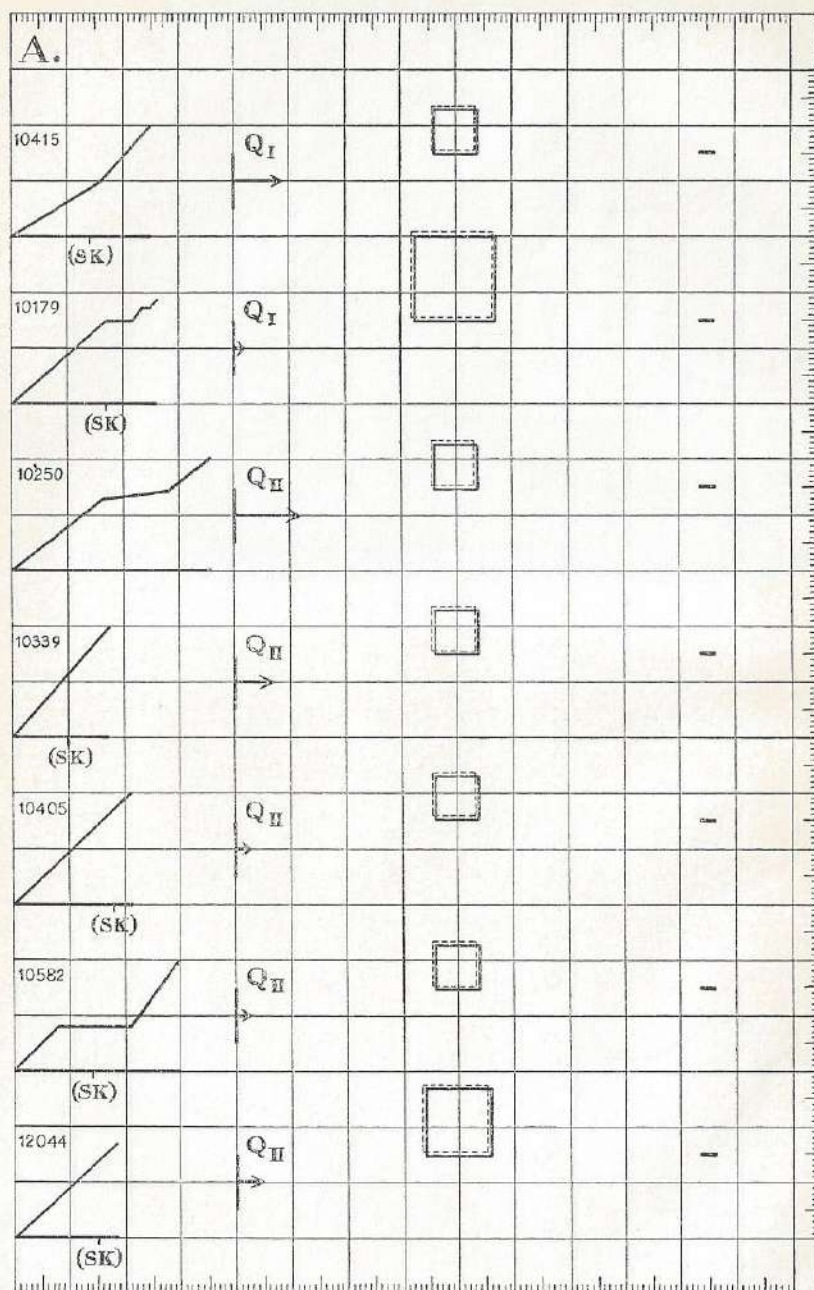
In verticale zin is de sterkte der reacties aangegeven en wel aldus:

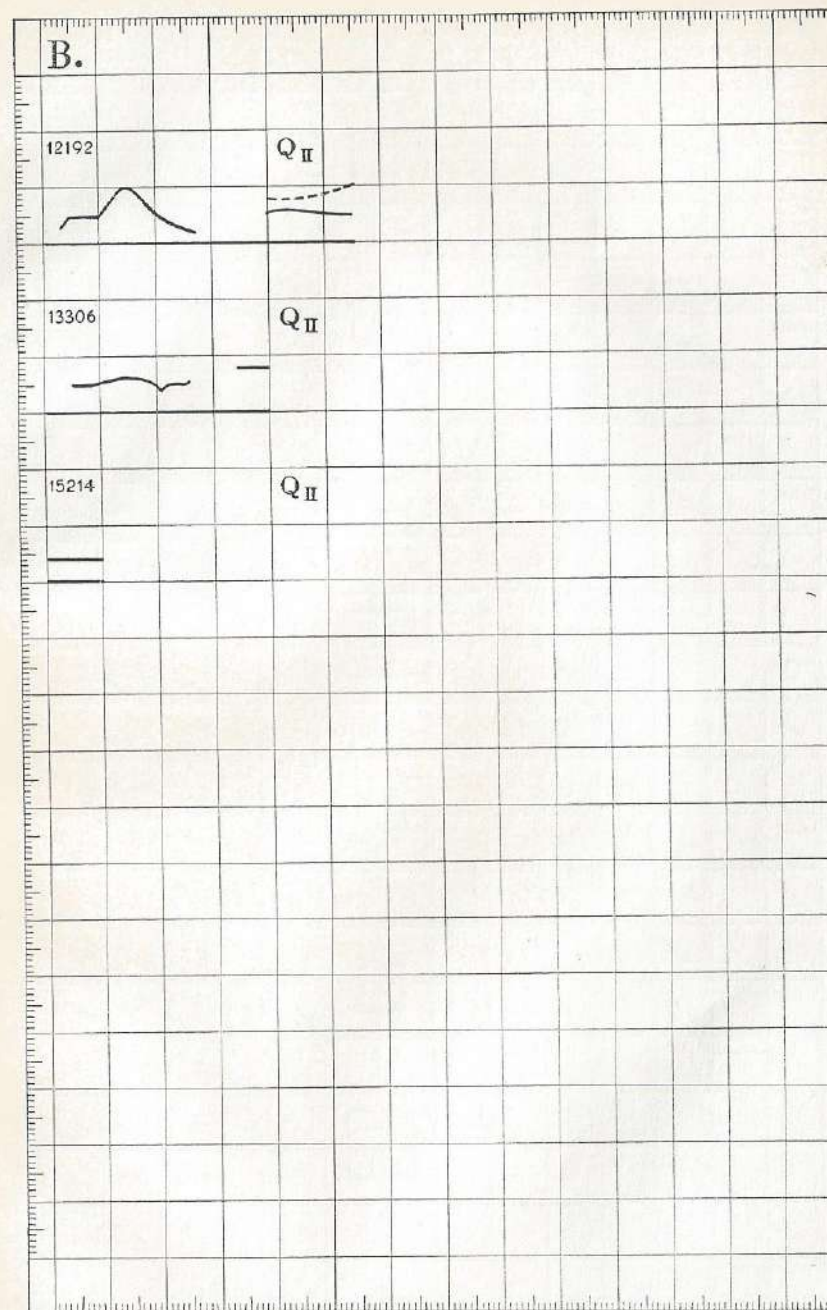
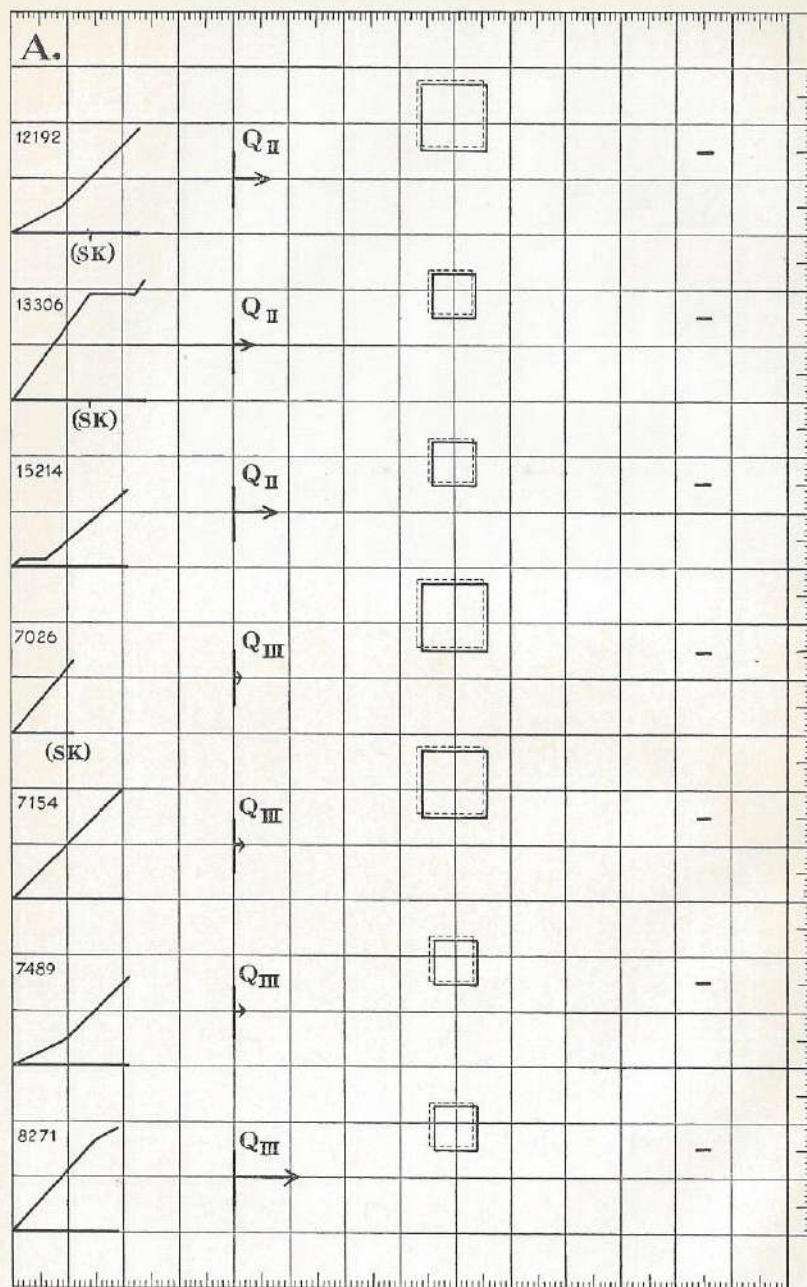


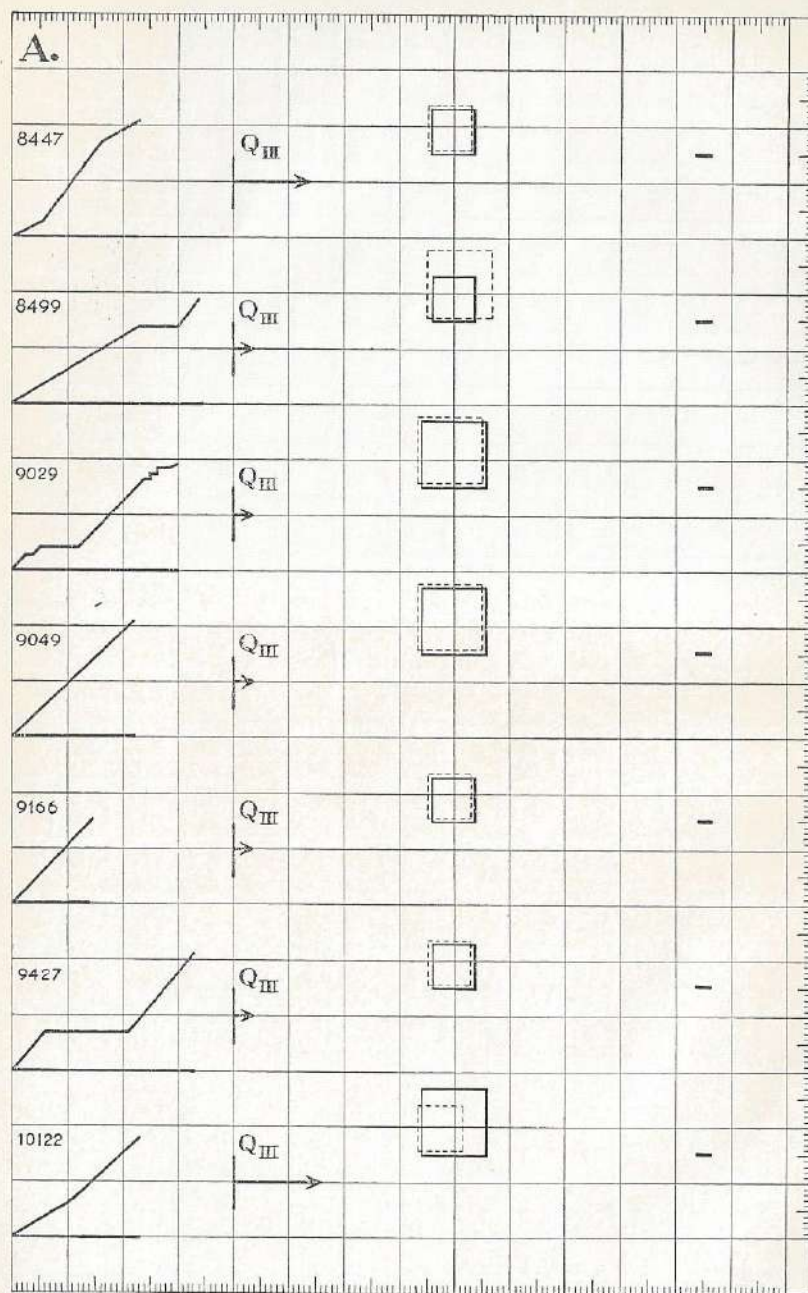












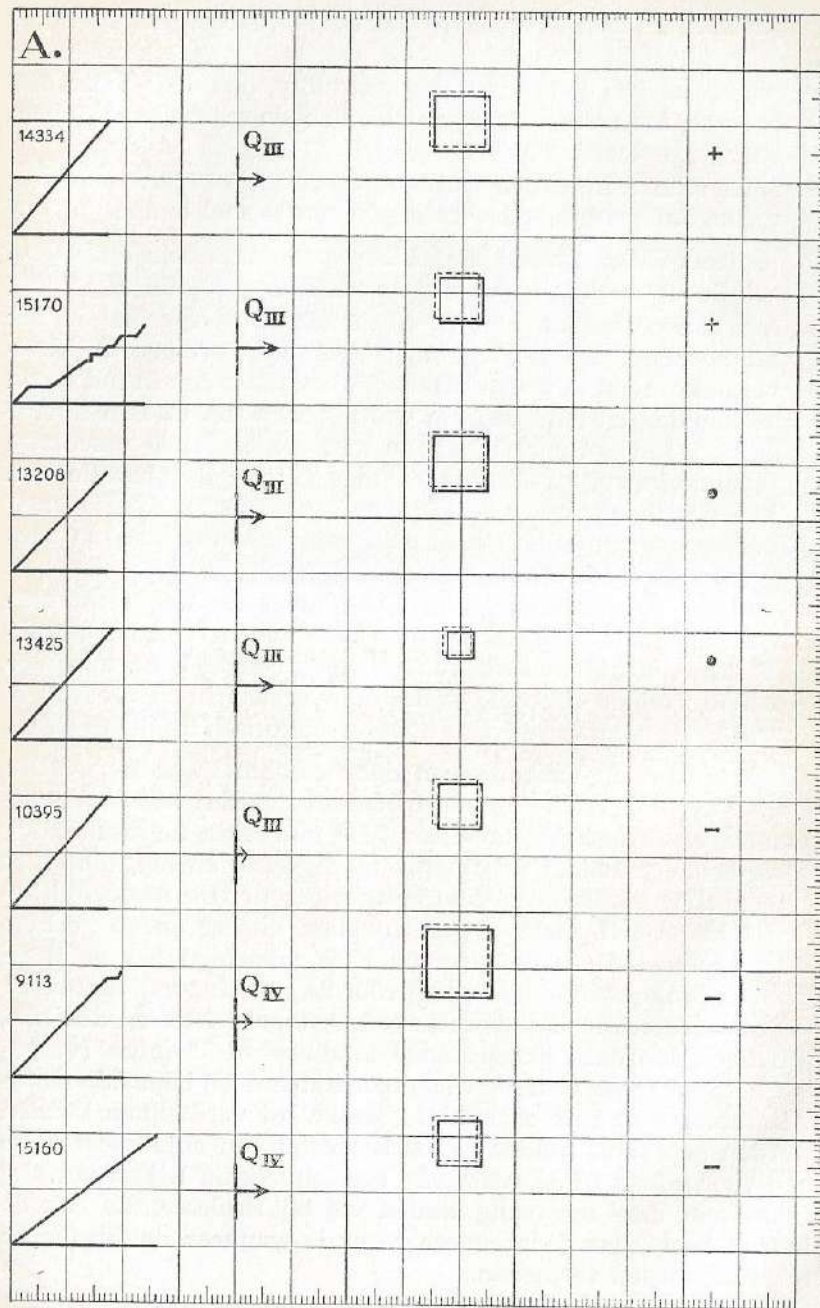
nisch niet aan te tonen geweest (verbrede, drukpijnlijke larynx enz.);

3. perichondritis door te sterke bestraling, dus door meer dan normale bestraling. Deze gevallen hebben wij eveneens afzonderlijk geplaatst (Q IV).
4. aangenomen moet dus worden een *bestralingsperichondritis*, welke ontstaan door bestraling in een te snel tempo.

Nu heeft Windholz een aantal larynxen onderzocht en wel op verschillende momenten tijdens de bestralingsreactie. Hij vond:

1. een eerste stadium met A. fibrineafzetting, speciaal in het bindweefsel, gepaard met nucleaire veranderingen. B. Vaatveranderingen te weten ectasieën, waardoor het in het begin aan de dag tredend oedeem wordt verklaard. C. Een fibrine exsudaat in het perichondrium met oblitererende vasculaire veranderingen, vaak gepaard met vette degeneratie van het perichondrium zelf. Dit gedegeneerde weefsel zou volgens hem meer vatbaar zijn voor infecties dan de aangrenzende structuren;
2. een tweede stadium, waarin desintegratie der elementen gevonden werd en abscesholten ontstonden rond het kraakbeen. In het bindweefsel ontstond na één of twee maanden een fibrinoïde necrose, welke of overgaat in verweking of wel vervangen wordt door hyalien sclerotisch littekenweefsel.

Het tijdstip nu van ontstaan der necrosen in onze gevallen schijnt wel overeen te komen met deze tweede phase van veranderingen in het perichondrium. De mucositis, de afscheiding van fibrine geschiedt dus in het bindweefsel en mag dus niet vereenzelvigd worden met de epitheelreactie. De naam epitheelitis lijkt onjuist. Gelet op de gunstige uitslag en de geringe reactie-intensiteit in de gevallen P is misschien het ontstaan van een flinke reactie niet nodig voor de genezing van de tumor. De tumorregressie is ten slotte een epitheelreactie en dus niet gebonden aan deze begeleidende bindweefsel-fibrinitis (vergeleijk hetgeen reeds vroeger was geconstateerd bij bepaalde slijmvlies tumoren van de mondholte, welke tot verdwijnen konden worden gebracht, zonder dat zich hierbij een slijmvliesreactie had voorgedaan in de vorm van een „mucositis”). Een verdere steun voor deze opvatting vinden wij bij Baclesse, die ook de indruk heeft, dat de prognose beter is wanneer de fibrineuse reacties worden vermeden.



Wanneer wij nu de groepen Q II en R vergelijken, dan zien wij, dat dit tumoren betreft met een andere groeiwijze resp. histologie en veelal niet op de stembanden gelocaliseerd. Bij beide groepen heeft een snel opklimmende dosering plaats gehad en toch is er een verschil in de afloop. Hier staan echter andere factoren op de voorgrond: de Q II's zijn alle gefixeerd en geïnfecteerd (met een enkele uitzondering), de R's alle beweeglijk en veelal niet geïnfecteerd. Dat de wijze van bestraling hierbij echter ook een rol heeft gespeeld, laat zich uit de op deze groepen betrekking hebbende curven (Serie B) aflezen. Hoewel dus de aard der bestraling hierbij ook van invloed is geweest, is het verschil met de epidermoïde tumoren, mogelijk als volgt te interpreteren:

Bij de epidermoïde tumoren, althans bij de gedifferentieerde vormen, is er een veranderd stroma; dit vertoont van tevoren reeds een fibrinoïde degeneratie (vergelijk Coutard). Hier is de snelle bestraling absoluut tegen aangewezen. Bij de andere vormen, meer in een (onveranderd) los bindweefsel groeiend, vormt de histologische opbouw niet beslist een contra-indicatie tegen snelle bestraling, wel als zij het spierweefsel aangetast hebben, dus gefixeerd zijn. Een waarschuwing, dat hier gevaren dreigen, vormt het vroeg optreden van slikklachten. In de serie A is het optreden hiervan met enige lettertekens (sk) aangegeven bij de gevallen P, Q I en Q II, voorzover hierover aantekeningen bestonden. Wij zien in de groep Q II (zoals ook in groep Q I) het begin der slikklachten reeds vallen vóór de 20ste dag, zulks in tegenstelling tot de „reactiearme” gevallen.

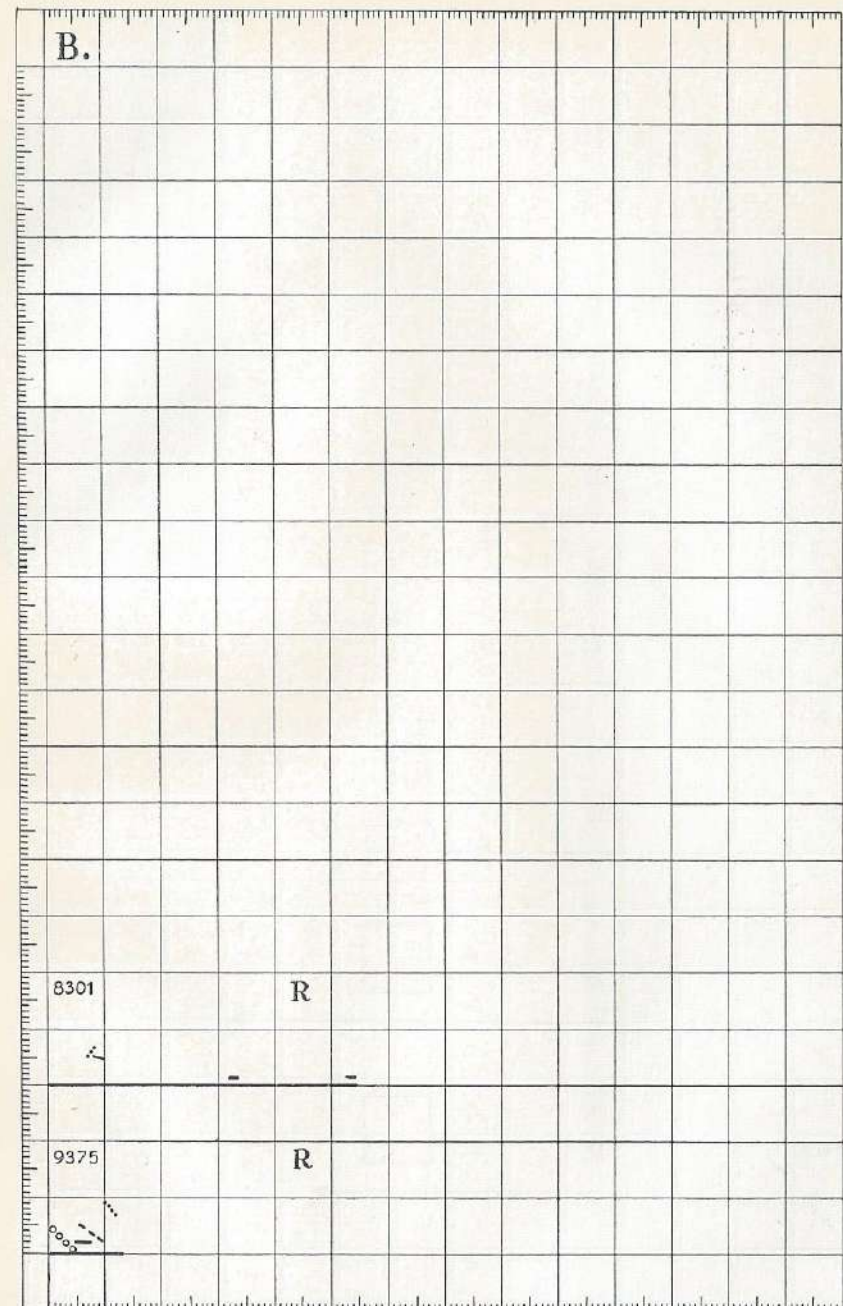
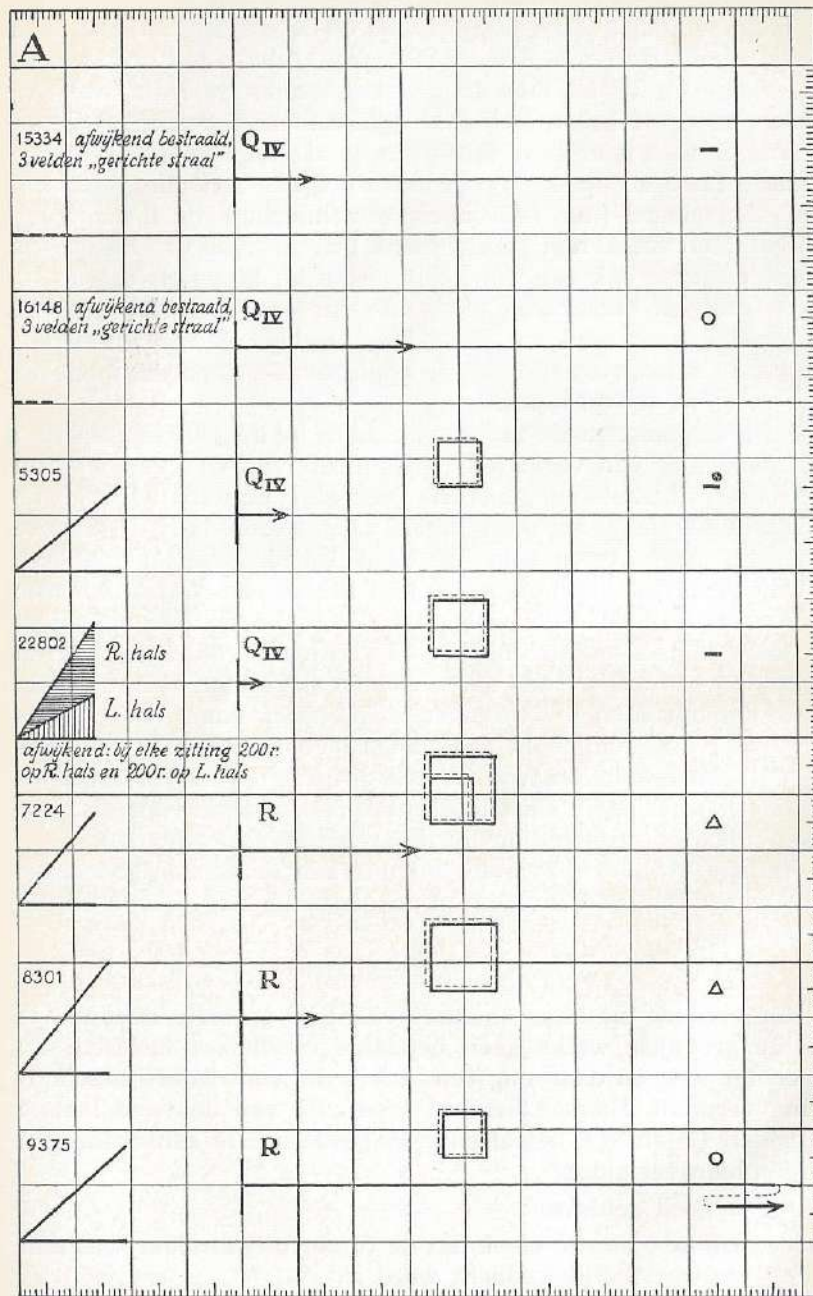
Als achtste factor moeten wij dus aan de eerder genoemde groep factoren, van invloed op de genezing, nog toevoegen, de groeiwijze.

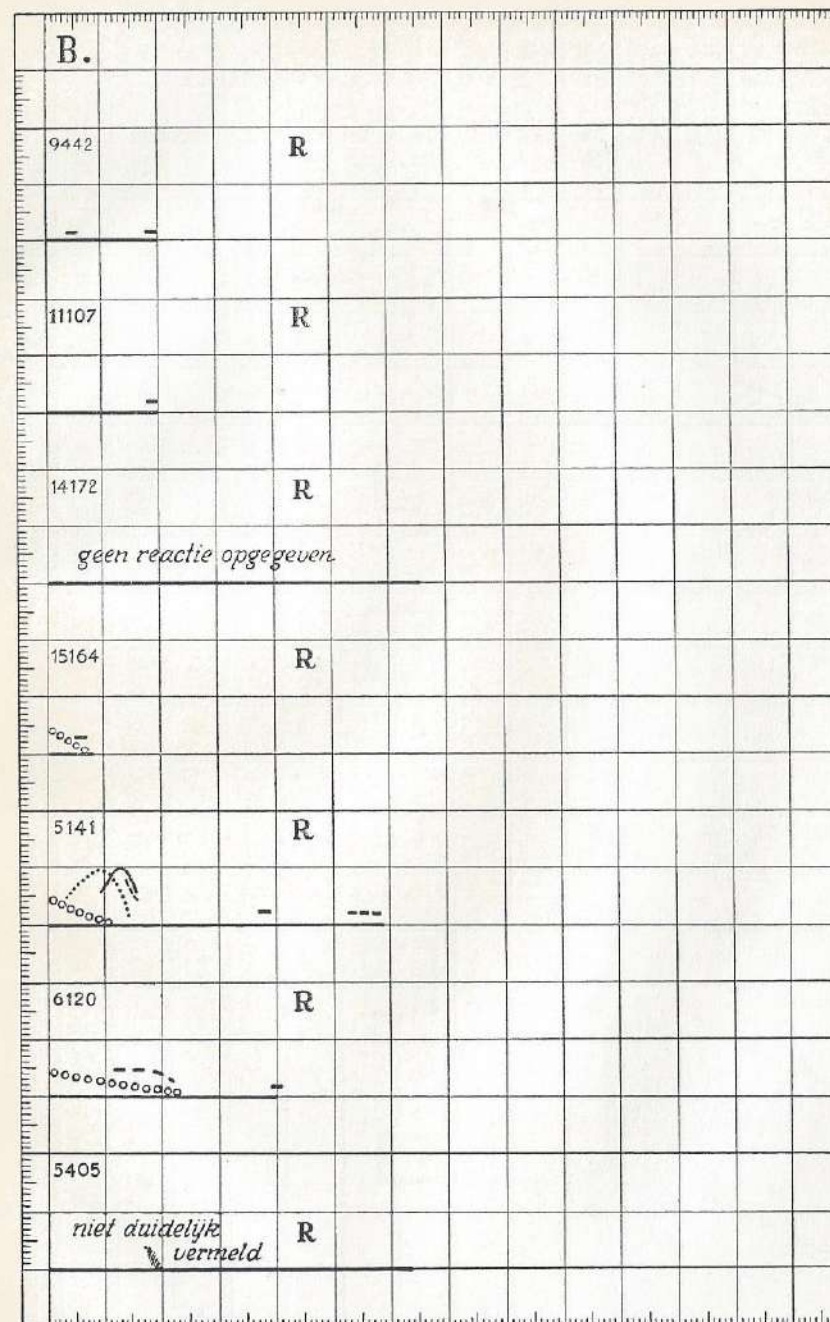
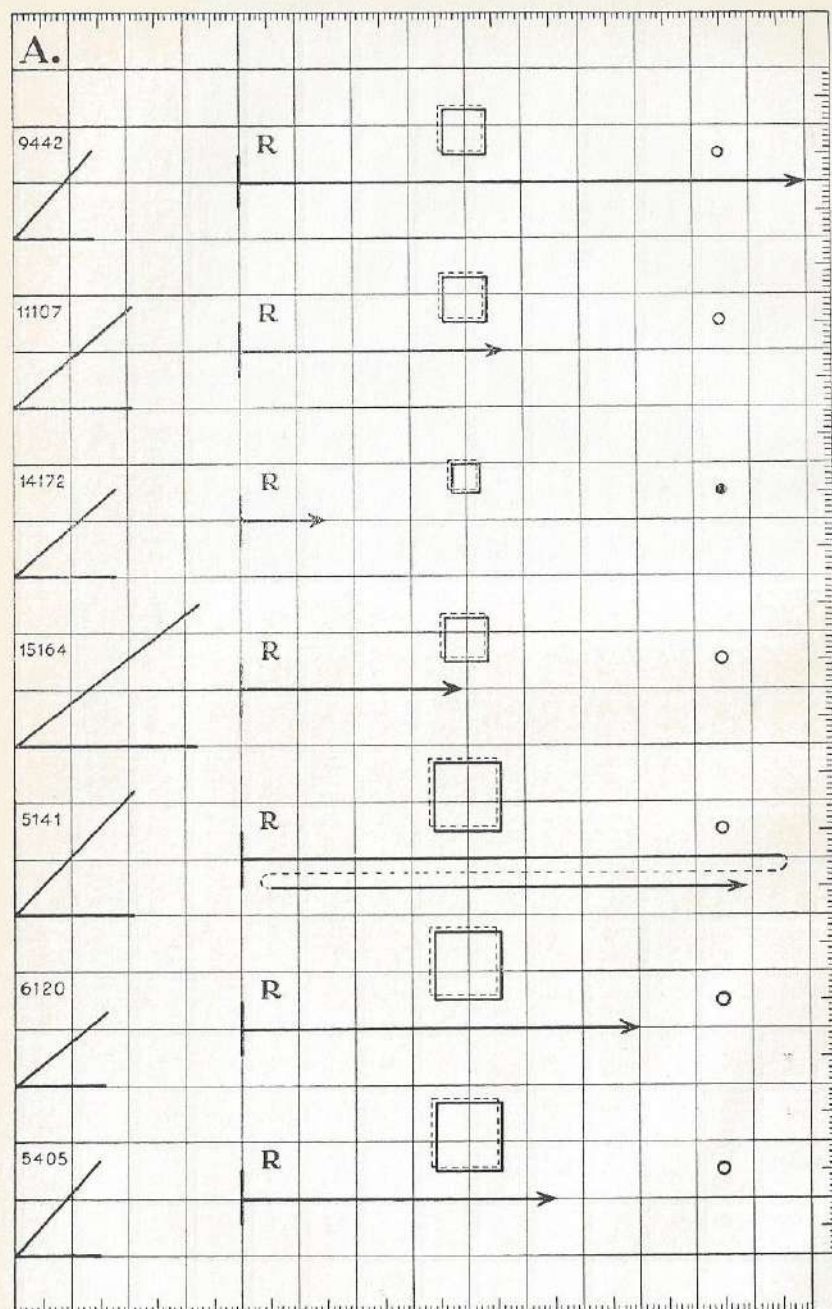
Overige materiaal.

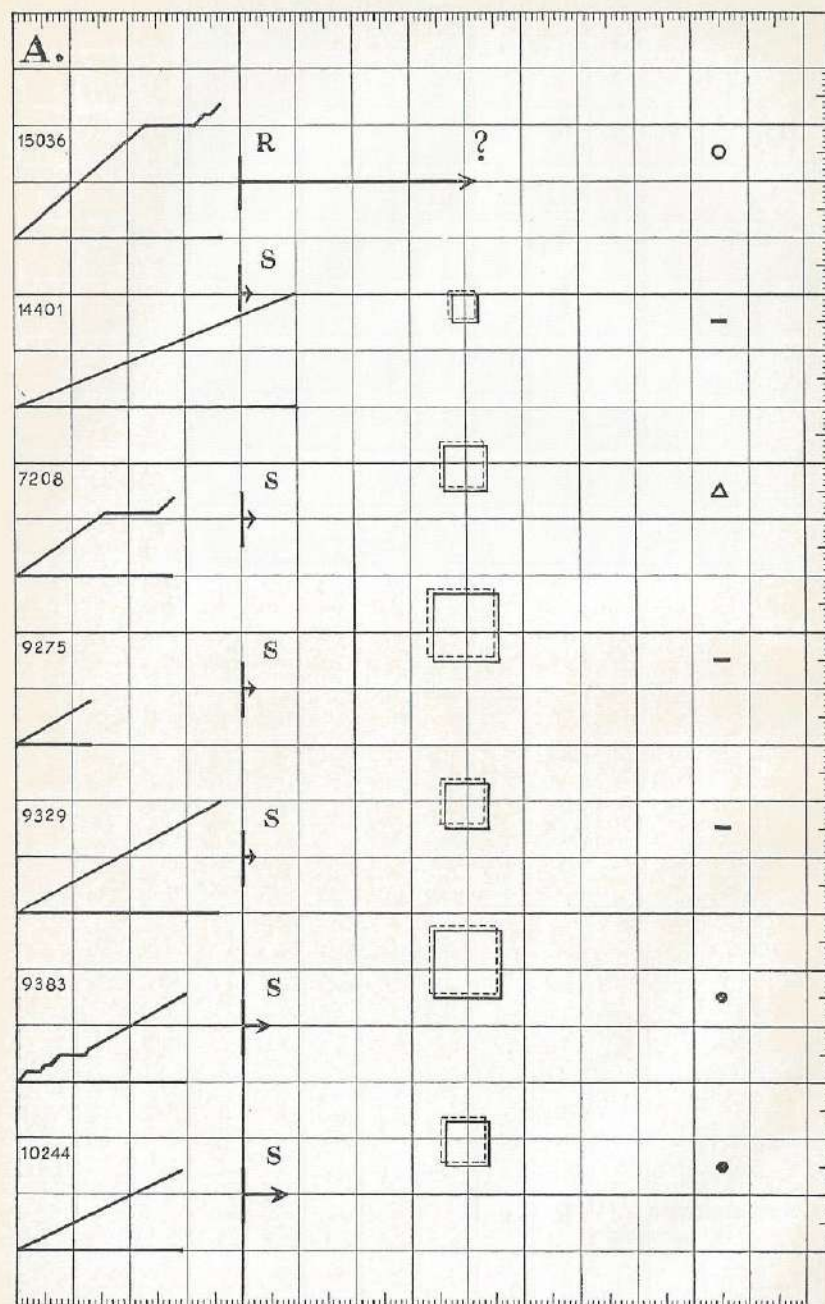
Het verdere materiaal bestaat voor het grootste deel uit te kleine groepjes, welke geen bepaalde conclusies toelaten. Er is echter hier en daar nog een groep, die een nadere beschouwing verdient. Hiertoe behoort groep III van de twee laatste perioden (V en W), betreffende 10 gevallen. De aantekeningen luiden hierover aldus:

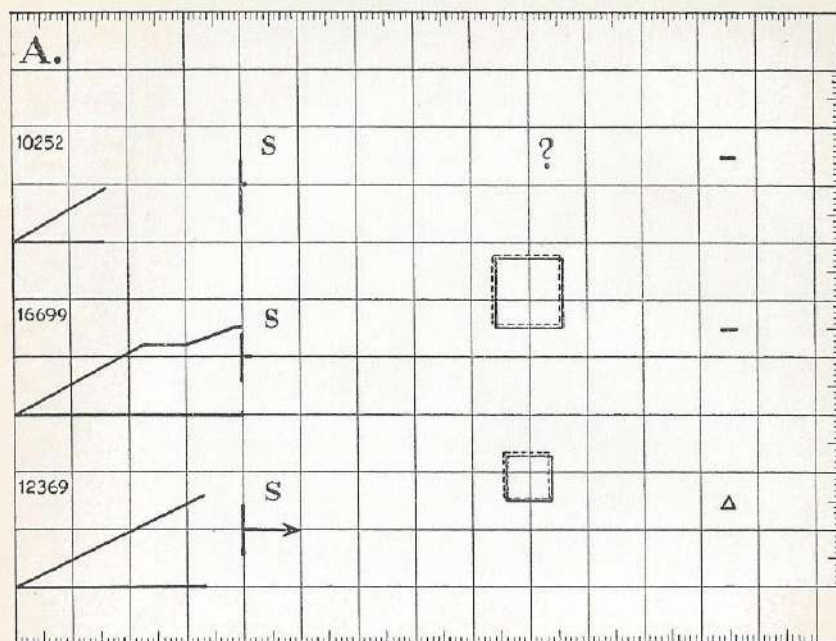
6 goed gebleven:

14366: Bij de operatie bleek dat de tumor uitgebreider was dan oorspronkelijk gedacht werd.









- 15200: Bij de operatie bleek een subglottische uitbreiding te bestaan. Was beweeglijk.
- 15269: Bij de operatie moest dieper worden gegaan (spiervezels meegenomen) dan aanvankelijk gedacht werd.
- 15255: Bij operatie bleek er diepe infiltratie te zijn (tot aan kraakbeen).
- 16295: Bij operatie bleek sterke subglottische uitbreiding te bestaan.
- 16402: Pathologisch-anatomisch bleek de operatie niet radicaal te zijn.
- 1 kreeg recidief:
- 16127: Bij operatie uitgebreider dan gedacht was, waarschijnlijk niet radicaal geopereerd.
- 3 kregen necrose:
- 15473: (was een recidief) Bij de operatie was de tumor groter dan gedacht werd, speciaal in het subglottische gebied.
- 15479: De grens tegen het gezonde weefsel was tijdens de operatie niet goed te zien. De omgeving werd ruim gecoa-guleerd.
- 16070: Hier werd pharyngotomia subhyoidea verricht wegens uitbreiding op de epiglottis. Pathologisch-anatomisch bleek er doorgroei tot op het kraakbeen te bestaan.

Het zijn dus gevallen, waarbij gedurende of na de operatie bleek, dat op radicaliteit niet mocht worden gehoopt. Een zeker percentage in dit materiaal, klein in vergelijking tot groep I, vertoont dus het verschijnsel, wat door Berlendis onlangs is aangetoond bij zijn materiaal over 18 jaren uit het Hôpital du Tondu te Bordeaux nl. dat de uitbreiding in werkelijkheid groter is dan men oorspronkelijk meende te moeten diagnostiseren. Met een paar uitzonderingen werd deze groep bestraald met een zeer klein veld (5×5) of met de z.g. „directed beam” methode. De methode van de „gerichte straal” wordt in de laatste tijd in de kliniek van het Kankerinstituut toegepast. Daar het in ons materiaal slechts enkele gevallen betreft, is hierover, voor wat de resultaten betreft, nog geen uitspraak te doen, te meer ook, omdat de observatietijd nog te kort is. Een enkele opmerking over deze methode, welke het eerst in Engeland, met name in Manchester is ontwikkeld, moge hier worden

gemaakt, aangezien deze wijze van bestralen in de toekomst waarschijnlijk een grote rol zal spelen.

Oorspronkelijk werd door Coutard de maximale dosis gegeven, die de huid kon verdragen. Zoals wij zagen, wisselde deze dosis met de mate van stralengevoeligheid van de tumor. Langzamerhand kwam echter naar voren, hetgeen wel te verwachten was, dat niet de huiddosis, doch de tumordosis het belangrijkste element was.

Voor carcinomen bleek deze niet onder een bepaald minimum te mogen gaan. Men vraagt zich natuurlijk af, of de resultaten kunnen worden verbeterd door de tumordosis nog verder te verhogen (eventueel 5500—6000r). Daarvoor zou dan bij gebruik van een overigens gelijke bestralingstechniek (zelfde spanning, zelfde velden enz.) een hogere dosis op de huid gegeven moeten worden. Doordat dan de tolerantie van de huid overschreden zou worden, moest men een oplossing zoeken in het gebruik van een groter aantal invalsvelden. Bovendien ging men over tot het gebruik van kleinere velden (dus smallere bundels), om het bestraalde volume per stralenkegel te reduceren. Hierdoor daalt de z.g. volumedosis, waardoor de algemene reactie een gematigder karakter krijgt.

In de figuren P t/m S (Serie A) is de grootte van het veld aangegeven. Wij zien, dat het hier velden betreft van 12×12 tot 8×8 cm², in de meerderheid 10×10 of 12×12 cm². Bij dergelijke betrekkelijk grote velden is het gevaar voor fouten bij verkeerd richten der stralenbundels niet zo groot als bij de nog kleinere velden (bijv. 5×5 cm²), welke men bij de nieuwe methode gebruikt. Een lichte wijziging in de hoek, waaronder de bundel op de huid valt zou gemakkelijk een deel van de tumor buiten de stralenkegel doen vallen, waardoor dus delen van de tumor ondergedoseerd zouden worden. Vandaar dat een nauwkeurig richten der nu smalle bundels zo belangrijk is geworden. Op de technische uitwerking dezer methodes kan hier niet nader worden ingegaan; er zij slechts in het kort gewezen op enkele stadia in deze nieuwe techniek:

- het maken van een gipskraag om de hals;
- localisatie van de tumor door middel van Röntgenfoto's;
- vaststellen van het tumorcentrum in de ruimte binnen de gipsmoulage;

- vaststellen van het aantal velden en de richting der bundels en het aanbrengen dezer velden in de vorm van wasblokjes op het gipsmodel;
- berekening der tumordosis voor iedere stralenbundel met behulp van isodose-curven.

Bij de Röntgenbehandeling van het larynxcarcinoom worden veelal twee tegenover elkaar liggende invalsvelden gebruikt, dus één veld links op de hals en één rechts. Gaat men de dosisverdeling in het tussenliggende weefsel na (aannemende, dat de bestralingscondities van beide bundels identiek zijn) dan blijkt de laagste dosis, in het midden tussen beide invalsvelden gelegen, vlak te liggen. Met het oog hierop voegt men soms een ventraal gelegen veld toe.

Over de groep V (A t/m G), zeer heterogeen, kunnen we kort zijn. Enkele opmerkingen moeten hier echter worden gemaakt:

Onder kolom C vinden we enkele gevallen, waarbij radiumstralen zijn toegepast, nadat laryngofissuur was verricht. Het betreft gevallen, die te uitgebreid waren voor een radio-chirurgische behandeling en bij wie een bestraling volgens Coutard te zwaar werd geacht met het oog op de leeftijd en algemene toestand of wel zeker necrose zou hebben gegeven wegens doorwoekering in het kraakbeen. Laryngectomie werd geweigerd of wel de gevallen waren inoperabel. Een soort ultimum refugium dus. In hoofdzaak werden radiumnaalden geïnplan-teerd en men hoopte, gelet op het snelle verval der stralenintensiteit bij radiumapplicatie op korte afstand, de eventuele necrose te kunnen beperken tot de oppervlakte. De gevallen zijn, met een enkele uitzondering, slecht verlopen. Hun indicaties werden slechts ter completering genoemd.

Om deze redenen moeten ook enkele gevallen worden genoemd, welke na laryngofissuur zijn behandeld met Röntgencontact therapie. Het betreft soortgelijke gevallen. Het voordeel is, dat in enige seconden de bestraling kan worden gedaan, dus tijdens de operatie de behandeling kan worden voltooid. Soms is in dergelijke gevallen, met het oog op de zeker volgende necrose en het gevaar van binnendringen van necrotisch infecterend materiaal in de luchtwegen, bij de operatie een tracheostomie gemaakt, door middel van Mikulicz-tampons de larynx afgedamd en opengehouden. Dit geeft bovendien het voordeel, dat men de necrose kan overzien. Zoals echter gezegd, voor

statistische bewerking zijn deze gevallen ongeschikt. Het voorlopige resultaat (één thans $2\frac{1}{2}$ jaar goed, 2 gesuccombeerd na 3 jaar 9 maanden, resp. $1\frac{1}{2}$ maand aan intercurrente ziekten zonder carcinoom; één na 3 weken gesuccombeerd aan pneumonie) is een aanmoediging met het toepassen dezer methode voort te gaan in deze gevallen, welke voor een andere therapie niet in aanmerking komen.

In onze groep I A (tabellen I en II) vinden wij nu een aantal gevallen, die wij kunnen gebruiken voor vergelijking. Er is hier een 5-jaarsgenezing (tabel II) van 26 op 32 gevallen = $82\% \pm 7$. Dit komt overeen met de cijfers, welke wij in de buitenlandse statistieken (tabellen A t/m D) vinden voor beginnende gevallen van stemband tumor. Dat een absolute beperking tot beginnende, bewegelijke gevallen hierbij nodig is, bewijzen nog eens de drie gevallen van groep I B, welke tussen 1939 en 1945 met de radio-chirurgische methode zijn behandeld, doch waarvan, door de te grote uitgebreidheid, het resultaat weer slecht bleek. Van de chirurgische statistieken (tabel A) zien we, dat eigenlijk alleen die van Jackson en Jackson tegen dit resultaat opweegt: $80\% \pm 5$, die van Lenart en van Hajek en Heindl geven slechts 3-jaarsresultaten aan. De eerste is er echter bijgevoegd als voorbeeld van een nauwkeurig bewerkte, doch misleidende statistiek (geen aantal bekend, wat 5 resp. 3 jaar vóór het afsluiten onder behandeling kwam); de laatste is geheel omgerekend, dank zij de uitvoerige gegevens in de publicatie. Voor de beginnende tumoren van de stemband, welke we hier verder stadium I zullen noemen (onze eigen groep I A) is het resultaat na 3 jaar zeer goed ($80\% \pm 8$ tabel A). In de hieronder, verkort weergegeven statistiek van Léroux-Robert zien we, eveneens na 3 jaar, dat ook hier alle gevallen (5) na laryngofissuur goed zijn gebleven.

Over Röntgenbestraling bij deze beginnende gevallen hebben wij hier geen ervaring. Gegevens hierover kunnen wij vinden bij Mustakallio (tabel C) ($86\% \pm 14$ meer dan 3 jaar goed), die een zeer goed resultaat heeft, doch slechts over kleine getallen beschikt. Ditzelfde geldt voor Rering (4 van 5 gevallen na 3 jaar goed). Hoewel zeer nauwkeurig opgesteld, is de statistiek van Nielsen en Strandberg, gezien het te kleine aantal gevallen (tabel B) niet voor vergelijking vatbaar.

De opvallende resultaten, door Max Cutler bereikt met de

Localisatie en aantal			Methode van behandeling	Aantal genezingen zonder recidief
Stemband beweeglijk.	5	middelste $\frac{1}{3}$ commissuur intact	5 alleen LF	5
	8	hele lengte stemband commissuur bereikt	7 alleen chirurg. (1 LF + 6 pLE) 1 pLE + Rø	6 (pLE) 1
	5	commissura anterior bereikt	1 alleen LE 3 pLE + Rø* 1 Rø + pLE +	1 0 1
Gefixeerde stemband en subglottische uitbreiding	22	unilateraal	15 alleen chirurg. (13 pLE + 2 LE) 1 Rø + pLE	11 (9 pLE + 2 LE) 1
	48	bilateraal (aan de vóórkant)	6 chir. + Rø (2 LE + 4 pLE) 4 Rø + LE 8 chir. (7 LE + 1 pLE) + Rø 10 alleen chir. (9 LE + 1 pLE)	3 (1 LE + 2 pLE) 0 5 (6 LE + 1 pLE) 3 (LE)
	4	bilateraal	3 Rø + chir. (1 LE + 2 pLE) 1 LE + Rø	0 0
Tumoren van de ventriculus Morgagni .	24		9 alleen LE 13 LE + Rø 2 Rø + LE	5 5 1
	41		9 alleen LE 27 LE + Rø 5 Rø + LE	0 14 0

Statistiek van Léroux-Robert.

pLE = partiële laryngectomie. * = partiële laryngectomie met nabestraling (techniek niet vermeld).
+ = partiële laryngectomie met voorbestraling (techniek niet vermeld).

concentratiemethode, zijn nog van te korte duur. Ook Ahlbom (tabel C) met zijn telecuriebehandeling heeft succes in deze gevallen. Om technische redenen wordt deze methode hier nog niet toegepast.

Hans Vogel o.a. (tabel C) steekt met de fenestratiemethode zeer gunstig af tegenover de anderen. Wij moeten echter niet vergeten, dat deze methode alleen in een klein aantal van beginnende gevallen kan worden gebruikt nl. die, welke het middelste derde deel van de stemband betreffen. Dat deze methode trouwens nog te zeer gebonden is aan de persoon van de auteur zelf, bewijst het geringe resultaat door Charteris hiermee behaald (tabel C).

Meer als illustratie zijn in tabel D de gevallen van Negus en Windeyer aangegeven, nl. om te laten zien, hoe een versplintering in te kleine groepjes het nadeel oplevert, dat ze voor een statistische beoordeling niet meer te gebruiken zijn.

In een verder stadium, stadium II (onze oorspronkelijke I B's) mag de radio-chirurgische methode wel niet langer aangeraden worden. Een ondersteuning vindt dit standpunt in het dalen van het genezingscijfer bij materiaal van Lenart en Hajek en Heindl in de z.g. „erweiterte” gevallen. Hier is dus de gefractioneerde Röntgenbestraling aangewezen. Wij vinden deze neiging bij verschillende auteurs, zo bij Jackson en Jackson, Ahlbom, Vogel en verder de uitsluitend Röntgenstralen toepasende therapeuten Mustakallio, Nielsen en Strandberg en Max Cutler (de telecuriebestraling is, gelijk wij zagen, principieel hiermee gelijk te stellen) (zie de statistieken). De verschillen in uitkomsten worden bij deze auteurs wel verklaard in de al of niet nog aanwezige motiliteit der stembanden. In het eigen materiaal is daarnaast echter de invloed van de wijze van bestralen tot uiting gekomen. In dit verband verdienen de cijfers van Cutler onze aandacht, die ook naar wegen heeft gezocht om in deze groep degenen, die bestraald kunnen worden, hoewel reeds een gedeelte van de beweeglijkheid was verloren gegaan, te ontdekken. Voor het succes in deze gevallen stelt hij zijn concentratiemethode verantwoordelijk. Rering geeft eveneens een gunstig resultaat op, doch de overlevingstijden zijn te kort. Opmerkelijk is het succes dat Leroux-Robert bereikt met zijn partiële larynxgectomie (7 van 7 gevallen goed). Ook hier zijn het de nog beweeglijke gevallen, die het gunstige resultaat opleveren. Er moet echter worden opgemerkt, dat een overle-

vingstijd van drie jaar toch niet voldoende kan worden geacht voor een juiste beoordeling der resultaten. Leroux-Robert wijst er op, dat het genezingspercentage van de 150 door hem behandelde gevallen, langer dan 3 jaar gezien t.w. 45 % weinig verschilt van dat van de 80 langer dan 5 jaar vervolgde gevallen t.w. 42 %. Volgens hem komen er na 3 jaar geen recidieven meer voor. Het komt mij echter voor, dat de gelijkheid dezer percentages niet bewijst dat er na 3 jaar geen recidieven meer voorkomen. Het blijft onbekend, wat met de 70 afgefallen patiënten zou zijn gebeurd, indien zij 5 jaren waren vervolgd en niet overleden waren aan intercurrente ziekten of verder niet te vervolgen bleken. Van 183 patiënten, 2 jaar vervolgd, is het genezingspercentage 43 % en dit blijkt voor Leroux-Robert toch geen reden te zijn, zich tevreden te stellen met een overlevingsduur van 2 jaar. In het eigen materiaal blijken verder in groep I 8 gevallen te zijn met slechte afloop. Bij de patiënten 5421, 8031, 7027 en 10236 is recidief opgetreden resp. na 3 jaar 3 maanden, 3 jaar 9 maanden, 3 jaar 3 maanden en 3 jaar 3 maanden, bij de patiënten 11026 en 11310 na 1 jaar 5 maanden en 1 jaar, bij 13276 na 3 maanden (twijfelachtig: recidief of necrose). Bij 16043 traden na 2 jaar 2 maanden metastasen op. Hieruit krijgt men ook niet de indruk, dat recidieven alleen vóór het einde der 3-jaarsperiode optreden. Weliswaar is bij onze groep II (de Coutards), dus bij de bestralingen, het merendeel der recidieven binnen 3 jaar opgetreden, doch ook hier gaat dit niet absoluut op: Bij patiënt 13092 ontstond het recidief na 3 jaar 9 maanden.

Er zijn dus wel redenen aanwezig, aan onze eis van een 5-jaarsgenezing vast te houden.

Tegenover deze niet vaststaande successen van Cutler en Leroux-Robert zou ik nu willen stellen het goede resultaat in de groep P. Zelfs hebben wij gezien, dat dit resultaat ook bij verder uitgebreide gezwellen mogelijk is, dus gevallen met fixatie. Zo komen wij in een nog verder stadium. Ook Coutard had hierbij nog resultaten, evenals Schinz. Ook deze auteurs leggen daarbij de nadruk aanvankelijk op de al of niet aanwezige beweeglijkheid, doch Coutard meende ook in de bestralingswijze een factor gevonden te hebben. Zijn bewering, dat daarbij gestreefd moet worden naar een flinke reactie, daarbij gebruik makende van de normale bestralingsreactiegolven van epitheel en slijmvlies, lijkt mij, gezien de ervaringen met de

groep P niet juist. Wanneer wij deze ervaringen nog eens kort interpreteren, dan komen zij hierop neer:

1. het ontstaan van perichondritis wordt in de hand gewerkt door een geringe fractionnering der bestraling (onafhankelijk van de totale hoeveelheid);
2. deze en andere reacties op de bestraling zijn geen maat voor een goede tumorregressie;
3. bij de ver-gedifferentieerde gezwellen is het snel opvoeren der dosering geheel tegenaangewezen, bij de ongedifferentieerde epidermoide- en andere histologische vormen kan dit eveneens perichondritis en kraakbeenecrose veroorzaken;
4. snel opgevoerde bestraling, hoewel een gevaar van het ontstaan van perichondritis en kraakbeenecrose in zich bevattend, kan worden gegeven bij de laatste vormen, mits zij beweeglijk zijn en niet geïnfecteerd;
5. het eventueel vroeg ontstaan van slikklachten kan een waarschuwing zijn om het snel opvoeren der bestraling te staken.

In die gevallen, waarbij de groei nog verder gevorderd is (kraakbeendoorgroei) en er geen andere factoren aanwezig zijn (metastasen, algemene toestand, leeftijd) als contra-indicatie, is de totale extirpatie aangewezen. Ons aantal (21), zozeer aan schommelingen in indicatiestelling in deze perioden onderhevig, laat een nadere statistische bewerking niet toe. Gunstige resultaten laten zich echter uit de statistieken A t/m D aflezen.

Nog enkele gegevens over het materiaal.

In de tabellen IV, V, VI, VII en VIII zijn ten slotte alle gevallen samengevat. In de tabellen IV, V en VI zijn in de verschillende kolommen achtereenvolgens voor elke patiënt genoteerd: De groep, welke de aard der behandeling aangeeft, die is toegepast (het resultaat is hierbij aangegeven met een kleine letter); (voor de verklaring der tekens zie verder tabel VII); het jaar van behandeling; het nummer der ziektegeschiedenis; het geslacht; het feit, of de patiënt voor het eerst onder behandeling is gekomen, of als een recidiefdrager; de duur der symptomen; de aard der symptomen (indien het betreffende symptoom aanwezig was, is dit door een + aangegeven; indien het als eerste symptoom optrad, is het teken veranderd in een

x); de localisatie rechts, links of aan twee zijden; de anatomische localisatie (stemband, valse stemband enz.); de histologische bouw; een aantal factoren (tabak, alcohol, lues), welke bij de aetiologie een rol spelen; het klinisch uiterlijk en ten slotte eventuele bijkomende bijzonderheden. In de tabel VII zijn de aantallen aangegeven, waarin deze verschillende mogelijkheden zich voordeden. Wij kunnen hieruit nog enkele conclusies trekken.

Wat de *leeftijd* betreft, zijn in onderstaande tabel VIII het aantal gevallen aangegeven, dat tot de verschillende leeftijds-groepen behoort, aldus:

TABEL VII

Groep	Totaal	tot 40 jaar	41—50 jaar	51—60 jaar	61—70 jaar	71—80 jaar	meer dan 80 jaar
I A	54	2	8	10	23	11	—
I B	19	3	2	4	5	4	1
II	77	7	10	18	26	15	1
III	18	1	4	10	2	1	—
IV	21	—	2	11	7	1	—
V en VI	35	—	2	13	13	6	1
Totaal	224	13	28	66	76	38	3

Het grootste aantal valt hier in het 7e decennium, in overeenstemming met het feit, dat een groot deel der gunstige gevallen elders wordt behandeld. De leeftijdstop ligt in de chirurgische, resp. keel-, neus- en oorheelkundige kliniek lager.

Het *geslacht* der patiënten is overwegend mannelijk, iets wat overeenkomt met hetgeen alom wordt gepubliceerd. Wij vinden de verdeling 218 mannen : 6 vrouwen. Van de mannen was de jongste patiënt 35 jaar, de oudste 82 jaar. Van de vrouwen resp. 30 en 62 jaar. De leeftijden der 6 vrouwelijke patiënten: 30, 39, 55, 57, 61 en 62 jaar, zijn weliswaar lager over het geheel, doch aan dit kleine aantal mogen hier geen verdere gevolgtrekkingen worden vastgeknoopt.

Wij vinden, over de verschillende groepen verdeeld, een 20-tal gevallen, dat wegens recidief onder behandeling kwam. Hoewel hier nog een factor in schuilt voor de indicatiestelling, zijn in het kleine, verspreide aantal geen bepaalde aanknopingspunten hiervoor te vinden. In het algemeen kan worden gezegd,

dat er een zekere terughouding heerst om recidieven te bestralen omdat zij bewijzen, dat ter plaatse waar zij optreden, onvoldoende afweerkrachten aanwezig zijn.

Wanneer wij de 14 recidieven, waarover geen duidelijke inlichtingen zijn te krijgen en de 7 gevallen, waarover geen gegevens aanwezig zijn, alsmede het ene geval van lymphklier-exstirpatie buiten beschouwing laten, houden wij 202 gevallen over, waarbij wij kunnen nagaan de tijd, welke deze nodig hebben gehad om onder behandeling te komen, sinds zij voor het eerst klachten kregen. Bij de meerderheid (70 gevallen) heeft dit meer dan een jaar geduurd. Ook zijn er nog 48 bij, die na een half jaar pas kwamen. Slechts 42, dit is nog geen 25 % der gevallen, stelden zich binnen 3 maanden na het eerste begin der klachten onder behandeling. Hier is dus zeker nog een factor aanwezig, die op het succes ener behandeling grote invloed uitoefent. Het is duidelijk, dat helaas nog weinig inzicht bestaat in de betekenis der symptomen. De belangrijkheid blijkt ook uit het verschil in dit opzicht tussen groep I A en de andere groepen.

Wanneer wij deze symptomen nagaan, dan is het symptoom *heesheid* (c.q. stemverandering) hier in 208 gevallen, dus praktisch in alle gevallen (9 niet bekend) aanwezig. De waarde van dit symptoom bij een man boven de 40 jaar bij wie dit langer dan 2 weken bestaat, zij hier nog eens onderstreept, in overeenstemming met wat ook reeds herhaaldelijk in de literatuur met name door Jackson en Jackson naar voren is gebracht. Met een enkele uitzondering was dit bovendien ook het eerste symptoom (x). In een groot aantal (41 gevallen) werd verder *hoesten* in de anamnese gevonden, welke klacht aanvankelijk voor een uiting van verkoudheid werd aangezien.

Over het geheel zijn ook de overige symptomen zoals slijm opgeven (66 X), benauwdheid (50 X) en stridor (14 X) in hoofdzaak overeenstemmend met een endolaryngeale localisatie, hoewel een localisatorische indeling uitsluitend op grond van de symptomen toch zeker niet mogelijk blijkt. De klachten over pijn (28 X), opgeven van bloed (23 X), slikklachten (23 X) en slikpijn (27 X) kunnen ook op een extralaryngeaal gezwel wijzen.

Er waren 79 carcinomen rechts en 104 links gelocaliseerd, in 35 gevallen was de aandoening tweezijdig. Wat verder de localisatie betreft, zien we in 131 gevallen de stemband aangedaan.

Het percentage stembandcarcinomen is waarschijnlijk hoger, gezien het grote aantal gezwellen, waarvan de oorsprongsplaats niet was vast te stellen, daar zij hiervoor reeds te ver waren gevorderd (56); wel een bewijs, dat de stembanden een praedilectieplaats vormen voor het optreden van deze aandoening. Wij vinden verder, histologisch gezien, 75 epidermoide, gedifferentieerd volgens het huidtype, en 74 van het slijmvlies-type. Dit wijkt iets af van wat men gewoonlijk vindt, doch van 30 was de aard niet verder vast te stellen; 19 waren opgegeven als epidermoid doch zonder nadere aanduiding. Wel kan worden gezegd, dat het slijmvlies-type eveneens zeer frequent is.

Wat de aetiologie betreft, vinden we 171 rokers, 33 onbekend en 20 niet-rokers. Positief wil zeggen: veel gedurende kortere of langere tijd, of wel matig, doch geregeld gebruik. Deze getallen laten, gezien het feit dat 80 à 90 % van de volwassen mannen rookt, geen nadere consequentie toe. Hoewel het gebruik van alcohol eveneens veel wordt gevonden, zijn er echter zeker evenveel patiënten bij (98 tegenover 85), welke hiervan geen (of slechts sporadisch) gebruik hebben gemaakt.

Dit is dus wel een tegenstelling met wat wij vinden bij de hypopharynxcarcinomen, bij wie juist een nauw verband bestaat tussen het alcoholgebruik en het ontstaan van maligne groei.

De groeiwijze vertoont, wanneer wij ons houden aan de drie typen: *papillomateus*, *vlak* en *exophytisch*, een voorkeur voor het zich in de vlakte uitbreidende carcinoom: 132 gevallen tegenover 44 papillomateuse en 39 exophytische tumoren.

SLOTBESCHOUWINGEN

Er werd getracht, een inzicht te verkrijgen in de resultaten van de behandeling van het larynxcarcinoom. Op grond van het uiteenlopend karakter van endo- en exolarynxcarcinomen, werd al dadelijk het onderscheid gevolgd, dat bestaat tussen de in- en uitwendige larynxtumoren. Deze studie werd beperkt tot de endolarynxgezwellen. Uit de bestudering van de literatuur bleek, dat het genoemde onderscheid zich niet weerspiegelde in een algemeen geldende opvatting over deze grens. Deze wisselt bij de verschillende auteurs aanzienlijk. Er werd echter gewezen op de scherpe grens, welke er bestaat tussen lucht- en spijsweg, welke een nauwkeurige afscheiding der betreffende slijmvliezen met zich meebrengt. Deze afscheiding werd als grens aangenomen. Vervolgens bleek allereerst een nauwkeurige indeling van de in de larynx groeiende tumoren naar een oplossing te vragen. Hierbij kwam naar voren, dat achtereenvolgens anatomische, microscopisch-anatomische en histologische factoren weliswaar een zekere rol spelen, doch dat deze factoren niet voldoende aanknopingspunten bieden voor een juiste indeling van het aan variaties zo rijke materiaal, noch voldoende zijn voor een vergelijking der gepubliceerde statistieken. Uit een beknopt historisch overzicht blijkt, dat de geschiedenis van de behandeling dezer tumoren zich in een twee- à drietal tijdperken laat indelen, waarbij achtereenvolgens speciaal op chirurgisch gebied en op bestralingsterrein de successen der behandeling het meest de aandacht vragen. Dit hangt samen met de ontwikkelingsvlucht, die deze technieken successievelijk nemen, doch nu blijkt, dat er in het carcinomateuze materiaal karaktertrekken voor de dag komen, welke, van te voren onbekend, meer en meer een invloed gaan uitoefenen op de gebruikelijke onderverdeling der onderzochte gevallen; bovendien werd de ontwikkeling van een verfijnder histologische techniek er door gestimuleerd.

Op het tijdstip, dat alom de nieuwe gefractioneerde Röntgenbestralingstherapie in het voetspoor van Coutard als werkmethode wordt gebruikt, blijkt, dat de factoren, die de prognose en indicatiestelling bepalen en welke betrokken moeten worden

bij een juiste indeling van het materiaal, zeer menigvuldig zijn, nl.:

1. de zetel (plaats van oorsprong)
welke van belang is voor:
 - a. de mogelijkheden tot uitbreiding,
 - b. de mogelijkheid tot metastasering,
 - c. de relatie van de tumor tot de mediaanlijn,
 - d. het al of niet ontstaan van vroege symptomen (vroege diagnose),
 - e. de aard van de tumor en de histologie,
 - f. de bewegelijkheid;
2. de uitbreiding (stadium);
3. de groeirichting;
4. de groeiwijze;
5. de histologische maligniteit;
6. de radiosensibiliteit;
7. het tumorbed (de toestand van het vaatbindweefsel in en om de tumor);
8. de mate van differentiatie;
9. de fixatie (de mate van indringing in de spiervezels);
10. de infectietoestand;
11. de bestralingstechniek (eventuele overdosering);
12. de algemene toestand, de constitutie, het geslacht.

Wanneer al deze factoren zouden worden afgewogen bij de bestudering van de statistieken, zou een versnippering van het materiaal in te kleine, voor vergelijking waardeloze getallen ontstaan. Ter illustratie wordt een indeling aangehaald, welke overeenkomt met de meest gebruikelijke. Het blijkt evenwel, dat het nodig zal zijn, enerzijds bij de therapie, elk geval individueel te beschouwen, anderzijds bij het vergelijken der methoden en genezingscijfers van de literatuur, althans de belangrijkste dezer factoren in herinnering te houden. De waarde hiervan wordt, aan de hand van het literatuuroverzicht, besproken.

Hierna wordt in het kort de moderne ontwikkeling der radiumtherapie besproken, met name van de telecurietherapie, waarin vooral de Engelse onderzoekers een aandeel hebben gehad. Gewezen wordt op de invloed der nieuwe principes op de overige radio-therapeutische methodes, zoals het nauwkeurig

richten van de stralenbundel(s), het verlaten van de huidtolerantie als richtsnoer bij de dosering en het naar voren komen van het begrip tumordosis. De invloed van metastasen, bij de endolaryngeale carcinomen van betrekkelijk weinig belang, wordt genoemd.

De eisen, aan vergelijkbaar materiaal te stellen, blijken als volgt te moeten worden gedefinieerd.

Voor een goede statistiek is de volgende basis gewenst:

1. een 5-jaarsgenezing;
2. een nauwkeurige onderverdeling, met als belangrijkste criteria:
 - a. de localisatie,
 - b. de uitbreiding,
 - c. de al of niet aanwezige fixatie,
 - d. de histologie,
 - e. de tumorindringing in het kraakbeen,
 - f. de infectietoestand.

Een groot aantal statistieken wordt dan afgekeurd en de redenen, waarom ze niet kunnen worden gebruikt, kort toegelicht. De enkele grotere statistieken, die van belang zijn gebleven, worden dan in een overzicht neergelegd, waarbij voor een nauwkeurige vergelijking der percentagecijfers de waarschijnlijke fout mede wordt opgegeven. Vervolgens wordt dan het eigen materiaal besproken, bestaande uit 226 gevallen (224 patiënten); hierbij zijn in de therapie eveneens opeenvolgende perioden, zich uitend in veranderingen in de indicatiestelling, te onderscheiden. Naar de aard der therapeutische methode volgt dan een verdere indeling van dit materiaal. Als genezingspercentage van het gehele aangevoerde materiaal wordt (onder voorbehoud) 36 % gevonden. Voor vergelijking echter komen slechts bepaalde ondergroepen in aanmerking.

Uit de resultaten van de radio-chirurgisch behandelde groep blijkt, dat de laryngofissuur met excisie van de tumor streng moet worden beperkt tot beginnende tumoren van de stembed, welke zijn normale beweeglijkheid nog heeft behouden. Dit is in overeenstemming met wat uit het overzicht der buitenlandse statistieken is af te lezen. Een even hoog 5-jaarsgenezingspercentage wordt hierbij gevonden als in de beste dezer statistieken. Bij een volgend stadium in de ontwikkeling van een gezwel

blijkt deze methode, zelfs indien deze zou worden uitgebreid met electrocoagulatie van de tumor en kraakbeenresectie, te moeten worden verlaten voor de Röntgenbestraling volgens Coutard. In overeenstemming met enkele andere auteurs is noch de fixatie, noch de infectie hierbij een absolute contra-indicatie. Bij een nadere analyse dezer groep blijkt, aan de hand van grafieken en curven, dat het optreden van perichondritis in de hand wordt gewerkt door weinig gefractioneerde bestraling (onafhankelijk van de totale dosis). Verder is gebleken, in tegenstelling tot een nog verbreide opvatting, dat de sterkte der bestralingsreacties geen goed criterium is voor een goede tumorregressie; uit de curve valt al af te lezen, dat milde reactie en volkomen genezing heel goed samen kunnen gaan. Bij de vergedifferentieerde tumoren is een snel opgevoerde dosering tegen-aangewezen, bij de ongedifferentieerde epidermoïde en anepidermoïde kan een snelle bestraling echter, mits zij beweeglijk zijn en niet geïnfecteerd, ook gegeven worden. Hierbij kunnen vroeg optredende slikklachten als waarschuwing gelden voor een eventueel foutief therapeutisch optreden. Een overeenstemming wordt hier gevonden met hetgeen door Windholz is beschreven, en op het misleidende van de term „epithelitis” wordt gewezen.

Bij de verdere afwerking van het materiaal blijkt, analoog aan hetgeen in de literatuur hieromtrent reeds bekend was geworden, de bijzondere frequentie van het carcinoom van de ware stembed, het overwegen van het epidermoïde type op deze plaats, het bijna uitsluitend voorkomen dezer aandoening bij het mannelijk geslacht, e.d.

Behalve op het vrijwel constant voorkomen van het symptoom heesheid in de anamnese, wordt ten slotte de aandacht gevestigd op het hoesten als een klacht, welke bij vele gevallen in de voorgeschiedenis is te vinden.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Bij de behandeling van larynxtumoren is het nodig een scherpe scheiding te maken tussen het endo- en exolarynxcarcinoom. Beperken wij ons tot de endolarynxgezwellen, dan blijkt, dat bij de keuze van de toe te passen therapie met verschillende factoren rekening moet worden gehouden. Indeling naar plaats van oorsprong (zetel) en graad van uitbreiding is niet voldoende om ons een juist inzicht te geven in het vraagstuk, welke behandelingsmethode moet worden toegepast. Wat de therapie betreft, is het nodig, *elk geval individueel te beschouwen* aan de hand van een aantal factoren, welke samenhangen met de aard van de tumor en de behandelingstechniek.

Gaat men de resultaten na, welke door verschillende auteurs bij de behandeling van het endolarynxcarcinoom zijn behaald en in de literatuur gepubliceerd, dan blijkt, dat deze met elkaar niet te vergelijken zijn. Een uitzondering hierop vormen slechts enkele grote, moderne statistieken, waarbij een gelijklopende materiaalindeling en een duidelijk behandelingsthema worden aangegeven. Voor het vergelijken van de resultaten der verschillende auteurs is het nodig, dat, behalve de hierboven reeds genoemde zetel en uitbreidingsgraad, de volgende belangrijke factoren in de statistieken worden verwerkt:

1. de al of niet aanwezige fixatie van de stemband;
2. de histologische bouw van de tumor;
3. al of niet bestaande tumorindringing in het kraakbeen;
4. de infectietoestand.

Onder de chirurgische methoden neemt de laryngofissuur met excisie van de tumor een belangrijke plaats in. Zowel uit de publicaties in de literatuur als uit de bestudering van het eigen materiaal, bestaande uit de gevallen, die van 1923 tot en met 1948 werden behandeld in het Antonie van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam, blijkt, dat deze methode streng moet worden beperkt tot *beginnende gevallen van larynxcarcinoom op bewegelijke stembanden* en dan een zeer goede prognose heeft.

Bij verder uitgebreide tumoren is de gefractioneerde Röntgenbestraling volgens Coutard aangewezen, zolang nog geen doorgroei in het kraakbeen bestaat. Belangrijk is hierbij het

tempo, waarin de bestraling wordt gedoseerd. Uit een nadere analyse van de volgens de methode van Coutard bestraalde gevallen, in het Antonie van Leeuwenhoekhuis, blijkt *de invloed van de wijze van bestralen* op de verdere afloop van de behandeling. Het ontstaan van perichondritis en kraakbeenecrose wordt bevorderd door te snel opgevoerde dosering van de bestraling.

Een onderscheid moet hier worden gemaakt in de tumoren naar hun histologische opbouw en groeiwijze. Bij de gedifferentieerde epidermoïde en zich in de vlakke uitbreidende tumoren van de stemband is een snel opgevoerde dosering absoluut tegenaangewezen. Bij de ongedifferentieerde epidermoïde en anepidermoïde, bij exophytisch groeiende en extracordale tumoren is de snelle bestraling niet absoluut gecontraïndiceerd. Hier hebben de fixatie en de infectie op het resultaat een grotere invloed, dan de wijze van bestralen.

De mucositis, reactie van het slijmvlies op de bestraling, is een afscheiding van fibrine in het bindweefsel en mag niet als een epitheelreactie worden opgevat. De naam „epithelitis” is onjuist en *het ontstaan van intensieve bestralingsreacties is niet nodig voor een goede tumorregressie*. In de gevallen, waarbij de reacties op de bestraling sterk zijn uitgesproken, komen als regel vroeg slikklachten voor. Deze kunnen een waarschuwing zijn dat de bestraling gestaakt c.q. veranderd moet worden.

In verder voortgeschreden gevallen, bij tumoren met doorgroei in het kraakbeen, met uitgebreide ulceraties of uitgesproken fixatie der stembanden, is bestralen met kans op succes niet meer mogelijk. Hier is larynxexstirpatie aangewezen, mits er geen contra-indicaties op grond van de algemene toestand van de patiënt bestaan of metastasen zich reeds ontwikkeld hebben.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In the treatment of tumours of the larynx it is necessary to make a sharp distinction between carcinoma of the endo- and exo-larynx. If we confine ourselves to tumours of the endo-larynx, it appears that various factors should be taken into account when choosing the treatment to be applied. To obtain a correct answer to the question which form of treatment should be used, it is not sufficient to classify according to place of origin (site) and degree of extension. It is necessary to consider each case individually, bearing in mind a number of factors which are connected with the character of the tumour and the technique of treatment.

If we consider the results obtained by various authors in the treatment of carcinoma of the endo-larynx, published in literature then it appears that they cannot be compared with each other. Only some modern, extensive statistics form an exception to this rule; in these cases there is an identical classification of the material and a clear scheme of treatment. For a comparison of the results of the various authors it is necessary that, apart from the site and degree of extension, the following important factors are also included in the statistics:

1. presence or absence of fixation of the vocal cord;
2. the histological structure of the tumour;
3. penetration of the tumour into the cartilage, whether existing or not;
4. the state of infection.

Laryngofissure with excision of the tumours holds an important place among the surgical methods. It appears from the publications in the literature and from the study of our own material (the cases treated in the Antonie van Leeuwenhoek Huis in Amsterdam, from 1923 till 1948 included) that this method should be rigidly restricted to *early cases of carcinoma of the larynx on mobile vocal cords*; then the prognosis is good.

If the tumours have extended further, then the fractionated X-ray irradiation method of Coutard is indicated, so long as the cartilage is not yet affected. The tempo of dosage of the irradiation is important here. We can prove the influence of the

method of irradiation on the further results of the treatment from a closer analysis of the cases, irradiated according to the method of Coutard in the Antonie van Leeuwenhoek Huis. The onset of perichondritis and necrosis of the cartilage is favoured by a too rapidly increased dosage of the irradiation.

A distinction between the tumours according to their histological structure and method of growth must be made here. A rapidly increased dosage is absolutely contra-indicated for the differentiated epidermoid tumours of the vocal cords, extending along the surface. It is not absolutely contra-indicated for the undifferentiated epidermoid and anepidermoid, expansive and extra-cordal tumours. In these cases the fixation and infection exert a greater influence on the result than the method of irradiation.

Mucositis, the reaction of the mucosa to the irradiation, is a secretion of fibrin in the connective tissue; it should not be regarded as an epithelial reaction. The term *epithelitis* is incorrect; *intensive irradiation reactions are not necessary for satisfactory regression of the tumours*. As a rule there are early deglutition complaints in cases with marked reactions to the irradiation. These complaints may be a warning that the irradiation has to be stopped or the technique changed.

Successful irradiation is no longer possible in more advanced cases, for tumours invading the cartilage, with extensive ulceration or marked fixation of the vocal cords. In these cases extirpation of the larynx is indicated, provided that the general condition of the patient forms no contra-indication and that no metastases have developed.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Dans le traitement des tumeurs du larynx, il s'agit de distinguer clairement le carcinome endo-laryngien du carcinome exo-laryngien. Si nous nous bornons aux tumeurs endo-laryngiens, nous nous apercevons, quant au choix de la thérapie, qu'il faut faire attention à différents facteurs.

Une classification d'après le siège d'origine et l'extension des tumeurs ne suffit pas pour nous donner une notion assez claire de la question, quelle thérapie nous devons appliquer.

Quant à la thérapie, il faut considérer chaque cas individuel, en tenant compte de différents facteurs, qui dépendent de la nature du tumeur et qui sont en rapport avec la technique de la thérapie.

Si nous considérons les résultats, qui sont obtenus par les différents auteurs dans le traitement du carcinome endo-laryngien, et qui sont publiés par eux, il paraît que ceux-ci ne se laissent point comparer. Les seules exceptions sont quelques grandes statistiques modernes, qui se fondent sur une classification conforme, et pour lesquelles un thème de traitement clair est indiqué.

A fin de pouvoir comparer les résultats des différents auteurs, il est nécessaire que les statistiques tiennent compte, outre le siège et le degré d'extension, des importants facteurs suivants:

1. La présence de fixation des cordes ou son absence.
2. La structure histologique des tumeurs.
3. La présence, oui ou non, de pénétration du tumeur dans le cartilage.
4. L'infection.

Parmi les méthodes chirurgicales, la laryngo-fissure, suivie d'excision du tumeur, tient une place importante.

Des publications dans la littérature, aussi bien que de notre propre expérience, qui est basé sur l'étude des cas, qui sont traités de 1923 jusqu'à 1948 à l'„Antonie van Leeuwenhoekhuis" à Amsterdam, il résulte que cette méthode doit se borner aux cas débutants de carcinome laryngien sur les cordes vocales mobiles, et qu'elle a alors une prognose favorable.

Pour les tumeurs plus étendus, les rayons X fractionnés, selon

Coutard, sont indiqués, tant la pénétration dans le cartilage est absente. Surtout l'augmentation du dosage des rayons est important ici.

Il résulte d'une analyse approfondie des cas, qui ont été traités aux rayons X selon la méthode de Coutard à l'hôpital „Antonie van Leeuwenhoekhuis", que *la manière d'application des rayons influence* certainement le résultat ultérieur de la thérapie. L'apparition de périchondrite et de nérose du cartilage sera favorisée par une augmentation trop accélérée du dosage des rayons.

Il s'agit ici de différencier les tumeurs suivant leur structure histologique et leur façon de croître: Pour les tumeurs épidermoïdes différenciés des cordes vocales, qui s'étendent sur la surface, un dosage augmenté trop vite est complètement à déconseiller. Pour les tumeurs anépidermoïdes pas différenciés, pour les tumeurs extra-cordales et exophytiques, les rayons fortement augmentés ne sont pas absolument fautifs. Dans ces cas, la fixation et l'infection, ont une influence plus grande sur le résultat que la mode d'application des rayons.

La réaction de la muqueuse (la mucosité) est une sécrétion de fibrine dans le tissu conjonctif, et ne peut pas être considérée comme une réaction de l'épithèle. Le nom „épithélite" est faux, et *l'apparition de réactions intensifs, dues aux rayons, n'est pas nécessaire pour une bonne régression du tumeur*. Dans les cas, où les réactions, causées par les rayons, sont très prononcées, des plaintes précoces de dysphagie apparaissent généralement. Ces plaintes peuvent fournir un avertissement pour cesser ou pour modifier les rayons..

Pour des tumeurs plus avancés, pour les tumeurs pénétrants dans le cartilage, avec des ulcérations ou une fixation prononcée des cordes vocales, l'application des rayons X est impossible. Pour ces cas, l'exstirpation du larynx est indiquée, à condition qu'il n'y existent pas d'obstacles, causés par la condition physique générale du patient, et tant que les métastases ne se sont pas encore formés.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

- Adam, A., Zeitschr. für H.N.O. 40, 192 (1937).
 Ahlbom, H. E., Acta Radiologica 22, 539 (1941).
 ———, Acta Radiologica 22, 155 (1941).
 Albrecht, W., Zeitschr. für Hals usw. heilkunde 40, 295 (1937).
 Babcock, J. W., Surgical Clinics of North America p. 301 (1934).
 Backer, J. de, Belgisch Tijdschr. voor Geneeskunde 4, 696 (1948).
 Baclesse, F., Brit. J. Radiol. 1949. Supp. 3.
 Beck, J., Annals of Oto-rhinolaryngology 23, 166 (1914).
 Berven, E. G. E., Zeitschr. für H.N.O. 40, 1 (1937).
 Berlendis, P. A., Revue de Laryngologie, Otol. et Rhinol. 69, 356 (1948).
 Blady, J. G. and W. E. Chamberlain, Am. J. Roentg. 51, 480 (1944).
 Borak, J., Monatschr. für Ohrenheilk. und Lar.rhin. 69, 1108 (1935).
 Borst, M., Das pathologische Wachstum in Aschoff, L.: Pathologische Anatomie, Gustav Fischer, Jena (1928).
 Botella, J. E., Archives internat. de Laryngologie, d'Otol. et de Rhin. 16, 1251 (1903).
 Broyles, E. N., Annals of Oto-rhinolaryngology 52, 342 (1943).
 Burger, H., Leerboek der Ziekten van oren, neus, mond, keel en slokdarm, de Erven F. Bohn, Haarlem (1928).
 Buzoianu, G., Monatschr. für Ohrenheilk. und Lar.rhin. 78, 210 (1944).
 Campian, A., Monatschr. für Ohrenheilk. und Lar.rhin. 75, 312 (1941).
 ———, Monatschr. für Ohrenheilk. und Lar.rhin. 75, 205 (1941).
 Charteris, A. A., Journal of Laryngology and Otology 62, 163 (1948).
 Cheppegrell, R., Archives de lar., d'otol. et rhin. 16, 466 (1903).
 Cisneros, D. J., Archives Intern. de Laryngologie, d'Otol. et de Rhin. 16, 930 (1903).
 Clerf, L. H., Archives of Otolaryngology 32, 484 (1940).
 Clerf, L. H., F. J. Putney and J. J. O'Keefe, The Laryngoscope, 58, 632 (1948).
 Cojazzi, L., Arch. Ital. di Otol., Rhinol. e Laryng. 58, 166 (1947).
 Colledge, L., Proceedings Royal Soc. Med. 33, 661 (1940).
 Corning, H. K., Lehrbuch der topografischen Anatomie, München, J. F. Bergmann 1923.
 Coutard, H., The Am. Journ. of Roentg. and Radium therapy.
 ———, Archives de l'Institut du Radium de Paris, Radiophys. et Radiother. II, 4 p. 541.
 ———, Communication IVe Congrès international de Radiologie, p. 203 (1934).
 ———, The Lancet, Bnd. 227, p. 1 (1934).
 ———, Journal de Radiologie et d'électrologie 21, 402 (1937).
 ———, Surgery, Gynecology and Obstetrics 68, 467 (1939).
 ———, Radiology, 34, 136 (1940).
 ———, et A. Hautant, Annales des maladies de l'Or. et du Larynx 42, 962 (1923).
 Crowe, S. J. and E. N. Broyles, Annals of Otology, Rhin. and Lar., 47, 876 (1938).
 Cutler, Max, J.A.M.A. 124, 967 (1944).
 ———, Archives of Otolaryngology 39, 53 (1944).
 Davis, H., Proceedings Royal Soc. Med. 38, 353 (1945).
 Demetriades, Th. D. en D. Joannovitsch, Practica Otorhinolar. 1, 112 (1938).
 Demetriades, Th. D. en D. Joannovitsch, The Journal of Laryngology and Otology, 62, 613 (1948).
 Denker, A. en O. Kahler, Handbuch der Hals usw. heilkunde Berlin, J. Springer, 1929.
 Donlan, Ch., Radiology 50, 463 (1948).
 Ducuing, J. et L. Ducuing-Toulouse, Zeitschr. für H.N.O. 40, 413 (1937).
 Edling, Lars, Radiology 25, 267 (1935).
 Ellis, F., British Medical Bulletin 4, 36 (1946).
 Englmann, Zeitschr. für H.N.O. 40, 387 (1937).
 Ferrari, R. C., Boletín del Instit. Clin. Quirúrgica, 22, 179 (1946).
 Figi, F. A. and G. B. New, Archives of Otolaryngology, 9, 386 (1929).
 Fraser, J. S. and D. Watson, Journ. of Laryngology and Otol. 39, 79 (1924).
 Friedman, M., 1945 Yearbook of Radiology p. 287.
 Gault, Annales des mal. de l'or. et du lar. 48, 411 (1929).
 Garfin, S. W., The New England Journ. of Medicine, 213, 1109 (1935).
 Garland, L. H., Radiology, 24, 261 (1935).
 Gerlings, P. G., Ned. Tijdschr. voor Geneesk., 85, 1289 (1940).
 Gilse, P. H. G. van, Zeitschr. für H.N.O., 40, 359 (1937).
 Gluck, Th. und J. Soerensen, Archiv für Laryngologie, 33, 84 (1920).
 Glucksmann, A., British Med. Bulletin, 4, 26 (1946).
 Gros, J. C., Practica Otorhinolaryng., 3, 369 (1940).
 Hajek, M. en A. Heindl, Monatschr. für Ohrenheilk. und Laryng. rhin., 69, 385 en 583 (1935).
 Hammond, A. E., Arch. of Otol., 28, 355 (1938).
 Harris, W. and P. Klemperer, Arch. of Otol., 28, 355 (1938).
 Hartog, C. M., Acta Otolaryngologica, 10, 252 (1927).
 Hautant, A., Annales des mal. de l'or. et du larynx, 48, 411 en 671 (1929).
 ———, Zeitschr. für H.N.O., 40, 15 (1937).
 Hirsch, I. S. and S. M. Baum, Radiology, 24, 281 (1935).
 Hoed, D. den, Zeitschr. für H.N.O., 40, 156 (1937).
 ———, Over de werking van harde Röntgenstralen en gammastralen van radium, dissertatie Amsterdam, 1934.
 ———, 1945 Yearbook of Radiology, p. 288.
 Howes, W. E. and M. D. Plateau, Archives of Otol., 40, 133 (1944).
 Huizinga, E., Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde, 92, 4 (1947).
 Jackson, Ch. and Ch. L. Jackson, The larynx and its diseases, Phil. 1937.
 ———, J.A.M.A., 111, 1986 (1938).
 ———, Arch. of Otolaryng., 31, 23 (1940).
 ———, Diseases of Nose, Throat and Ear, W. B. Saunders C. Phil. and London 1945.
 ———, Cancer of the Larynx, W. B. Sanders Co. Phil. and London 1939.
 Jackson, Ch. L. and C. M. Norris, Laryngoscope, 55, 196 (1945).
 Jesberg, S., California Medicine, 68, 303 (1948).
 Jessen, J., Acta Otolaryngologica, 10, 321 (1927).
 Kemmler, J. I., Laryngoscope, 57, 704 (1947).
 Kernan, J. D., Laryngoscope, 52, 253 (1942).
 Lang, A., Acta Otolaryngologica, 31, 466 (1943).
 Laurence, G. C., Radiology, 25, 166 (1935).

- Laurens, G., M. Aubry et A. Lemariey, *Précis d'otorhinolaryngologie*, Masson & Cie. 1940.
- Lederman, M., *The British Journal of Radiology*, 16, 298 (1943).
- , *The postgraduate Medical Journal*, 16, 309 (1940).
- , *Proceedings Royal Soc. Medicine*, 38, 353 (1945).
- , and W. V. Mayneord, *The British Journal of Radiology*, 16, 301 (1943).
- , and W. A. Mill, *The Journ. of Laryngology and Otology*, 52, 471 (1942).
- Lemaître, M., *Les Annales d'otolaryngologie*, 12, 42 (1944).
- Lenart, Z. v., *Monatschr. für Ohrenheilk. und Laryngorhinologie*, 75, 391 (1941).
- Lenz, M., 1943 *Yearbook of Otorhinolaryngology*, p. 454.
- Leroux-Robert, J., *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*, 4, 356 (1948).
- Levie, B., *Over kwaadaardige pharynxgezwellen, mede in verband met de moderne stralenterapie*, dissertatie Amsterdam, 1937.
- Lubbers, B., *Über Larynx- und Hypopharynxcarzinomen*, Diss. A'dam, 1937.
- Luc, H., *Annales des maladies de l'oreille et du larynx*, 42, 955 (1923).
- Maisin, J. en P. Estas, *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 30 (1937).
- Marschik, H., *Zeitschr. für Krebsforschung*, 49, 250 (1939).
- Martin, H., *Annals of Otorrhino- and Laryngology*, 49, 723 (1940).
- , *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 409 (1937).
- McCall, J. W., *The Annals of Otol., Rhin. and Lar.*, 52, 364 (1943).
- , and W. G. Stover, *The Laryngoscope*, 54, 659 (1944).
- McCready, J. H., *Radiology*, 34, 146 (1940).
- McKenty, J. E., *Archives of Otolaryngology*, 3, 205, 305, (1926).
- , *Journal of Laryngology and Otology*, 39, 67 (1924).
- Meland, N., *Radiology*, 24, 276 (1935).
- Müller, R., *Strahlentherapie*, 63, 483 (1938).
- Mustakallio, S., *Acta Radiologica*, 25, 1944.
- Negus, V. E., *Journal of Laryngology and Otology*, 52, 113 (1948).
- , *The Mechanism of the Larynx*. Londen, Wm. Heinemann Medical Books Ltd. 1929.
- New, G. B., *Journ. of Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 68, 462 (1939).
- , and J. B. Erich, *Arch. of Otolaryngology*, 32, 123 (1940).
- , and E. Fletcher, *J.A.M.A.*, 99, 1754 (1932).
- , *Journ. of Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 46, 869 (1928).
- Nielsen, J. and O. Strandberg, *Acta Radiologica*, 23, 189 en 255 (1942).
- Orton, H. B., *The Laryngoscope*, 58, 181 (1948).
- , *Arch. of Otolaryngology*, 28, 153 (1938).
- Peck, W. S., J. H. Maxwell and F. Lamberson, *The Laryngoscope*, 51, 97 (1941).
- Piringer-Kuchinka, A., *Monatschrift für Ohrenheilkunde und Laryngorhinologie*, 78, 23 (1944).
- Ponthus, P. et J. Awad, *Les Annales d'otolaryngologie*, 65, 149 (1948).
- Pouget, R. J., *Annales des maladies de l'or. et du lar.* 48, 151 (1929).
- Proctor, B., J. E. Lofstrom and L. E. Nurnberger, *The Laryngoscope*, 58, 225 (1948).
- Quick, Douglas, *The Amer. Journal of Roentgenol. and Radiumtherapy*, 38, 821 (1937).
- Read, J., *Brit. Med. Bulletin*, 4, 43 (1946).

- Rehák, P., *Monatschrift für Ohrenheilk. und Lar. rhin.*, 78, 42 (1944).
- Rering, C. H., *Over de moderne stralenterapie van kwaadaardige keelgezwellen*. Dissertatie Amsterdam 1949.
- Roy, J. N., *Annales des maladies de l'oreille et du larynx*, 48, 51 (1929).
- Ruédi, J. en W. Minder, *Practica oto-rhino-laryngologica*, 6, 113 (1944).
- Russ, S., *British Medical Bulletin*, 4, 49 (1946).
- Salinger, S., *Arch. of Otolaryngology*, 32, 887 (1940).
- Schall Leroy A., *The New England Journal of Medicine*, 229, 574 (1943).
- Scheier, M., *Allg. Med. Central Zeitung*, 8, (1901). (Bijblad Monatschrift für Ohrenheilkunde).
- Schiller, W., *Science*, 85, (1937) Suppl. No. 4, p. 246.
- Schnitz, H. R., *Strahlentherapie*, 66, 203 (1939).
- , and A. Zuppinger, *Practica Oto-rhino-laryngologica*, 10, 61 (1948).
- , and F. Nager, *Zeitschrift für K.N.O.*, 40, 134 (1937).
- Schmiegelow, I. E., *Acta Otolaryngologica*, 10, 315 (1927).
- , *Annals of Otol., Rhinol. and Lar.*, 23, 523 (1914).
- Sebileau, P., *Le carrefour aéro-digestif, le larynx, le pharynx*, Paris 1924.
- Schwartz, M., *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 332 (1937).
- , *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 556 (1937).
- Soerensen, J., *Zbl. für Hals usw. heilkunde*, 3, 161 (1923).
- Stebbing, *Proceedings of the Royal Soc. of Medicine*, 33, 661 (1940).
- Terracol, J., *Les Annales d'oto-laryngologie*, 12, 65 (1944).
- , et C. Bringer, *Les Annales d'oto-laryngologie*, 65, 1 (1948).
- Thomson, St. Clair, *Annales des mal. de l'oreille et du larynx*, 48, 1079 (1929).
- , *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 403 (1937).
- , *Archives of Otol.*, 3, 37 (1926).
- , and L. Colledge, *Cancer of the larynx*, Kegan Paul, Trench, Trubner & Co., London 1930.
- Thorwal, A., *Acta Otolaryngologica*, 34, 331 (1946).
- Torrigiani und Palumbo, *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 44 (1937).
- Tucker, G., *Archives of Otolaryngology*, 21, 1 (1935).
- , *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 46, 303 (1928).
- , *Archives of Otolaryngology*, 3, 20 (1926).
- Vogel, K., *Zeitschrift für H.N.O.*, 40, 172 (1937).
- Waldapfel, R., *Annals of Otol. Rhin. and Laryngology*, 49, 647 (1940).
- Walsh, Th. E., *The Laryngoscope*, 57, 414 (1947).
- Wassink, W. F., *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 78, 4079 (1933).
- , *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 80, 1491 (1935).
- Zachrisson, C. G., *Acta Radiologica*.
- Zinn, W. F., *Annals of Otol.- Rhin. and Laryngology*, 47, 453 (1938).
- Zöllner, F., *Strahlentherapie*, 70, 193 (1941).
- Zuppinger, A., *Strahlentherapie*, 70, 361 (1941).
- , *Maligne Pharynx- und Larynx-tumoren*, G. Thieme, Leipzig, 1931.
- , 1945 *Yearbook of Radiology*, p. 293.

TABEL VI

Groep	Jaar	H.M. nummer	Genus		Casus		Aetas	Duur symptoom				Aard symptoom (x = 1ste symptoom)														Localisatie									
			Man	Vrouw	P	R		< 3 mnd.	< 6 mnd.	< 1 jaar	> 1 jaar	Heesheid	Slijm	Pijn	Bloed	Slikkl.	Slikpijn	Hocsten	Verslikken	Metastasen	Uitstr. pijn	G. al. gevoel	Benauwd	Stridor	Rechts	Links	Dubbelz.	Stemband	Valse stemb.	Sinus Morg.	Subglottisch	Vestibulum	Anderen	Te uitgebr.	
III i	1939	9011	+			+	42					?												+			+								
g	1942	11051	+		+		37			+		x		(+)			+							+			+								
m	1941	11028	+		+		54				+	x		+				+				+		+			+								
m	1943	12075	+			+	57					?										x			+		+								
n	1943	12111	+		+		58	+				x													+		+								
n	1944	12445	+		+		45				+	x	+				+							+			+								
n	1944	12402	+		+		63			+		x	+				+					+	+			+	+								
m	1945	14104	+		+		59			+		x		+			+	+						+			+								
g	1946	14366	+		+		53		+			x		(+)												+		+							
g	1947	15200	+		+		71				+	x															+		+						
g	1947	15269	+		+		51	+				x														+		+							
g	1947	15255	+		+		51			+		x														+		+							
g	1948	16295	+		+		67		+			x															+					+			
g	1948	16402	+		+		50				+	x														+		+							
r	1947	16127	+		+		50				+	x												+			+								
n	1947	15473	+		+		56	?				x					+					+				+	+								
n	1947	15479	+		+		52				+	x	+				+							+			+								
n	1947	16070	+		+		58			+		+				+	x									+						+			
			18	0	16	2																													
IV g	1928	3452	+			+	67					x												+										+	
po	1930	4042	+		+		60				+	x										+			+									+	
m + r	1930	4109	+		+		70				+	x				+		+	+	+				+										+	
m	1932	4085	+			+	51					x					+			+					+									+	
r	1937	7244	+			+	48			(+)		x	+		+		+							+										+	
i	1941	10169	+			+	54						+								+					+								+	
r	1942	11124	+		+		58				+	x	+	+					+			+				+		+							
po	1943	12073	+		+		60			+		x				+			+								+	+							
r	1943	12187	+		+		59				+	x							+			+		+			+		+						
m	1942	11193	+		+		49		+			x	+														+		+						
i	1944	12436	+			+	60					?															+							+	
m	1945	13407	+		+		70			+		x				+						+				+		+						+	
r	1945	14013	+		+		62			+		x												+										+	
po	1945	13454	+		+		58	+				x					+										+		+					+	

TABEL VI

Aard symptoom (x = 1ste symptoom)												Localisatie							Histologie					Aet.			Klin. type				Bijzonderheden					
Slijm	Pijn	Bloed	Slikkl.	Slikpijn	Hoesten	Verslikken	Metastasen	Uitstr. pijn	C. al. gevoel	Benauwd	Stridor	Rechts	Links	Dubbelz.	Stemband	Valse stemb.	Sinus Morg.	Subglottisch	Vestibulum	Anderen	Te uitgebr.	Ep. ca. c.	Ep. ca. m.	Semi-epid.	Anepiderm.	Epid. ca.	Papilloc	Tabak	Alcohol	Lues		Papillomat.	Vlak	Exophyt.	Ulcererend	
												+			+							?						+				+				
	(+)				+							+			+							+						+					+			
	+			+			+			+		+			+							+						+	+		+			+		hobbelig
										x			+		+							+						+				+				constructiegevoel
												+			+												+	+					+			
+					+							+			+											+		+				+				knobbelig
+					+					+	+			+	+								+					+					+			
	+			+	+							+			+							+						+	+		+				+	(rechts) amyloid
	(+)												+		+							+						+					+			
														+	+								+					?	?				+			
													+		+								+					?	?				+			
													+		+				+				+					?	?					+		polypeus 1/2 vlak
													+		+							+						+				+				
				+						+					+							+						+				+				
+					+							+			+							+	+					+	+	+	+			+		hobbelig
			+	x									+						+							+		+	+			+		+		
												+										+				+										
										+			+									+	+				+	+				+				
			+		+	+	+					+										+	+					?	?		+			+		hobbelig
				+			+						+									+	+					+	+				+	+		
+		+		+								+										+	+					+	+					+	+	
+								+					+									+						+	+					+		
+	+					+			+				+		+							?						+			+					
			+				+							+	+							+						+				+				
							+			+			+		+								+					+					+		+	
+													+		+								+					+	?				+		+	
			+							+				+								+	+					?	?			?			hele larynx doorgroeid	
												+										+	+					+	+			+				
				+									+									+	+					+				+				
													+									+	+					+	+			+				
		+						x					+									+	+					+	+			+				

n	1930	4236	+		72	+				x									+					+	?													
g	1934	5405	+	+	68			+	x	+						+			+						+	+												
m	1937	7365	+		57																							+										
i	1941	10279	+	+	63			+	x	+		+			+			+		+					+	+												
n	1941	10437	+	+	63		+		x	+			+		+		+	+	+	+		+			+		+											
g	1945	13335	+	+	49		+		x	+			+	+					+		+							+										
n	1945	13349	+		53				x	+				+				+	+	+					+	+												
n	1945	13375	+	+	64		+		x										+						+	+												
n	1945	13316	+	+	77		+		x	+	+				+				+						+		+											
m	1945	13343	+	+	64			+	x			+				+	+		+					?	+		+											
i	1944	13184	+	+	73		+		x									+				+				+												
r	1946	14385	+	+	63	?				?									+						+	+												
r	1947	16116	+	+	53		+		x			+			+				+						+			+										
r	1944	13035	+	+	68			+	x						+			?			+					+												
g	1937	15454	+		49					?								?							+	+												
n	1946	14420	+	+	67		+		x									+		+																		
g	1948	17043	+	+	61			+	x		+		+					+					+			+												
			19	0	16	3																																
VI r	1931	4345	+	+	59			+	x						+			+	+						+													
po	1930	4215	+		77		?		?									?		?						?												
i	1934	6067	+		58				+	+				x				+							+		?											
i	1934	9164	+	+	60			+	x					+		+		+		+					+	+												
po	1942	11114	+	+	73			+	x	+		+			+			+	+					+	+													
po	1943	12303	+	+	53		+		x		+		+				+		+						+	+												
+	1942	11041	+	+	82			+	x									+		+						?												
po	1944	13176	+		65							x					+		?						+	+												
i	1944	13007	+	+	57		+		x								+		+						+	+												
n	1944	13648	+	+	67			+	x				+		+			+		+					+	+												
r	1948	16299	+	+	78	+			x			+			+			+		+							+											
r	1948	16338	+	+	51			+	x	+				+		?			+						+	?												
po	1948	16345	+	+	60			+	x	+		+	+	+				+		+					+	?												
n	1946	15114	+	+	52		+		x			+	+	+		+			+						+	?												
po	1947	15233	+	+	55		+		x										+						+	+												
n	1947	16284	+		60												x		+						+	?												
			16	0	13	3																																
Totaal . . .			74	0	60	14		7	7	18	25	66	20	9	8	11	14	15	6	9	5	2	25	6	22	34	13	25	1	1	2	3	1	39	17	35	2	5
								4?		14R		4?	2?						1?						4?										11?			
												4N														1 Lykl.												
														</																								

[illegible]

TABEL VII

Groep	Totaal	Genus		Casus		Duur symptoom				Aard symptoom													Localisatie			Histologie											
		Man	Vrouw	P	R	< 3 mnd.	< 6 mnd.	< 1 jaar	> 1 jaar	Heesheid	Slijm	Pijn	Bloed	Slikkl.	Slikpijn	Hoesten	Verslikk.	Metast.	Uitstr. pijn	C.al. gevoel	Benauwd	Stridor	Rechts	Links	Dubbelz.	Stemb.	Valse stb.	Sinus M.	Subglott.	Vestibulum	Andere	Te uitgebr.	Ep. ca. c.	Ep. ca. m.	Semi-epid.	Anepiderm.	Epid. ca.
IA	54	51	3	51	3	18	14	10	10	50	13	2	(1)	1	2	8	0	1	1	2	(2)		22	22	10	48	2	1	2		1		25	12	3	3	8
						2?				1N		(1)																				2?					
										3?																											
I B	19	19		19		3	5	8	2	18	2	4	0	0	1	0	1	0	1	0	5		10	5	4	11		1				7	10	4	1	3	
						1?				1?		(1)																				1?					
I	73	70	3	70	3	21	19	18	12	68	15	6	(1)	1	3	8	1	1	2	2	5		32	27	14	59	2	2	2		1	7	35	16	4	6	8
						3?				4?		(2)									(2)											3?					
										1N																											
II	77	74	3	74	3	14	18	12	33	74	31	13	15	11	10	18	6	11	8	2	20	8	25	43	9	47	9	2	4	3	1	10	23	23	0	7	
										1?																	2?						16?				
III—VI	74	74	0	60	14	7	7	18	25	66	20	9	8	11	14	15	6	9	5	2	25	6	22	34	13	25	1	1	2	3	1	39	17	35	2	5	
						4?		(14R)		4N								1?						4?									11?				
										4?	2?												1 lymph.					1 Lykl.									
Totaal	224	218	6	204	20	42	44	48	70	208	66	28	23	23	27	41	13	21	15	6	50	14	79	104	36	131	12	5	8	6	3	56	75	74	6	18	1
						7?		(14R)		9?	2?	(2)	(1)				1?				(2)			4?			2?						30?	1B.			
						1 lymph.				5N													1 Lykl.			1 Lykl.											

Verklaring der tekens:

Het kruisje + geeft aan welk symptoom, resp. localisatie of klinisch type (zie bovenaan), aanwezig was in het desbetreffende geval.

x betekent: het symptoom dat het eerste optrad.

(x) resp. (+) betekent: weinig uitgesproken.

? betekent: niet opgegeven in de ziektegeschiedenis.

+ betekent: vertoonde meer dan één karaktertrek.

De kleine letters in de eerste kolom geven de doodsoorzaak aan, zoals in de vorige tabellen.

ep. ca. c. = epidermoid carcinoom (huidtype).

ep. ca. m. = epidermoid carcinoom (slijmvlietype).

epid. ca. = epidermoid carcinoom (verdere differentiatie niet opgegeven in de ziektegeschiedenis).

Bijzonderheden:

L. leucopl. = links op het desbetreffende onderdeel was leucoplakie aanwezig.

paraker. = parakeratose.

ca. beslag = carcinomateus beslag.

NVP = niet verhoornend plaveiselcarcinoom.

met. = metastasen.

R. = recidief.

PE. = proefexcisie.

N. = geen tabak resp. alcohol gebruikt.

1B. = 1 Bowen.

Verklaring der kleine letters in de eerste kolommen der tabellen IV, V en VI:
g = goed, resp. meer dan 5 jaar (gevallen vóór Sept. 1945) of nog geen 5 jaar (gevallen na Sept. 1945).

i = overleden aan intercurrente ziekten zonder verschijnselen van carcinoom
R = recidief, opgetreden na de behandeling, waarvan niet was opgegeven, hoe lang de klachten hadden geduurd.

po = postoperatieve dood.

n = overleden aan necrose, slijkpneumonie en andere gevolgen der bestraling.

m = overleden aan metastasen.

TABEL VII

Duur symptoom				Aard symptoom													Localisatie							Histologie					Aet.			Klin. type							
3 mnd. √	6 mnd. √	1 jaar √	1 jaar ∧	Heesheid	Slijm	Pijn	Bloed	Slikkl.	Slikpijn	Hoesten	Verslukk.	Metast.	Uitstr. pijn	Cal. gevoel	Benaauwd	Stridor	Rechts	Links	Dubbelz.	Stemb.	Valse stb.	Sinus M.	Subglott.	Vestibulum	Andere	Te uitgebr.	Ep. ca. c.	Ep. ca. m.	Semi-epid.	Anepiderm.	Epid. ca.	Papilloc	Tabak	Alcohol	Lues	Papillom.	Vlak	Exophyt.	Ulceratie
18	14	10	10	50	13	2	(1)	1	2	8	0	1	1	2	(2)		22	22	10	48	2	1	2		1		25	12	3	3	8					17	36	3	3
2?				1N		(1)																					2?								(3)	1?			
				3?																																			
3	5	8	2	18	2	4	0	0	1	0	1	0	1	0	5		10	5	4	11		1				7	10	4	1	3					8	8	2	5	
1?				1?		(1)																					1?									1?			
21	19	18	12	68	15	6	(1)	1	3	8	1	1	2	2	5		32	27	14	59	2	2	2		1	7	35	16	4	6	8		7N	40N	4	25	44	5	14
3?				4?		(2)									(2)												3?						9?	11?	(3)	2?			
				1N																													57+	22+					
14	18	12	33	74	31	13	15	11	10	18	6	11	8	2	20	8	25	43	9	47	9	2	4	3	1	10	23	23	0	7	7	1	9N	27N	1	6	48	20	31
				1?																	2?						16?						8?	12?		3?			
																																	60+	38+					
7	7	18	25	66	20	9	8	11	14	15	6	9	5	2	25	6	22	34	13	25	1	1	2	3	1	39	17	35	2	5	4		4N	31N	3	13	40	14	24
4?		(14R)		4N								1?						4?									11?						16?	18?		6?			
				4?	2?												1 lymph.			1 Lykl.													54+	25+					
42	44	48	70	208	66	28	23	23	27	41	13	21	15	6	50	14	79	104	36	131	12	5	8	6	3	56	75	74	6	18	19	1	20N	98N	8	44	132	39	69
7?		(14R)		9?	2?	(2)	(1)					1?			(2)			4?			2?						30?	1B.					33?	41?	(3)	11?			
1 lymph.				5N													1 Lykl.			1 Lykl.													171+	85+					

na:
 it aan welk symptoom, resp. localisatie of klinisch type
 aanwezig was in het desbetreffende geval.
 optoom dat het eerste optrad.
 ent: weinig uitgesproken.
 gegeven in de ziektegeschiedenis.
 nde meer dan één karaktertrek.
 de eerste kolom geven de doodsoorzaak aan, zoals in de
 moid carcinoom (huidtype).
 moid carcinoom (slijmvliestype).
 moid carcinoom (verdere differentiatie niet opgegeven in
 ziektegeschiedenis).

Bijzonderheden:

L. leucopl. = links op het desbetreffende onderdeel was leucoplakie aanwezig.
 paraker. = parakeratose.
 ca. beslag = carcinomateus beslag.
 NVP = niet verhoornend plaveiselcarcinoom.
 met. = metastasen.
 R. = recidief.
 PE. = proefexcisie.
 N. = geen tabak resp. alcohol gebruikt.
 1B. = 1 Bowen.

Verklaring der kleine letters in de eerste kolommen der tabellen IV, V en VI:

g = goed, resp. meer dan 5 jaar (gevallen vóór Sept. 1945) of nog geen
 5 jaar (gevallen na Sept. 1945).
 i = overleden aan intercurrente ziekten zonder verschijnselen van carcinoom
 R = recidief, opgetreden na de behandeling, waarvan niet was opgegeven,
 hoe lang de klachten hadden geduurd.
 po = postoperatieve dood.
 n = overleden aan necrose, slijkpneumonie en andere gevolgen der bestraling.
 m = overleden aan metastasen.

TABEL IV

Groep	Jaar	H.M. nummer	Genus		Casus		Aetas	Duur symptomen				Aard symptoom (x = 1ste symptoom)														Localisatie										Histologie					
			Man	Vrouw	P	R		< 3 mnd.	< 6 mnd.	< 1 jaar	> 1 jaar	Heesheid	Slijm	Pijn	Bloed	Slikkl.	Slikpijn	Hoesten	Verslikken	Metastasen	Uitstr. pijn	C. al. gevoel	Benauwd	Rechts	Links	Dubbelz.	Stemband	Valse stemb.	Sinus Morg.	Subglottisch	Vestibulum	Andere	Te uitgebr.	Ep. ca. c.	Ep. ca. m.	Semi-ep.	Anep.				
IA g	1924	2100	+		+		49			+		+		(x)				(+)					+			+							+								
g	1926	2320	+		+		49			+	x	+					+								+	+								+							
g	1926	2452	+		+		62			+	x								+					+		+								+							
g	1927	3001	+		+		56			+	x														+	+								+							
g	1928	3238	+		+		67		+		+	x															+									+					
g	1929	3382	+		+		64			+	x														+	+								+							
g	1931	5618		+	+		61		+		x												+			+								+							
g	1931	4344	+		+		64	+			x													+			+									+					
g	1932	4469	+		+		64			+	x														+	+								+							
g	1933	5186	+		+		77	+			x													+		+								+							
r	1934	5421	+		+		70		+		geen klachten, eerst operatie geweigerd																				+		+						+		
i	1923	1450	+		+		68			+	x	+				+									+	+								+							
i	1926	2395	+		+		73			+	x														+		+							+							
i	1932	5081	+		+		71	+			x														+		+							+							
g	1937	7419	+		+		62	+			x														+		+							+							
g	1937	7453	+		+		43		+		x	+											+			+															
g	1937	8007	+		+		59	+			x															+	+							+							
g	1938	9229	+			+	46	+			x	+											+			+															
g	1939	11753		+		+	30		+		x	+														+	+								+						
r	1937	8031	+		+		78	+			x															+	+								+						
r	1936	7027	+		+		61	+			x	+													+		+								+						
g	1940	9333	+		+		63	+			x						+			+			+			+								+							
g	1940	9443	+		+		74	+			x														+		+														
g	1940	10071	+		+		72				+	x	+												+				+					+							
g	1940	10092	+		+		49		+		x															+	+							+							
g	1941	10205	+		+		63	+			x					(+)							+			+								+							
r	1941	10236	+		+		62		+		x												+			+								+							
g	1942	11073	+		+		62			+	+						x						+			+								+							
r	1942	11310	+		+		65				+	x					+							+		+									+						
g	1942	11379	+		+		58			+		(+)								x			+			+							+								
g	1943	12116	+		+		55	+			x												+			+									+						
r	1941	11026	+		+		74				+	x												+					+												
i	1942	11049	+		+		72			+	x				+											+	+								+						
g	1944	12387	+		+		59			+	x												+			+								+							
g	1944	13068	+		+		68				x												+			+								+							

TABEL IV

Hesheid	Aard symptoom (x = 1ste symptoom)										Localisatie							Histologie					Act.			Klin. type				Bijzonderheden					
	Slijm	Pijn	Bloed	Slikkl.	Slikpijn	Hoesten	Verslikken	Metastasen	Uitstr. pijn	C. al. gevoel	Benauwd	Rechts	Links	Dubbelz.	Stemband	Valse stemb.	Sinus Morg.	Subglottisch	Vestibulum	Andere	Te uitgebr.	Ep. ca. c.	Ep. ca. m.	Semi-ep.	Anep.	Epid. ca.	Tabak	Alcohol	Lues		Papillom.	Vlak	Exophyt.	Ulcerend	
+		(x)				(+)						+			+							+					+	+		+			+	L. leucopl.	
x	+					+								+	+											+	+		+		+		+		
x								+					+		+							+					+	+			+			paraker	
x														+	+							+					?	?		+	+				
+	x												+			+									+		+	+		?				L. leucopl.	
x													+		+							+					?	?		+	+				
x												+			+							+								+					
x													+			+									+		+	+			+				
x														+	+							+					+	+			+			R > L	
x													+		+							+					+			+					
	geen klachten, eerst operatie geweigerd												+		+									+					+	+		+		(+)	paraker
x	+				+									+	+							+					+	+		+				+	
x													+		+							+								+					
x													+		+							+					+	+				+			
x													+		+							+					+	+				+			
x	+											+			+											+	+			+				Bowen	
x														+	+							+					+	+		+				hobbelig	
x	+											+			+										+	+					+			ca. Beslag	
x	+													+	+								+				+	+			+				
x														+	+								+				+	+			+				
x	+												+		+								+				+	+				+			
x													+		+								+			+	+				+				
x													+		+								+				+	+			+				
x	+												+		+								+				+	+			+			hobbelig	
x														+	+							+					+	+		+					
x					(+)							+			+								+				+				+		+		
x												+			+								+				+	+				+			
+	+					x						+			+							+					+	+			+		+		
x						+							+		+									+			+	+			+				
+	(+)									x		+			+							+					+	+			+			ruw witoppervlak	
x												+			+									+						+				weinig gediff.	
+	x												+				+									+	+				+				
x				+										+	+								+				+	+				+			
x												+			+								+				+	+				+			

[illegible]

[illegible]

STELLINGEN

I

De bewusteloosheid bij commotio cerebri treedt op, doordat de intracraniële druk stijgt boven de systolische bloeddruk.

II

Bij de behandeling van kramp van de contractiering verdient het gebruik van amylnitriet in een dosis van 30 druppels aanbeveling.

III

Op dit ogenblik is de weefseltherapie van sommige oogziekten, met name de myopische degeneratie, verantwoord te achten.

IV

De door Lewin en Wassen toegepaste behandeling van reumatische arthritis met gelijktijdige injecties van Doca en vitamine C verdient geen aanbeveling.

V

Bij de behandeling van lupus vulgaris met Vitamine D₂ doseren men uit angst voor intoxicaties niet te laag.

VI

Het langdurig opgeven van bloed door patiënten met longinfaret is veelal het gevolg van een haemorrhagische bronchitis; omgekeerd moet de aanwezigheid van een segmentale bronchitis aan de mogelijkheid van een longinfaret doen denken.

VII

Het voorschrift van artikel 953 van het Burgerlijk Wetboek is verouderd — het is enerzijds te eng, anderzijds te ruim.

VIII

Bij de behandeling van pleuritis exsudativa en de nabehandeling van thoracotomieën, in het bijzonder indien deze gecompliceerd wordt door een haematothorax, verdient het gebruik van streptokinase aanbeveling.